

# Normal Gamma Glutamil Transferaz Düzeyleri İle Seyreden Bir İntrahepatik Kolestaz Formu: Byler Sendromu

## A FORM OF INTRAHEPATIC CHOLESTASIS CHARACTERIZED BY NORMAL GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE LEVELS: BYLER SYNDROME

Dr.Elif GÜLER\*, Dr.Sertaç ARSLANOĞLU\*\*, Dr.Ragıp ORTAÇ\*\*\*, Dr.Erkin SERDAROĞLU\*\*\*\*, Dr.Mustafa BAK\*\*\*\*\*

\* Pediatri Asist., Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

\*\* Pediatri Uz., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

\*\*\* Patoloji Uz., Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

\*\*\*\* Pediatri Uz., Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

\*\*\*\*\* Pediatri Doç., Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Şefi, Pediatrik Nefrolog, İZMİR

### Özet

Byler hastalığı progresif intrahepatik familial kolestazın nadir görülen bir formudur. Genellikle yaşamın ilk 6 ayında sarılık, kaşıntı ve büyümede gerilik tablosu ile ortaya çıkar . Diğer kolestatik sendromlardan farklı olarak gama-glutamil transferaz (GGT) ve kolesterolün normal oluşu bu fatal seyirli hastalığın en tipik özelliğidir. Bu sunumda 5 aylık bir Byler hastalığı olgusu yer almakta ve ender görülen bu otozomal resesif kalıtmı hastalığın akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde erken başlangıçlı kolestazın ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Byler sendromu, Progresif familial, İntrahepatik kolestaz, PFIC, GGT, İntrahepatik kolestaz

T Klin Pediatri 2002, 11:152-154

### Summary

Byler's syndrome is a rare form of progressive intrahepatic familial cholestatic disorders. It usually presents in the first 6 months of life with jaundice, severe pruritis and failure to thrive. Normal levels of gamma-glutamyl transferase (GGT) and cholesterol are the characteristics of this fatal form of cholestasis. We present here a 5-month old girl with Byler's syndrome and aim to draw attention to the syndrome while considering the differential diagnosis of early-onset cholestasis especially in our country where consanguineous parents are in excess.

**Key Words:** Byler's syndrome, Progressive familial, Intrahepatic cholestasis, PFIC, GGT, Cholestasis

T Klin J Pediatr 2002, 11:152-154

Byler sendromu safra kanaliküler membranında yapısal bir anomali ile karakterize, progresif intrahepatik kolestazın nadir görülen bir formudur. Otozomal resesif olarak kalıtılan hastalık tipik olarak yaşamın ilk altı ayında sarılık, kaşıntı, steatore, rikets ve büyümede gerilik tablosu ile ortaya çıkar. Şiddetli kaşıntı en belirgin semptomdur ve konjuge bilirubinindeki artış ile koreledir. Olgularda öksürük, wheezing, koagülopati ve trombositopeni olmaksızın ciddi epistaksis gibi semptomlar da görülür. Diğer kolestatik sendromlardan ayırımında GGT düzeyinin normal olması tipik bir özelliktir (1,2).

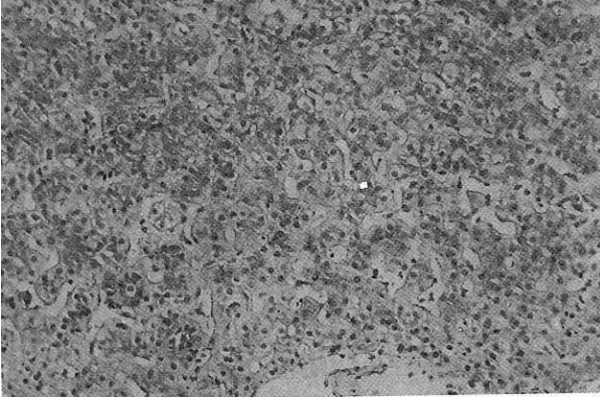
Bu makalede 3 aydır devam eden kolestaz bulgularıyla kliniğimize başvuran ve Byler

sendromu tanısı olan 5 aylık bir olgu, ender görülmesi nedeniyle ilginç bulunarak sunulmuştur ve kolestatik sendromların ayırıcı tanısında akla gelmesi gerekliliği vurgulanmıştır.

### Olgu Sunumu

Beş aylık kız olgu bir haftadır süregelen sarılık ve kaşıntı nedeniyle başvurdu. Öyküsünden sarılığının 2 aylıkken başladığı, 3 ay boyunca hafifleyip artarak dalgalanmalar gösterdiği, sarılığın koyulaştığı dönemlerde dışkı renginin açıldığı öğrenildi.

Olgunun hastanede sezaryen ile miadında 3500 gram olarak doğduğu belirtildi. Anne ve baba arasında 3. dereceden akrabalık vardı. Daha önce 10 aylık bir kız bebek 2. aydan itibaren ortaya çı-



**Şekil 1.** Histopatolojik bulgular: İntrahepatik kanaliküler kolestazis bulguları.

kan ve progresif seyreden sarılık nedeniyle kaybedilmişti.

**Fizik muayenesinde;** vücut ağırlığı 7000 gram (3-10 P), boy 67 cm (25-50 P) baş çevresi 43 cm (25-50 P), vücut ısısı 37° C (aksiller), genel durum orta, bilinç açıktı. Skleralar ve deri yaygın olarak ikterikti. Alın, yüz, sırt ve sağ kolda kaşıntıya bağlı izler görüldü. Batın rahat, bağırsak sesleri normoaktif, karaciğer medioklaviküler hatta 2-3 cm palpabl, dalak nonpalpabl olarak değerlendirildi. Diğer sistem bakılarında patolojik bir bulgu saptanmadı.

**Laboratuvar incelemelerinde;** idrar bakışı: rengi koyu sarı, görünümü berrak, dansite 1030 , PH: 6, bilirübin (+++), ürobilinojen (N), protein ve glikoz negatif, mikroskobisinde 2-3 epitel saptandı. Hb 11 g/dl, Htc %33, lökosit 18100 / mm<sup>3</sup> (%32 PNL, %56 lenfosit, %10 monosit, %2 eozinofil), trombosit 445000/mm<sup>3</sup>, MCV 70 fl. Açlık kan şekeri, kan elektrolitleri ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı.

Total protein 7,2 g/dl, albümin 4,1 g/dl, globulin 3,1 g/dl. SGOT: 100/112 İÜ/L (0-74), SGPT: 73/128 İÜ/L (0-54), GGT: 15 / 4 İÜ/L (3-25), ALP: 2010 İÜ/L (100-640), Total bilirübin: 14.2 mg/dl (0.2-1.2), Direkt bilirübin: 6.8 mg/dl (0.02-0.2), PZ: 12 sn (10.7-13), APTZ: 21 sn (18-23), pıhtılaşma zamanı: 3 dk, kanama zamanı: 2 dk 30 sn, total kolesterol: 172 mg/dl (119-202),

trigliserid: 275 mg/dl (32-125), LDL-Kolesterol: 55 mg/dl (6-25).

Serolojik incelemelerde; Anti HAV IgG ve IgM negatif, HBsAg, HBeAg, anti HBc IgM ve IgG, anti HBe negatif, anti HBs: 28 IU / L saptandı. Anti CMV IgG > 2.5 IU / ml, anti CMV IgM ve antitoksoplazma IgG ve M, antirubella IgG ve M negatif.

İdrarda üçkez bakılan indirgen madde negatif, idrar-kan aminoasit kromatografisi ve idrar-şeker kromatografisi normal bulundu. Alfa 1 antitripsin: 206 mg/dl (150-320), T3: 1.6 ng/ml (0.8-2.1), T4: 8.4 mcg/ml (4.2-12), TSH: 0.9 IU/ml (0.2-5). Açlık safra asitleri: 42 Umol/L (0-10).

### Görüntüleme yöntemleri;

Batın ultrasonografisi: Karaciğer sağ kot kav-sini 3 cm geçmektedir. Safra yolları atrezisini destekleyecek olan safra kesesinde atrofi veya hipoplazi, periportal fibrozis, triangüler kord gibi bulgular saptanmadı.

Sintigrafik (HİDA) incelemede: karaciğer perfüzyon ve ekstrasvasyonu normal, safra yollarına ve bağırsağa geçiş azalmış ve gecikmiş hepatobilier sintigrafik olarak değerlendirildi.

Karaciğer biopsisinde (Şekil 1) kanaliküler kolestaz dışında değerli bir bulgu yoktu.

Byler hastalığı olarak değerlendirilen olguya ADEK vitaminleri replasmanı yapıldı. 4 mg/kg/gün ursodeoksikolik asit tedavisi başlandı. E.Ü.T.F. Pediatrik Gastroenteroloji bölümüne karaciğer transplantasyonu amacıyla sevki planlandı.

### Tartışma

Byler hastalığı olarak bilinen progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC), yaşamın ilk dekadında bilier siroz ve kronik karaciğer yetmezliğine dek giden ağır ve nadir bir kolestaz formudur (1-5). Otozomal resesif geçişlidir, yaklaşık 40000 canlı doğumda bir görülür (6). Bu hastalıkta hepatoselüler kökenli olan kolestazın, genellikle yenidoğan döneminde başladığı kabul edilmektedir. Kliniğe yansımaları ise sıklıkla ilk 6 ayda sarılık ve kaşıntı şeklinde olur. Zamanla gelişen diğer klinik bulgular hepatomegali, splenomegali ve büyüme geriliğidir (3-6).

Biyokimyasal açıdan bu hastalıkta diğer kolestaz sendromlarından farklı olarak GGT ve kolesterolün normal olması en dikkat çekici özelliğidir (2,3,7). Aynı hastalığa sahip kardeş öyküsü de çok önemli bir klinik ipucu olarak kabul görmektedir (2).

Olgumuzda yineleyen kolestaz ataklarının görülmesi, progresif sarılık nedeniyle kaybedilen kardeş öyküsü olması, GGT'nin normal, safra asitlerinin yüksek oluşu ve sendromik özelliklerin bulunmaması, USG bulguları ve karaciğer biopsisinin özellikle kanaliküler kolestazı desteklemesi sonucunda Byler hastalığı tanısını almıştır.

Dinler ve arkadaşlarının (7) 9 olguluk serilerinde 7 olguda hastalık ilk altı ayda sarılık ve kaşıntı ile ortaya çıkmıştır. Hastaların tümünde ağır kolestaza karşılık GGT ve kolesterol düzeyleri normal bulunmuştur.

Byler hastalığındaki karaciğer biopsi bulguları; hepatosellüler ve kanaliküler kolestazis, fibröz dokuyla genişlemiş portal zonlar ve kronik inflamatuvar hücrelerdir. Dev hücre formasyonu seyrek görülür. Birinci yılın sonunda bilier siroz gelişir (2). Olgumuzun karaciğer biopsisinde de kanaliküler kolestaz saptanmıştır.

Jacquemin ve arkadaşları (8), Byler hastalığında primer safra asit sekresyonunda bir defekt olduğunu ileri sürmüşlerdir. Son yıllarda yapılan moleküler ve genetik çalışmalarda PFIC gelişiminden sorumlu genler ortaya konmuş, PFIC'nin, safra oluşumunda görevli "hepatosellüler transport genlerindeki" mutasyonlar sonucunda geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca bu antitenin heterojen olduğu da bilinmektedir (2 veya 3 tip) (4,5).

Byler hastalığının spesifik bir tedavisi yoktur. Ursedeoksikolik asit (UDCA) verilmesinin özellikle kaşıntı semptomunu gidermede ve en önemlisi hastalığın progresyonunu durdurmada etkili olduğu saptanmıştır (9,10). Dinler ve arkadaşları da (7) serilerinde UDCA tedavisi ile hem biokimyasal hem de klinik başarı elde etmişlerdir. Hollands ve arkadaşları (11) ise kaşıntı için alternatif bir cerrahi yaklaşım olarak ileal eksklüzyon operasyonunu önermişlerdir.

Ancak yine de olgular 3-6 yaşından önce gelişen bilier siroz nedeniyle karaciğer transplantasyonuna adaydırlar (1,2).

**Sonuç olarak; akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde nadir bir kolestaz nedeni olan Byler hastalığının, yenidoğan ve infant dönemindeki kolestazlarda düşünülmesi gerektiğini ve normal GGT düzeyinin tanıdaki katkısını hatırlatmak istiyoruz.**

#### KAYNAKLAR

1. William F. Balistreri. Cholestasis. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1203-7.
2. Prolonged obstructive jaundice. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D, eds. Pediatric Clinical Gastroenterology. 4<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby, 1995: 388-416.
3. Ismail H, Kalicinski P, Markiewicz M, Jankowska I, Pawlowska J, Kluge P, Eliadou E, Kaminski A, Szymczak M, Drewniak T, Revillon Y. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. *Pediatr Transplant* 1999; 3(3):219-24.
4. Knisely AS. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a personal perspective. *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3(2):113-25.
5. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14(6): 594-9.
6. Deutsch J, Smith AL, Danks DM. Long term prognosis for babies with neonatal liver disease. *Arc Dis Child* 1985;60: 447-51.
7. Dinler G, Kocak N, Ozen H, Yuce A, Gurakan F. Ursodeoxycholic acid treatment in children with Byler disease. *Pediatr Int* 1999; 41 (6):662-5.
8. Jacquemin E, Dumont M, Bernard O, Erlinger S, Hadchouel M. Evidence for defective primary bile acid secretion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease). *Eur J Pediatr* 1994; 153 (6): 424-8.
9. Whittington PF, Freese DK, Alanso EM. Progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease). In: Lentze MJ, Reichen J, eds. Paediatric Cholestasis: Novel Approaches to Treatment. Dordrecht: Kluwer Academic, 1992: 165-80.
10. Whittington PF, Freese DK, Sharp HL. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18: 134-41.
11. Hollands CM, Rivera-Pedrogo FJ, Gonzalez-Vallina R, Loret-de-Mola O, Nahmad M, Burnweit CA. Ileal exclusion for Byler's disease: an alternative surgical approach with promising early results for pruritus. *J Pediatr Surg* 1998; 33(2) : 220-4 .

**Geliş Tarihi:** 12.03.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Sertaç ARSLANOĞLU  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İZMİR  
sertac@efes.net.tr