

Karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan genç erişkinde inkomplet siroz: Acaba neden?



Dr. Mevlüt Hamamcı

Ankara Şehir Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği

20 y, erkek hasta

- 4 yıl önce okul başvurusu için yapılan tetkiklerde karaciğer fonksiyon testi (KCFT) yüksekliği saptanmış, Bx önerilmiş kabul etmemiş, kontrole gitmemiş.
- En son iş başvurusu için yapılan tetkiklerde KCFT yüksekliği saptanmış.
- İkter, kaşıntı, halsizlik yok
- İlaç, herbal, alkol öyküsü yok
- Dede siroz nedeniyle 40 yaşında exitus

fizik muayene

- Boy: 1.75 m, ağırlık: 65 kg, BMI: 21,6 kg/m²
- Vital bulguları normal
- Traube kapalı, başka patolojik bulgu yok.

laboratuvar

- WBC: 6.000, Hgb: 15.9, Plt: 199.000
- ALT: 359, AST: 190, ALP: 255, GGT: 304
- T. bilirubin: 0.7, d. bilirubin: 0.3
- T. protein: 6, albumin: 4.4
- TSH normal
- INR normal

laboratuvar

- HAV, HBV, HCV, HEV, HIV negatif
- Transferrin saturasyonu % 36
- ANA, AMA, SMA, p-ANCA, anti-LKM, Sp100, Gp210, çölyak markırları negatif
- Ig G, A, M ve IgG4 normal
- 24 saatlik idrar bakırı ve seruloplazmin normal
- Alfa-1-antitripsin düzeyi normal

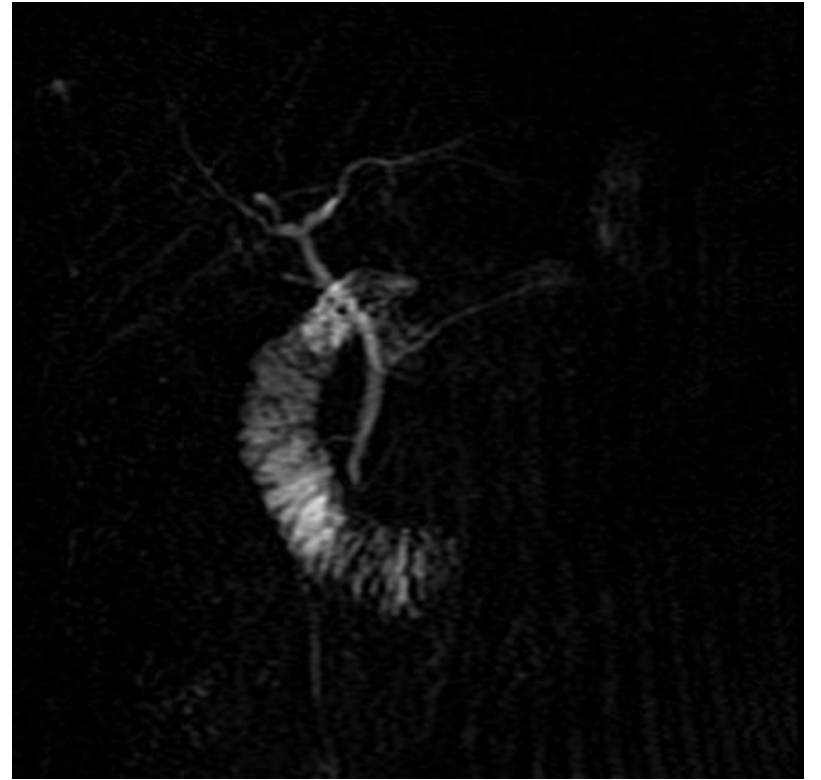
radyoloji

Üst batın USG:

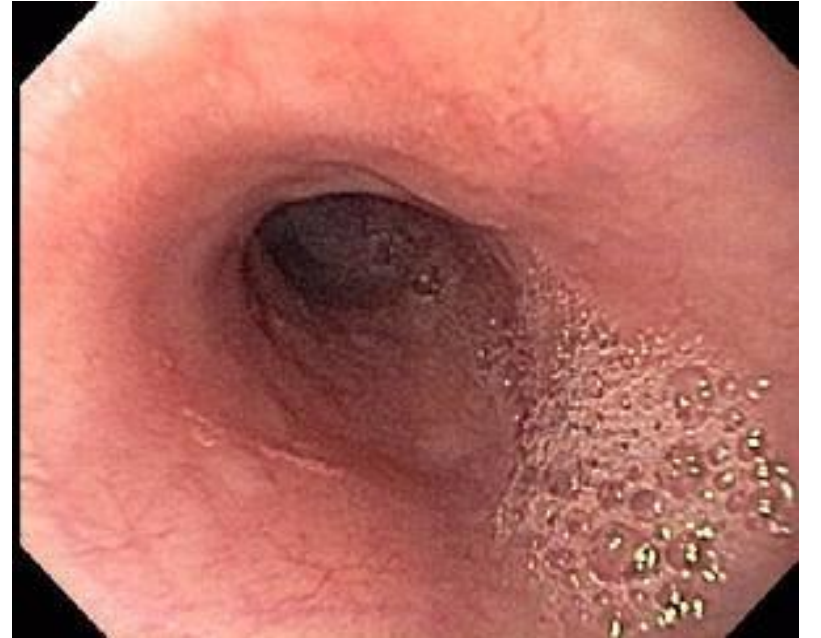
- Karaciğer boyutları 16 cm, konturu düzgün.
- Sol lob hipertrofik, sağ lob boyutları azalmış.
- Karaciğer parankimi ince granüler.
- Portal-hepatik venöz sistem, safra yolları normal.
- Dalak boyutları 145 mm

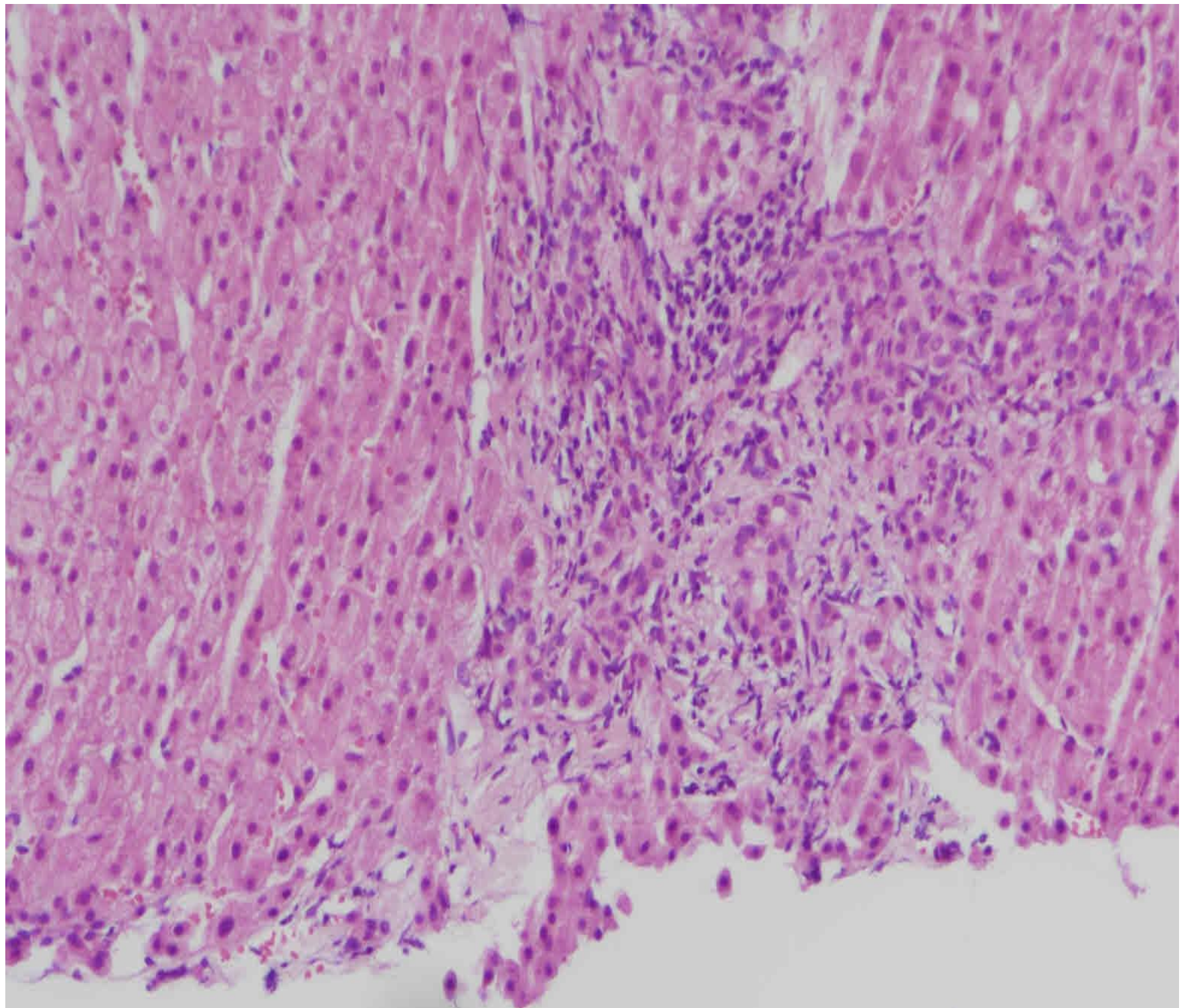
görüntüleme

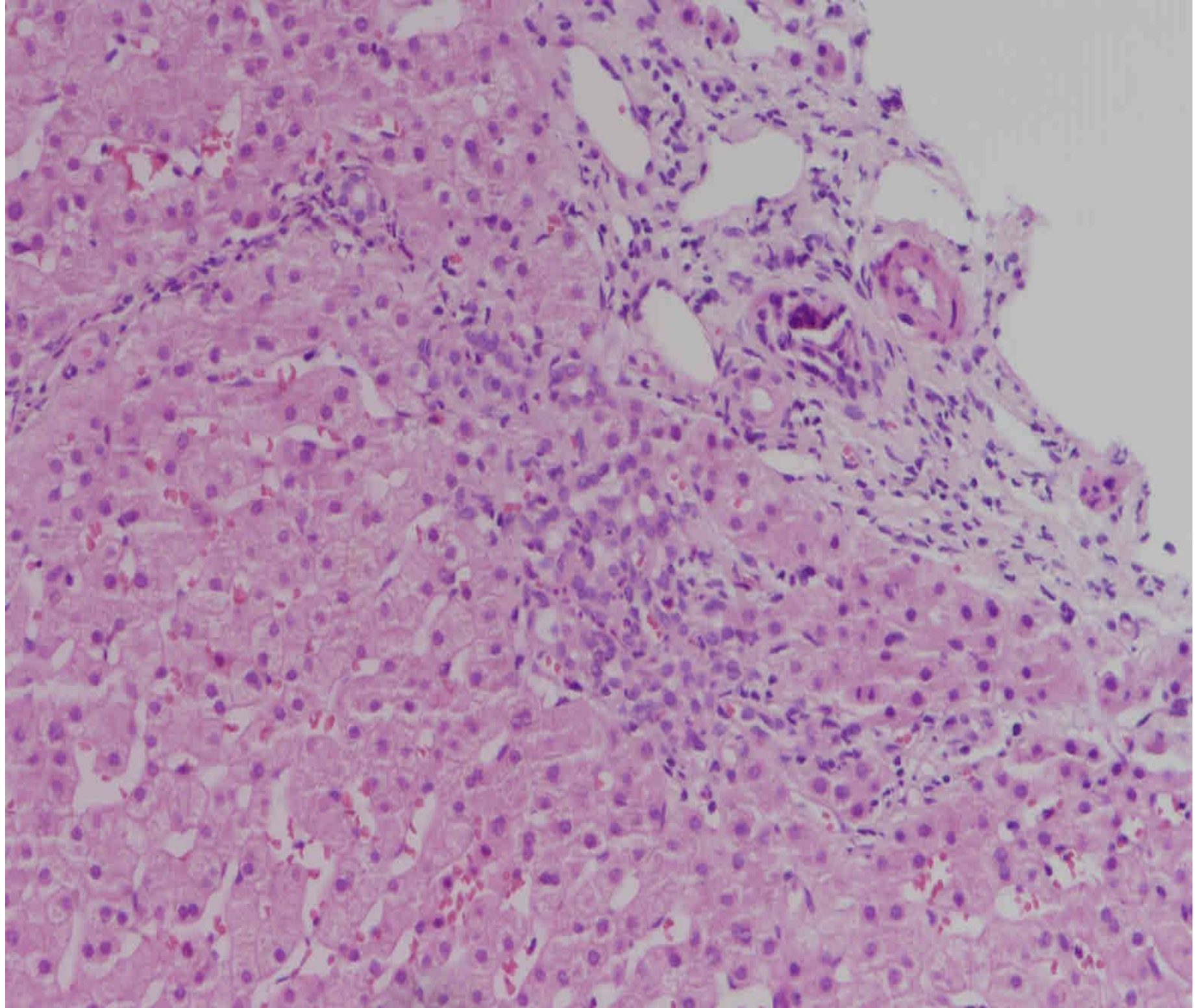
MRCP: Normal

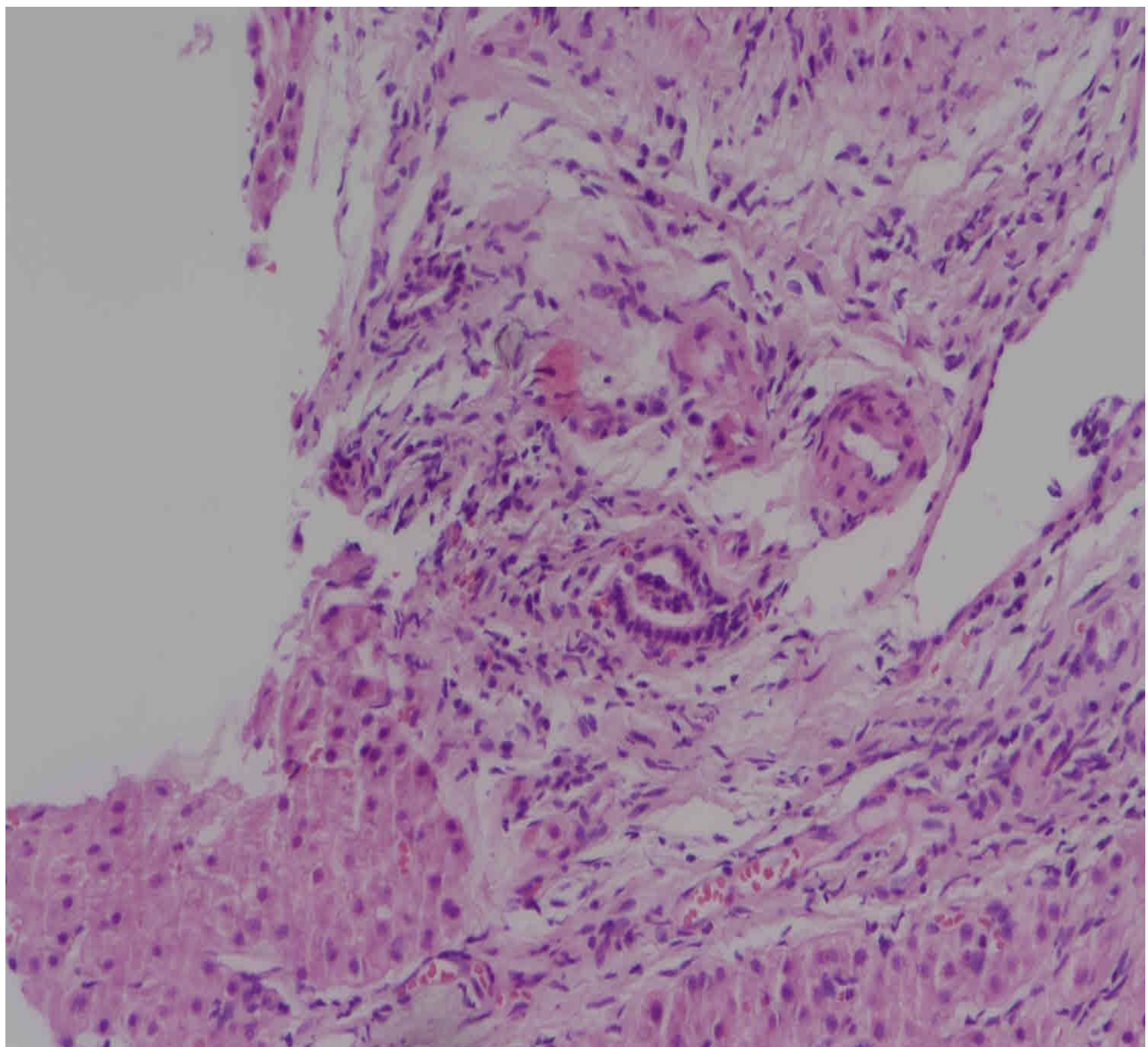


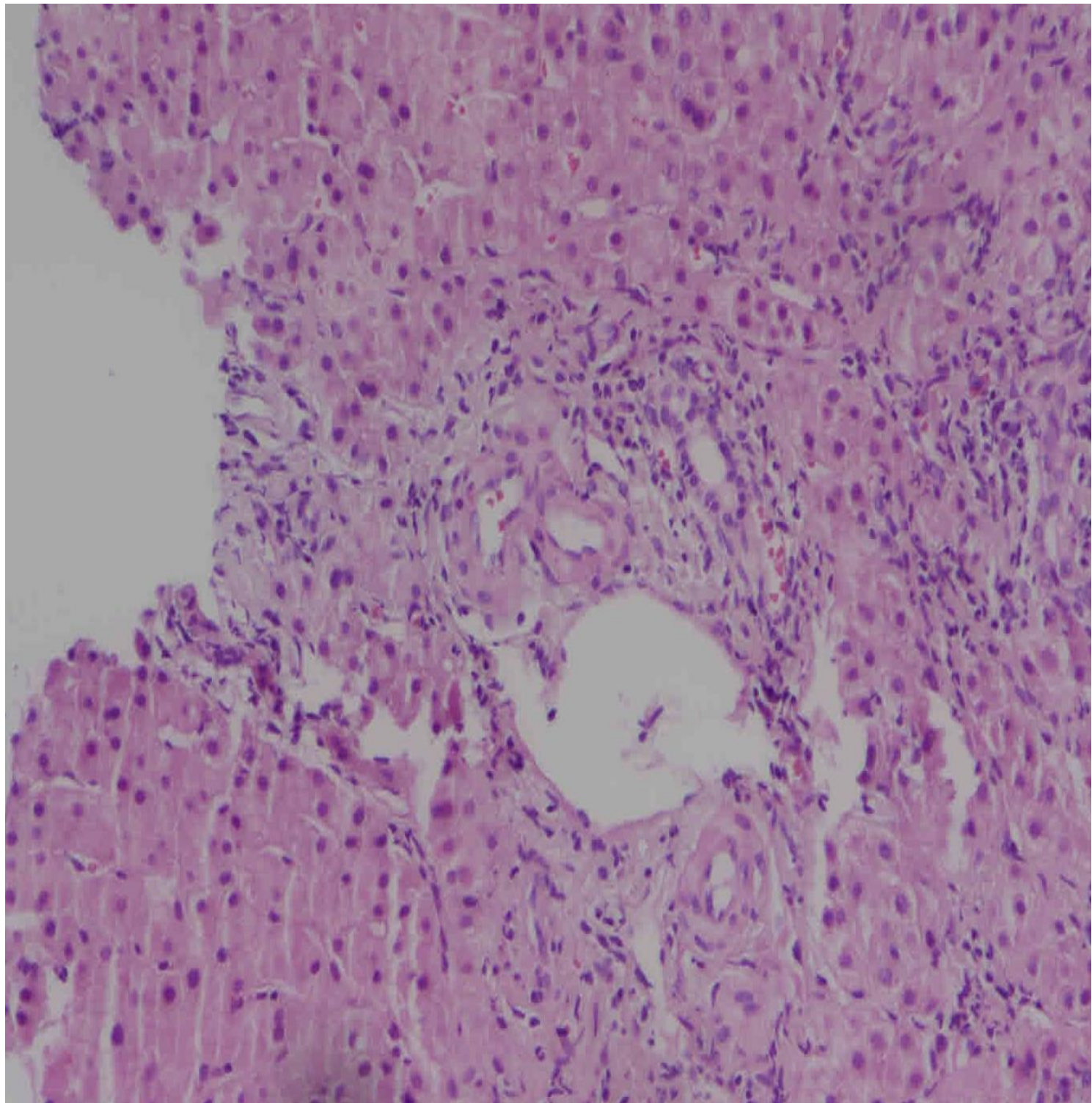
Endoskopi: Varis yok

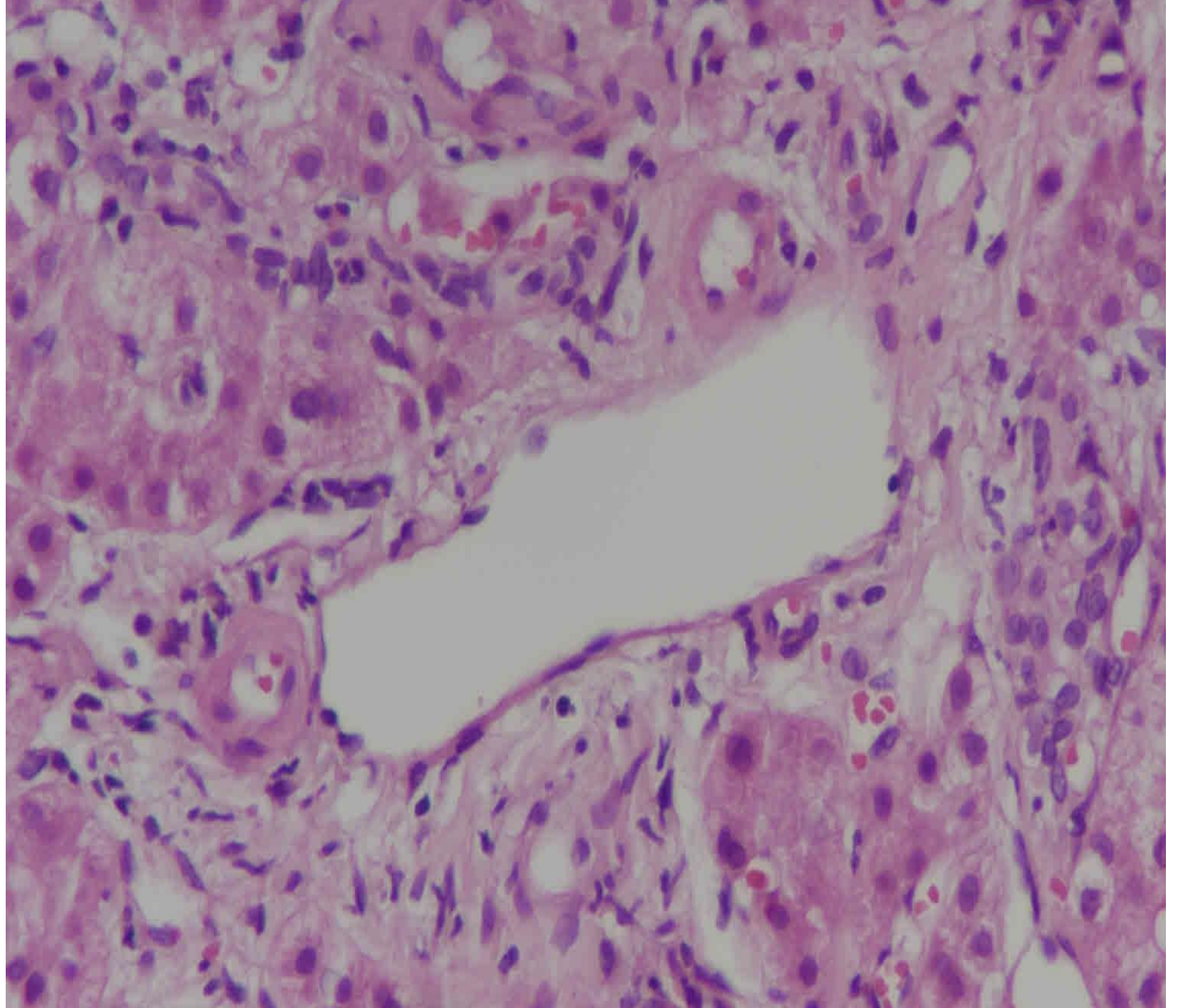


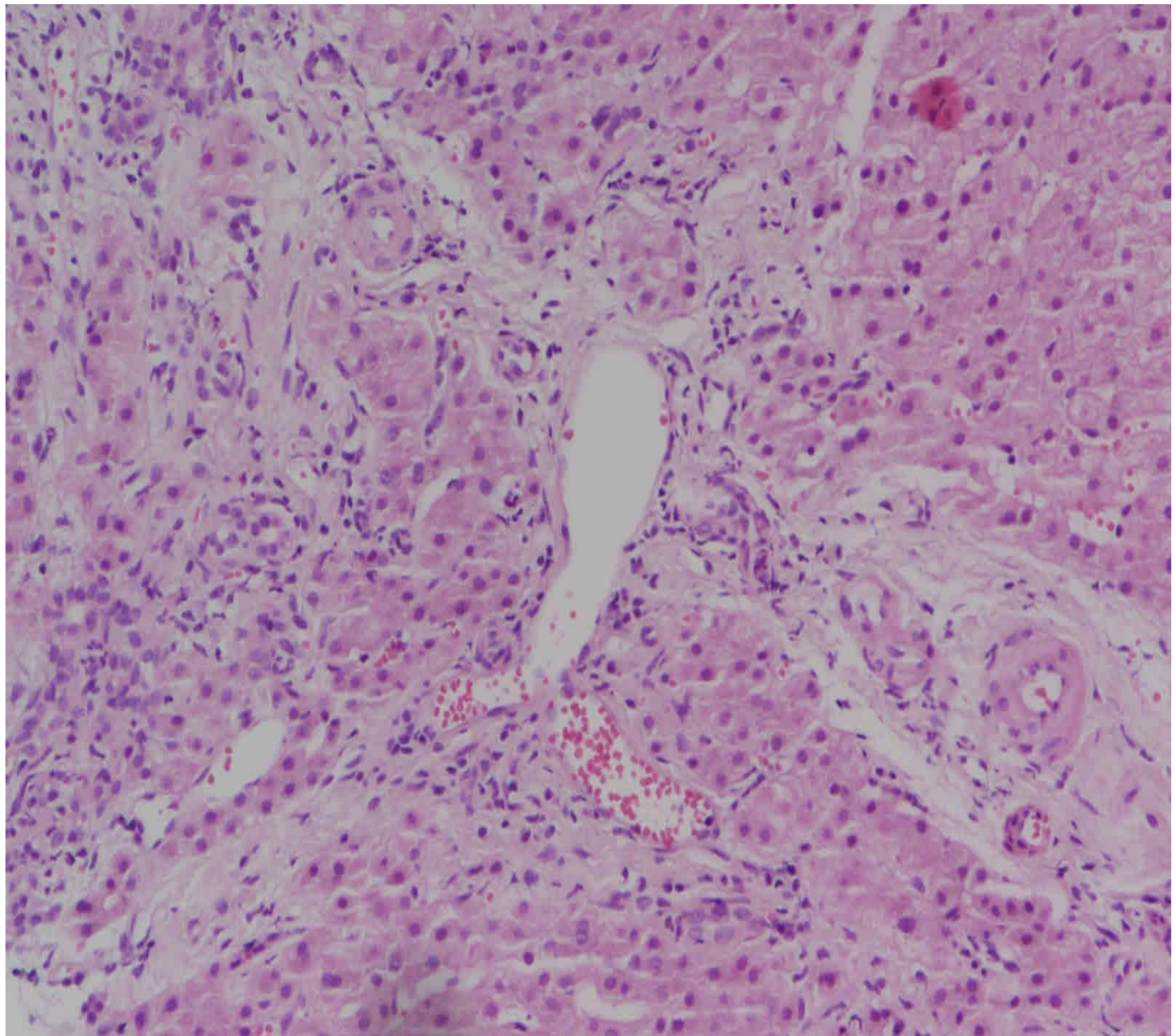


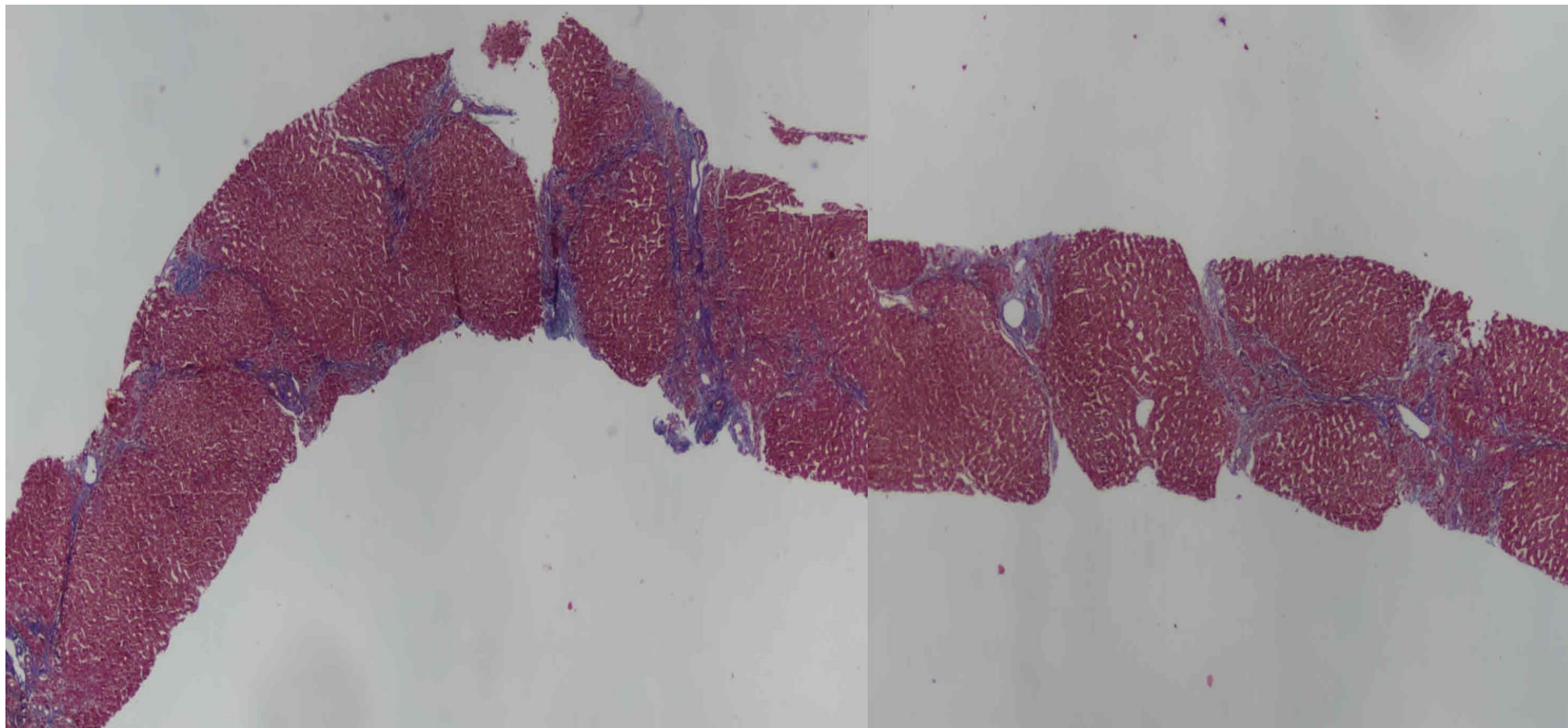


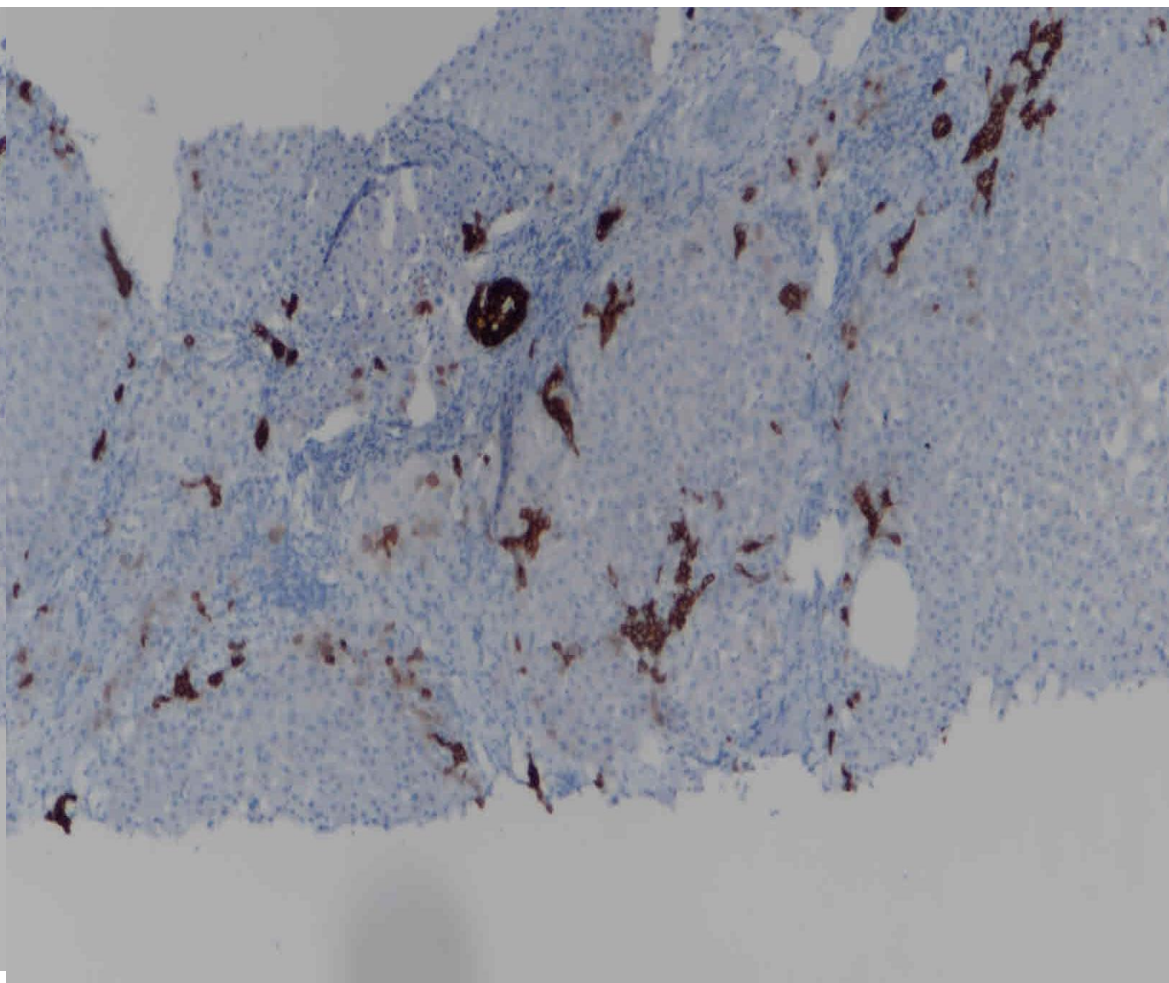
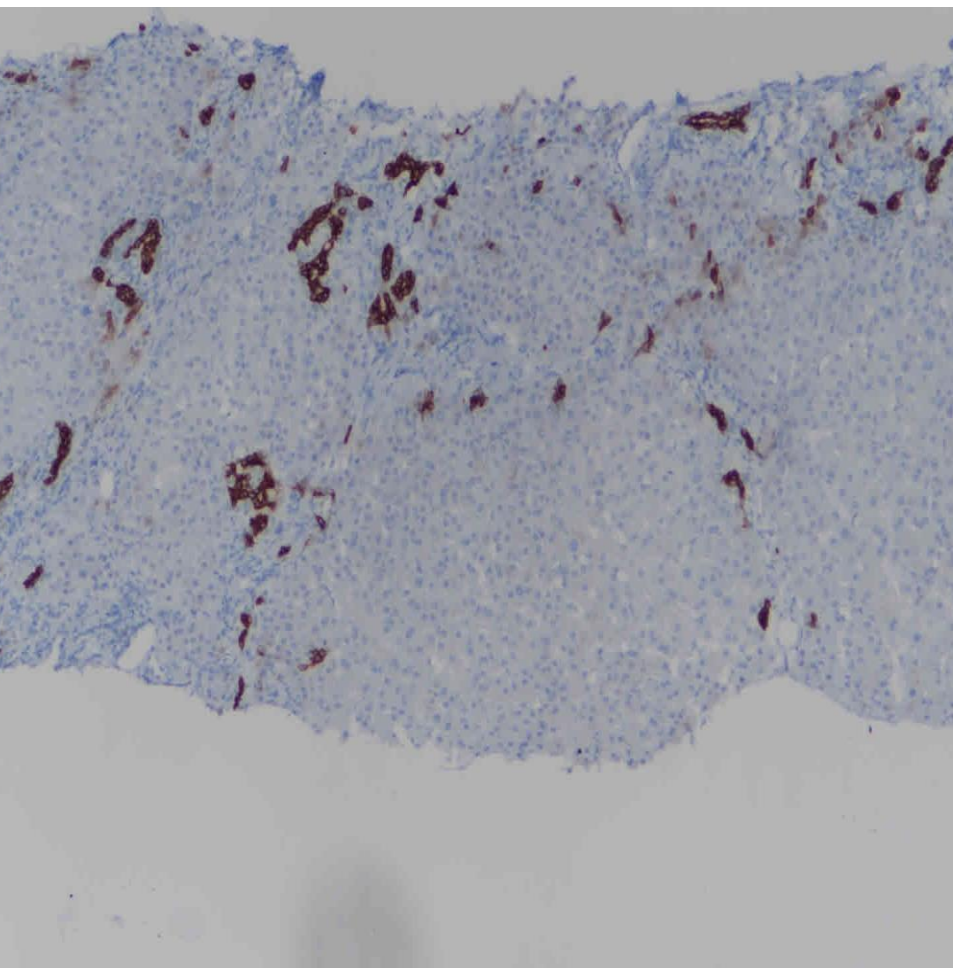


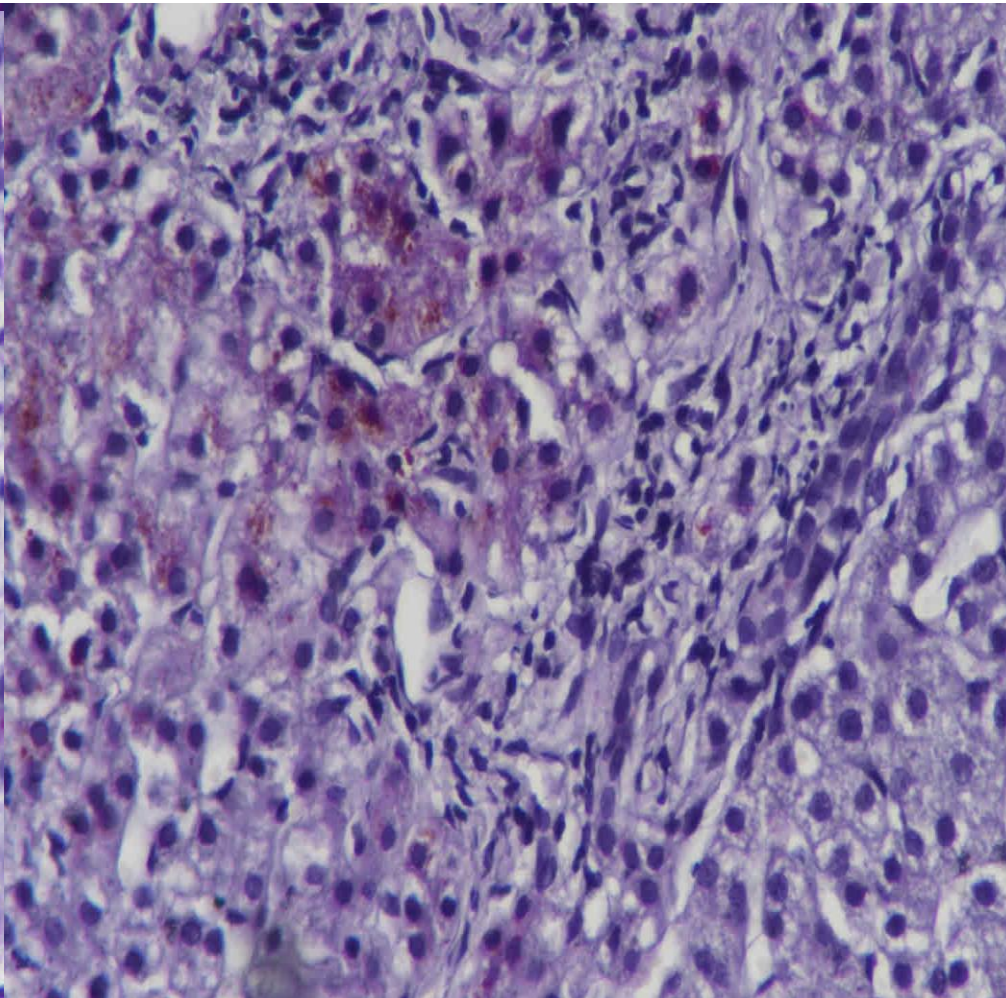
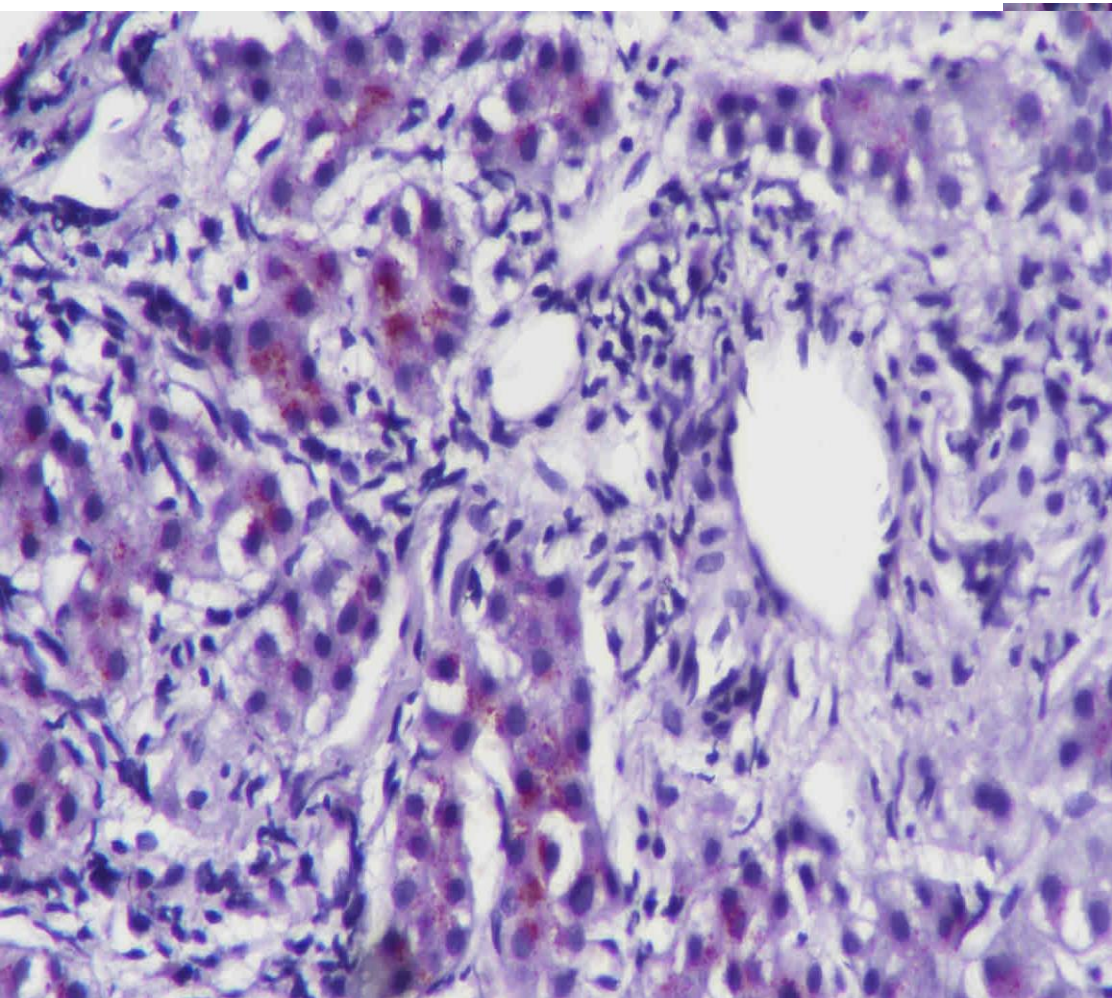














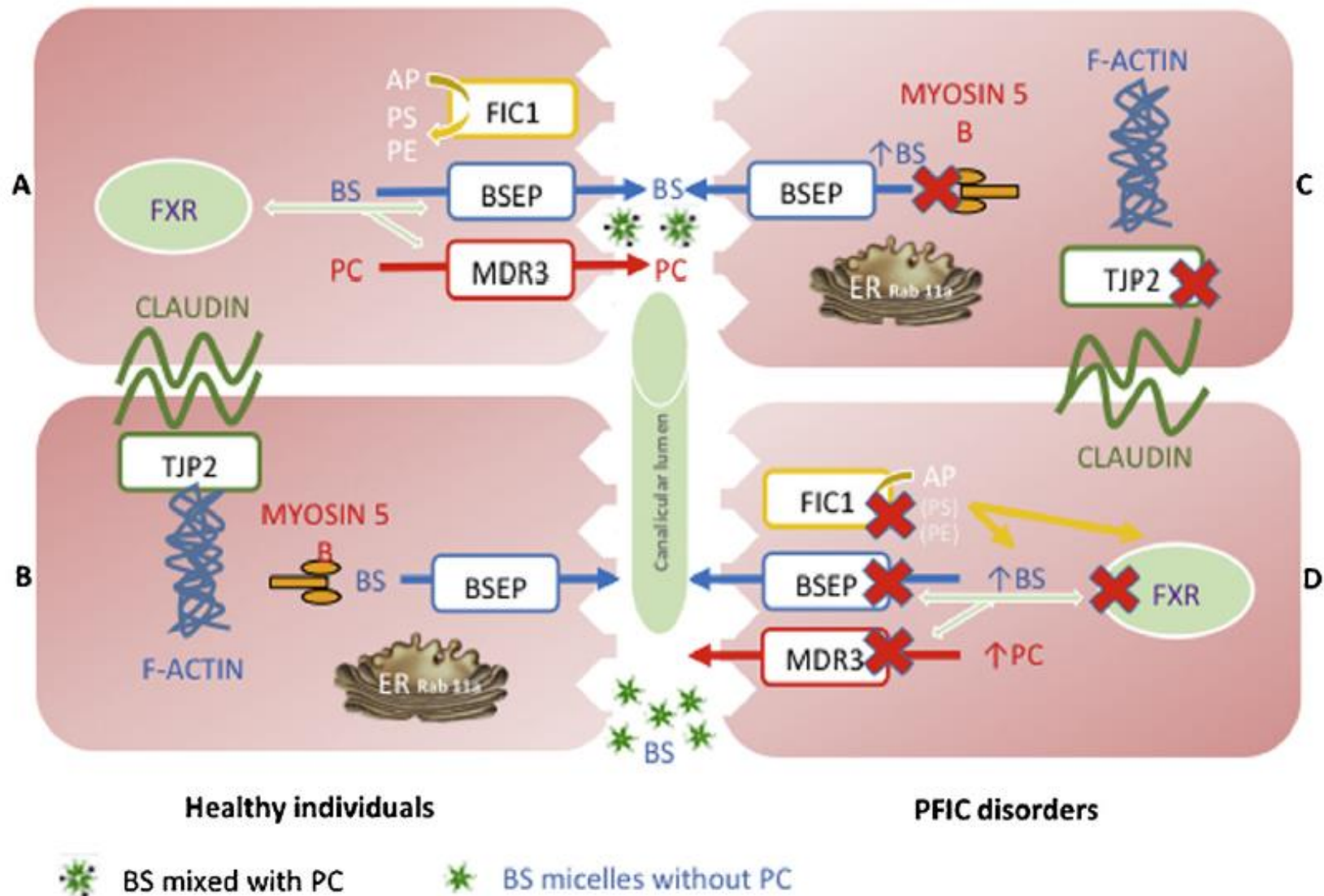
genetik

- Genetik test
 - Panel 1: ATP8B1, ABCB11, ABCB4
 - Panel 2: TJP2, NR1H4, genleri araştırıldı
- ABCB4 geninde heterozigot mutasyonlar pozitif (c1529 A>G, c.2177 C>T mutasyonları)

klirik takip

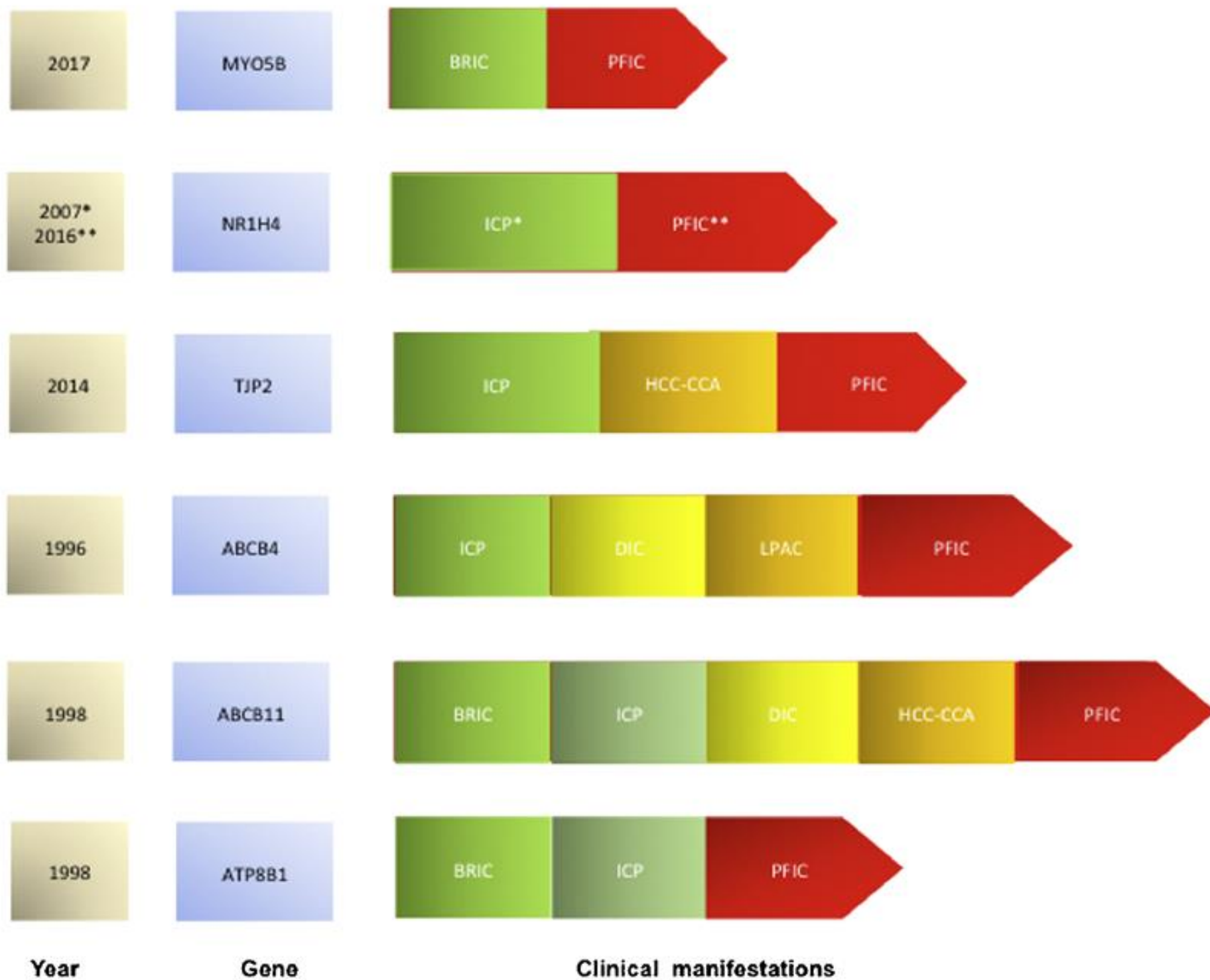
- Progresif familiyal intrahepatik kolestaz tip 3 tanısıyla hastaya Ursodeoksikolik asit (UDCA) 2x500 mg (15 mg/kg) başlandı.
- 1. ve 4. aylarda yapılan kontrollerde KCFT' nin tamamen normale geldiği görülen hastanın klinik izlemi semptomsuz olarak devam etmektedir.

Familiyal intrahepatik kolestazlar

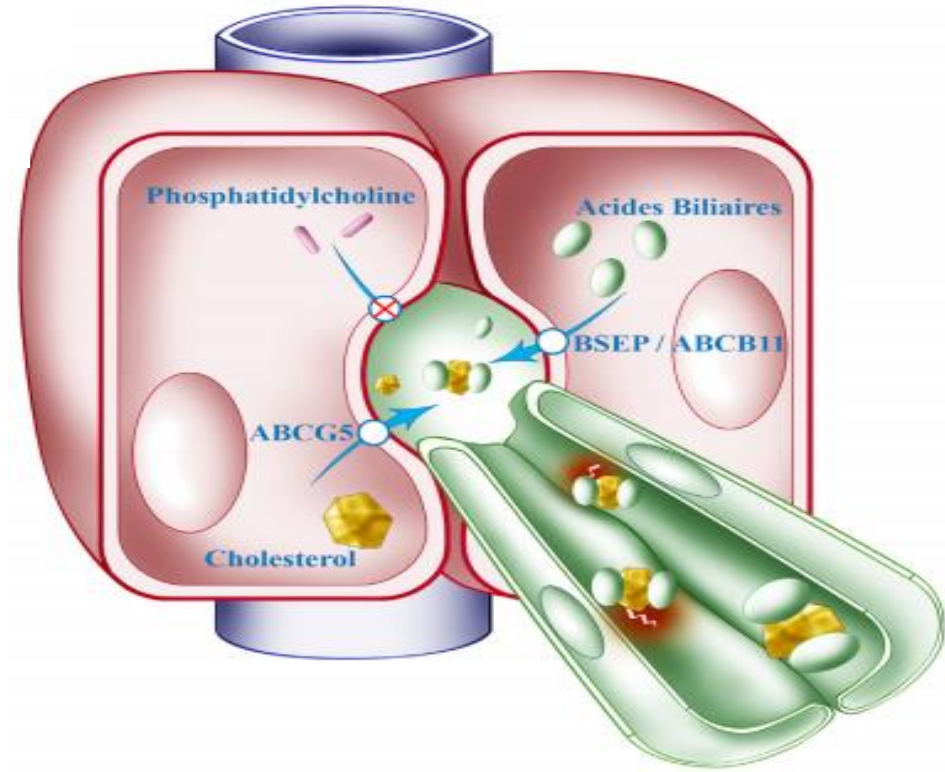
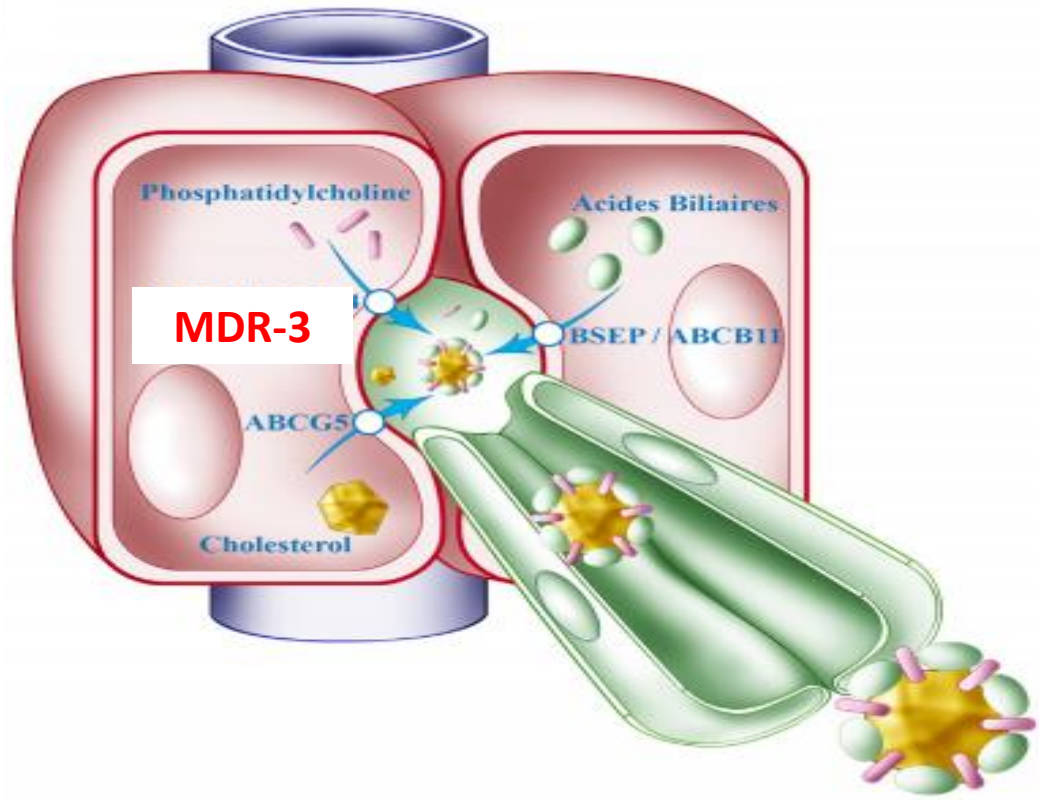


- Safra sekresyon defekti ve intrahepatik kolestaz ile giden heterojen hastalıklar grubudur.
- Sıklıkla infant ve çocukluk döneminde belirti verirken, bazı tiplerinde erişkin yaşlarda prezentasyon olabilir.
- Tahmini insidansı 1/50.000-100.000
- Otozomal resesif olarak geçerler.

- **Progresif** olanların şimdilik 6 alt tipi bilinmekte:
PFIC1,2,3,4,5,6
- Aynı genlerdeki daha ılımlı mutasyonlar ise **non-progresif** farklı klinik tablolara neden olmakta:
 - Benign reküren intrahepatik kolestaz (BRIC)
 - Gebeliğin intrahepatik kolestazı (ICP)
 - İlaç ilişkili kolestaz (DIC)
 - Low-phospholipid-associated kolestazis (LPAC)



	PFIC-1	PFIC-2	PFIC-3	PFIC-4	PFIC-5	PFIC-6
Gene	<i>ATP8B1</i>	<i>ABCB11</i>	<i>ABCB4</i>	<i>TJP2</i>	<i>NR1H4</i>	<i>MYO5B</i>
Chromosomal location	18q21.31	2q31.1	7q21.12	9q21.11	12q23.1	18q21.1
Gene product	FIC1	BSEP	MDR3	TJP2	FXR	MYO5B
Disease onset	Infancy	Neonates, early infancy	Late infancy, adolescence, early adulthood	Neonates	Neonates	Neonates, early infancy
Disease course	Moderate	Severe	Insidious	Severe	Severe	Mild/moderate
End-stage liver disease	1 st decade	Infancy	1 st –2 nd decade	Infancy	Infancy	Unknown
Extrahepatic disease manifestation	Diarrhoea, pancreatitis, hearing loss, short stature	Absent	Absent	Unknown	Unknown	Diarrhoea, neurologic symptoms (?)
Pruritus	++	+++	(+)	++	Unknown	+++
Risk of cholelithiasis	-	+	++	Unknown	Unknown	Unknown
Risk of liver tumors	-	++	+	++	Unknown	Unknown
Serum ALT or AST	↑	↑↑	↑	Normal/↑	↑↑	Normal/↑
Serum GGT	Normal	Normal	↑↑	Normal	Normal	Normal
Serum bile acids	↑↑	↑↑↑	↑	↑↑(↑)	↑↑(↑)	↑↑(↑)
Liver histology	Canalicular cholestasis, lobular fibrosis	Canalicular cholestasis, giant-cell hepatitis, hepatocellular necrosis, portal fibrosis	Biliary fibrosis, ductular proliferation, macrophagic infiltration of portal tracts, ductopenia, cholesterol crystals	Giant cell transformation, canalicular cholestasis	Ductular reaction, diffuse giant cell transformation, hepatocyte ballooning, intralobular cholestasis	Giant cell transformation, canalicular cholestasis



Safra kompozisyonu



normal



MDR3-defect

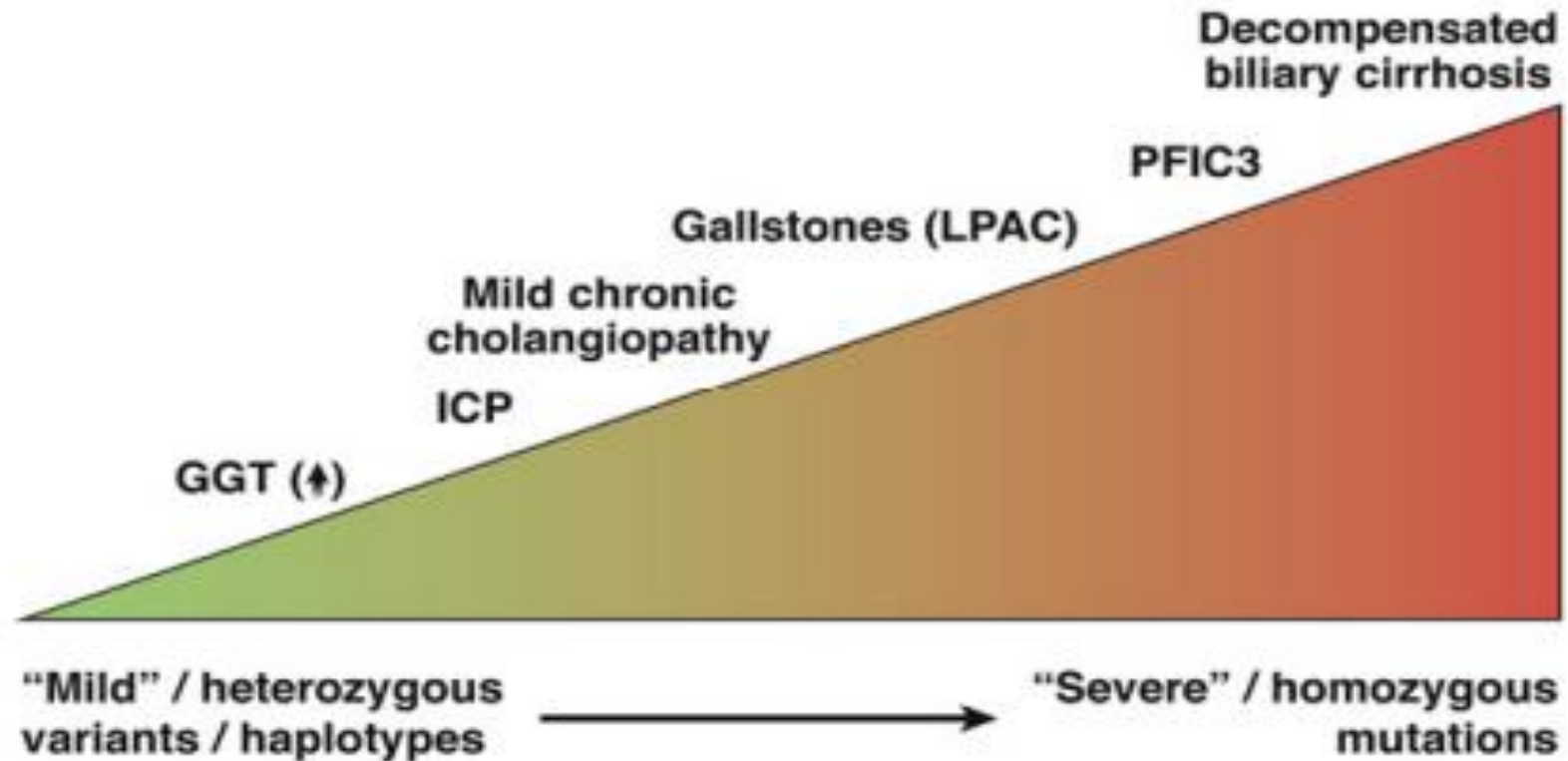
Serbest Kolesterol

- TAŞ OLUŞUMU

Safra asitleri

- KOLANJİYOSİT HASARI
- HEPATOSİT HASARI

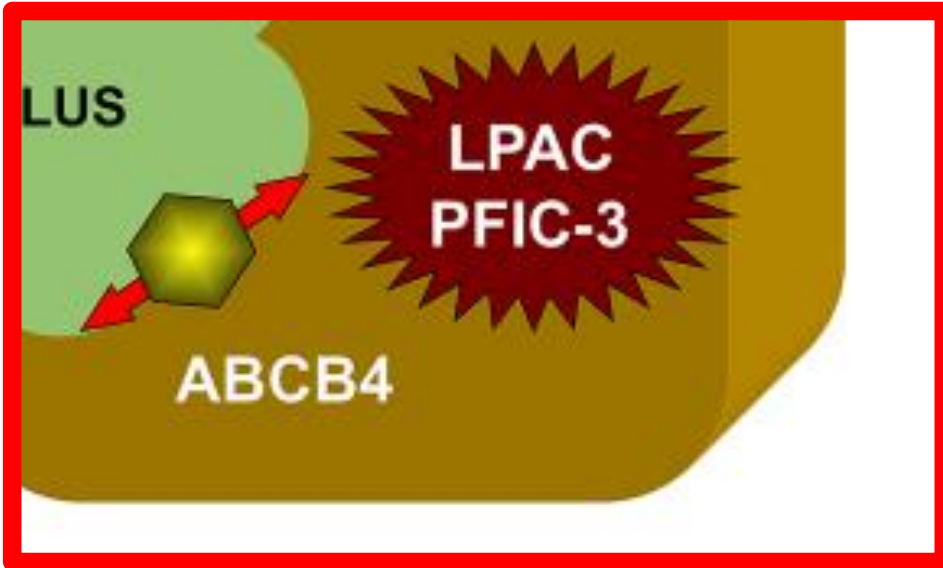
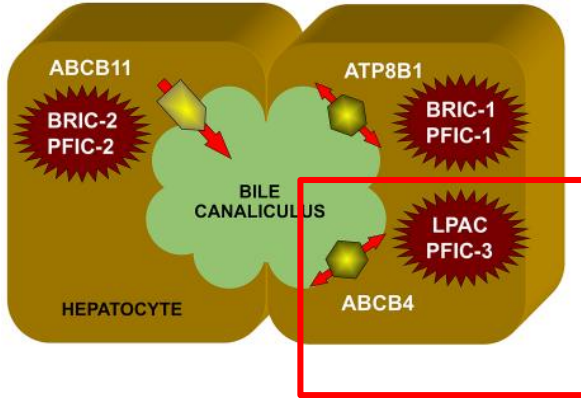
MDR-3 eksikliği: Klinik spektrum



UDCA > Rifampisin > Biliyer drenaj/diversiyon > Karaciğer nakli

FXR agonistleri > IBAT/ASBT inh > NTCP inh > Gen tedavisi

MDR-3 eksikliği: **FARKINDALIK!**



- ✓ Açıklanamayan her türlü hepatobiliyer hastalık
- ✓ Gereksiz tanısal işlemleri önler
- ✓ Gereksiz kolesistektomileri önler (UDCA öncelikli tedavi)

Goubault, J Visc Surg, 2019
Avena, Digest Liver Dis, 2021

teşekkürler