

# Benign Rekürrent İntrahepatik Kolestaz Tanılı Bir Olgu

A CASE WITH BENIGN RECURRENT INTRAHEPATIC CHOLESTASIS:  
SCIENTIFIC LETTER

Dr. Şerif YILMAZ,<sup>a</sup> Dr. Kadim BAYAN,<sup>a</sup> Dr. Mehmet DURSUN,<sup>a</sup> Dr. Fikri CANORUÇ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Gastroenteroloji BD, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, DİYARBAKIR

Çeşitli kalıtsal bozukluklar safra asitleri veya diğer safra bileşiklerinin sekresyon anormallikleriyle karakterize olup, değişken şiddette kolestaz ile ilişkilidirler. Bu durumlarda plazmada, kolestaza sekonder olarak konjuge bilirubin birikimi olacaktır. Üç tip progresif familiyal intrahepatik kolestaz (PFİK) ve bunlarla ilişkili bir hastalık olan benign rekürrent intrahepatik kolestaz (BRİK) tanımlanmıştır.<sup>1</sup> PFİK Tip 1, önceleri Byler hastalığı olarak bilinmekte olan ve hayatı tehdit eden bir hastalıktır. PFİK Tip 2, Byler hastalığına klinik olarak benzer, ancak genetik zemini farklılık gösteren bir hastalıktır. PFİK Tip 3, ilk iki tipten özellikle yüksek serum gama-glutamil transpeptidaz aktivitesi ile ayrılır.<sup>2</sup>

BRİK, oldukça nadir görülen, açık bir nedeni olmayan, yüksek olasılıkla PFİK Tip 1'in hafif formunu temsil etmekte olan, 'Rekürrent familiyal intrahepatik kolestaz' ve 'Summerskill-Walsh-Tygstrup sendromu' olarak da anılan bir bozukluktur. Bu yazıda intrahepatik kolestaz bulgularıyla yatırılan bir hastada ayırıcı tanı yaklaşımını ve ulaşılan BRİK tanısını sunmaktayız.

Otuz beş yaşında erkek, evli, 5 çocuklu bir hasta kliniğimize sarılık ve kaşıntı şikayetleri ile başvurdu. Şikayetleri 16 yıldan beri var olan hastada sarılık ve kaşıntı atakları aralıklı, ortalama 2 yılda bir gelip, yaklaşık 1 ile 3 ay kadar sürüyor, kendiliğinden geçiyormuş. Kaşıntısı bazen hafif, bazen de geceleri uyutmayacak ölçüde imiş. Atakların ortaya çıkışı daha sık sonbahar aylarında oluyormuş. Bu şikayetlerine halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı ekleniyormuş. Atakları gerilediğinde tüm klinik tablo geriliyormuş. Son atağı 20 gün önce başlamış. Hiçbir aile bireyinde veya soyunda böyle bir şikayet tanımlayan olmamış. Sigara, alkol veya ilaç alışkanlığı yokmuş. Hastanın fizik muayenesinde vital bulguları, solunum ve kardiyovasküler sistem doğal idi. Cilt ve skleralar ikterik, organomegalisi yoktu. Laboratuvar bulguları şu özellikleri göstermekteydi: Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı normal. İdrar bakısında renk koyu, bilirubinüri ve ürobilinojenüri vardı. Gayta camcı macunu rengindeydi. Serumda glukoz 87 mg/dL, üre 31 mg/dL, kreatinin 0.5 mg/dL, AST 52 U/L, ALT 62 U/L, ALP 254 U/L, LDH 234 U/L, GGT 24 U/L, total bilirubin 7 mg/dL, direkt bilirubin 5.4 mg/dL, albumin 3.8 g/dL, kolesterol 192 mg/dL, trigliserid 187 mg/dL, amilaz 57 mg/dL, C-reaktif protein 3 mg/L, apolipoprotein A-I 0.69 g/L (normal aralık 1.15-1.90), düzeylerindedi. Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı normaldi. Hepatotrop ve non-hepatotrop virüsler için serolojiler negatif idi. Seruloplazmin, transferin satürasyonu, alfa-1

Geliş Tarihi/Received: 12.05.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 21.10.2005

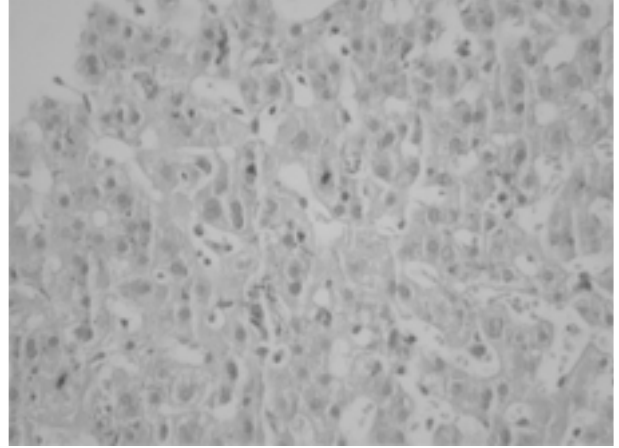
Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Şerif YILMAZ  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Gastroenteroloji BD, DİYARBAKIR  
drserif@dicle.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

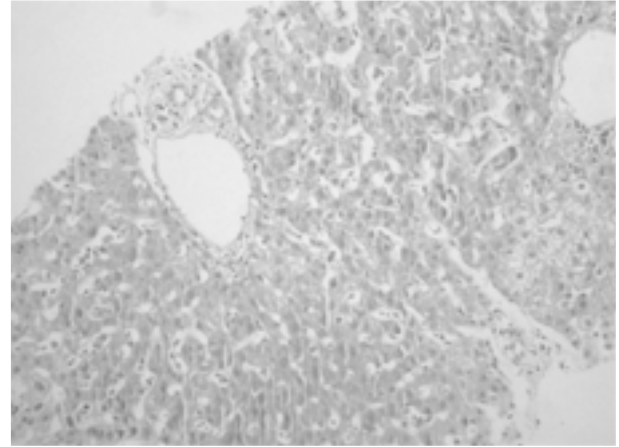
antitripsin, alfa-fötoprotein, CA19-9 ve karsinoembriyonik antijen düzeyleri normal sınırlardaydı. Serum ANA, ASMA, anti-LKM-1, anti-SLA/LP, anti-LC-1, pANCA, AMA-M<sub>2</sub> antikörleri negatif bulundu. Serum safra asitleri 140 umol/L (normal aralık 0.0-10.0) idi. Batın ultrasonografisinde karaciğer parankim ekosu doğal, kaudat lobda 31 x 34 mm çapında hiperekoik solid kitle lezyonu izlendi. Dalak 138 mm ölçüldü. Batın bilgisayarlı tomografisinde karaciğerdeki kitle periferik kontrastlanma paterni özelliği nedeniyle hemanjiom ile uyumlu olarak değerlendirildi. Magnetik rezonans görüntüleme kolanjiopan-kreatografisinde özellik yoktu. Yapılan karaciğer biyopsisinde parankim çatısının korunduğu, özellikle portal alan çevresindeki hepatositlerde ve safra kanaliküllerinde yer yer tıkaç oluşturan safra pigmenti birikimleri (safra plakları) izlendi (Resim 1, 2). Bulgular kolestazla uyumlu olup, inflamatuvar hücre infiltrasyonu yokluğu dikkat çekici idi.

Bu verilerle BRİK düşünülen hastaya 1 ay süreyle kolestiramin 12 g/gün ve 3 ay süreyle ursodeoksikolikasit 750 mg/gün verilmesi planlandı. İki ay sonraki kontrolde klinik olarak şikayeti kalmayan hastanın, serum bilirubin, AST, ALT, LDH, ALP ve GGT düzeyleri normal sınırlardaydı.

Primer safra formasyonu alanı, safra kanalikülleridir. Kanaliküler ağdaki safra, buradan küçük kanalcıklara, daha sonra da büyük safra yollarına doğru akar. Fizyolojik şartlarda kanaliküler ve bazolateral membranlarda yer alan transporterler (Na-taurokolat kotrasporting peptid: NTCP; safra tuzu eksport pompası: BSEP; multidrug rezistan protein 2: MRP2, gibi) ile safra-yı oluşturan yapıların (sodyum, organik anyonlar, bilirubin, safra tuzları) buralardaki trafiği yönlendirilir. Bu yapıları etkileyen genetik veya ekstrinsik faktörler intrahepatik kolestaza neden olabilmektedir. Kolestazın genetik formlarını PFİK'in 3 tipi ve BRİK oluştururken, kolestazın diğer önemli intrahepatik nedenleri arasında gebelik kolestazi, primer biliyer siroz, primer skleroza kolanjit, sarkoidoz, alkol, total parenteral beslenme, inflamasyon, sepsis ve ilaçlarla ilişkili kolestaz sıralanabilir.<sup>2</sup> Hastamızda intrahepatik ve ekstra-



**Resim 1.** Hepatositlerde yer yer belirgin tıkaç oluşturan safra pigmenti birikimi (X200, H&E).



**Resim 2.** Portal alan çevresindeki hepatositlerde safra pigmenti birikimi (X100, H&E).

hepatik safra yollarında dilatasyon olmaması ile normal magnetik rezonans kolanjiopankreatikografi bulguları varlığı, ekstrahepatik kolestaz olasılığını dışlamıştır. Anamnez, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik bulgular intrahepatik kolestaz sebeplerinden olan ilaç, alkol, total parenteral nütrisyon, primer biliyer siroz, primer skleroza kolanjit, sarkoidoz, sepsis gibi tanıları dışlamaktaydı. Safra akımı bozukluklarından olan PFİK ile uyumlu olmayan en önemli belirteç uzun dönem geçmişe rağmen histopatolojik olarak kötü progresyon göstermemiş olmamasıdır. Bu durumda en olası tanı BRİK olmalıdır.

BRİK, ilk kez Summerskill tarafından tanımlanan, nadir, otozomal resesif veya sporadik görü-

len bir bozukluktur.<sup>3</sup> PFİK Tip 1 ile aynı gende mutasyon ile kendini gösterir. Bu hastalıkta rol alan gen ATP8B1, FIC1 bölgesinde haritalanmıştır.<sup>4</sup> FIC1 proteini safra asidi sekresyonu ve hücre membran geçirgenliğini sağlayan bir proteindir.<sup>5</sup> DNA dizisi değerlendirildiğinde, PFİK Tip 1'de delesyonlar, frame shift ve nonsense mutasyonlar; oysa ki BRİK'te missens mutasyonların hakim olduğu görülür. Buna göre BRİK mutasyonlarında FIC1 proteininde rezidüel aktivite var iken, PFİK Tip 1'li hastalardaki mutasyonlarda bu proteinin aktivitesi tam yoktur-hipotezi öne sürülmüştür.<sup>4</sup> Bunun dışında BRİK hastalarında farklı bir mutasyon olarak ABCB11 tanımlanmıştır.<sup>6</sup>

BRİK'de bulgular genellikle adolesan veya erken çocuklukta ortaya çıkar. Hastalık kendini ataklar sırasında konjuge hiperbilirubinemi, artmış serum safra asidi konsantrasyonu ve kaşıntı, kilo kaybı, malabsorbsiyon gibi diğer kolestaz bulguları ile gösterir. Birkaç haftadan, birkaç aya kadar sürebilen, biyokimyasal ve histolojik remisyon ile sonuçlanan kolestaz atakları tipiktir. Ataklar arasında aylar hatta yıllarca hastalar asemptomatikler. Atakları nelerin tetiklediği tam olarak bilinmemekle birlikte gripal enfeksiyonlar ve gebelik olası suçlulardandır.<sup>7</sup> Tekrarlayan kolestaz ataklarına rağmen kronik karaciğer hastalığına ilerleme görülmez ve mortalite söz konusu değildir. Tipik olarak ALP ve bilirubin yükselirken, GGT yüksekliğinin saptanmaması tipiktir.<sup>8</sup> PFİK Tip 1'de de GGT yüksekliği görülmez. BRİK hastalarında önemli bir biyokimyasal özellik de düşük apolipoprotein apo A-I düzeyi varlığıdır.<sup>8</sup> Ayrıca serum safra asidi konsantrasyonları artmış görülür.<sup>9</sup> Bazı hastalarda ekstrahepatik semptom olarak kolelitiyazis, renal taşlar, pankreatit ve diyabet görülebilir.<sup>10</sup> Karaciğer biyopsisinde inflamasyon ve fibrozis olmayan intrahepatik kolestaz bulguları tipiktir. PFİK Tip 1'de tipik olarak progresif şiddetli karaciğer hasarı süreci vardır. Bununla birlikte literatürde, BRİK hastalığının ağır seyrine ve hatta karaciğer nakli ihtiyacına örnek oluşturacak olgular bildirilmiştir.<sup>11</sup> Tüm bu laboratuvar bulguları bir araya getirildiğinde hastanın BRİK için tipik özellikler sergilediği gö-

rülmektedir. Aile soyunda hiçbir bireyde aynı tablonun görülmemiş olması, sporadik BRİK tablosunu çağrıştırmaktadır.

BRİK hastalarında atakların tedavisinde literatürde ursodeoksikolikasit, kolestiramin, rifampisin, S-adenozil metionin, ekstrakorporal albumin diyalizi (MARS), plazma değişimi seçenekleri olmakla birlikte ataklar genellikle spontan gerilemektedir.<sup>12,13</sup>

Şiddetli kaşıntı için semptomatik yaklaşımlar önerilebilir. Ursodeoksikolikasidin etkisiz olduğu öne sürülmekle birlikte aksi bildirimler de vardır. Hastamıza ursodeoksikolikasit ve kolestiramin kombinasyonunu verdiğimizde atağın 2. ayda sonlandığını ve bu sürenin literatürde bildirilenlerden ve hastanın önceki ataklarından farklı olmadığını gördük. Uzun süreli takiplere rağmen klinik kötüleşme beklenmemesi ve atak sürelerini belirgin azaltabilen seçeneğin sınırlı olması nedenleriyle semptomatik tedavi ile izlem daha pratik kabul edilmektedir.<sup>14</sup>

Sonuç olarak; hastamızda kombine (kolestiramin ve ursodeoksikolikasit) tedavi kolestaz atağı süresini kısaltmada avantaj oluşturmamıştır ve kolestaz ayırıcı tanısında BRİK tablosunun akılda tutulması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Chowdhury JR, Chowdhury NR, Jansen PLM. Bilirubin metabolism and its disorders. In: Zakim D, Boyer TD, eds. Hepatology. A Textbook of Liver Disease. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.233-70.
2. Elferink RO. Cholestasis. Gut 2003;52(Suppl 2):ii42-8.
3. Summerskill WH. The syndrome of benign recurrent cholestasis. Am J Med 1965;38:298-305.
4. Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. Nat Genet 1998;18:219-24.
5. Luketic VA, Shiffman ML. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. Clin Liver Dis 2004;8:133-49.
6. van Mil SW, van der Woerd WL, van der Brugge G, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. Gastroenterology 2004;127:379-84.
7. Lovisetto P, Raviolo P, Rizzetto M, Marchi L, Actis GC, Verme G. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. A clinico-pathologic study. Ric Clin Lab 1990;20:19-27.
8. Nicolas I, Pons JA, Vargas A, Gallardo F, Albaladejo A, Nicolas JM. Ursodeoxycholic acid treatment shortens the course of cholestasis in two patients with benign recurrent intrahepatic cholestasis. Gastroenterol Hepatol 2003;26:421-3.

9. Summerfield JA, Kirk AP, Chitranukroh A, Billing BH. A distinctive pattern of serum bile acid and bilirubin concentrations in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1981;28:139-42.
10. Tygstrup N, Steig BA, Juijn JA, Bull LN, Houwen RH. Recurrent familial intrahepatic cholestasis in the Faeroe Islands. Phenotypic heterogeneity but genetic homogeneity. *Hepatology* 1999;29:506-8.
11. Mezey E, Burns C, Burdick JF, Braine HG. A case of severe benign intrahepatic cholestasis treated with liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2002;97:475-7.
12. Sturm E, Franssen CF, Gouw A, et al. Extracorporeal albumin dialysis (MARS) improves cholestasis and normalizes low apo A-I levels in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC). *Liver* 2002;22(Suppl 2):72-5.
13. Sanderson F, Quaranta JF, Cassuto-Viguiet E, et al. The value of plasma exchange during flare-ups of benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Ann Med Interne (Paris)* 1988;139(Suppl 1):35-7.
14. Brenard R, Geubel AP, Benhamou JP. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. A report of 26 cases. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:546-51.