

BENİGN REKÜRAN INTRAHEPATİK KOLESTAZ: 10 YILLIK İZLEM SONUÇLARI*

Aydan Kansu** • Tümay Doğançır** • Duran Aslan*** • Mustafa Tekin** • Nurten Girgin**

ÖZET

Benign reküran intrahepatik kolestaz (BRIC), kaşıntı ile birlikte olan tekrarlayan sarılık atakları ile karakterize, nedeni belli olmayan benign natürde bir sendromdur. BRIC genellikle ikinci dekattan önce başlar ve en önemli özelliği, estrahepatik safra kanalında obstrüksiyon olmaksızın çok kereler tekrarlayan kolestaz ataklarının olmasıdır. Benign natürde olup hemen hiç bir zaman siroza ilerlemez. Burada on yıllık izlem ile BRIC tanısı alan bir hasta sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, Kolestaz

SUMMARY

Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis: 10 Years' Follow-Up

Benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC), characterized by several episodes of jaundice with severe pruritis is a benign condition with unknown etiology. BRIC usually begins before the second decade and the main clinical feature is several episodes of jaundice without extrahepatic bile duct obstruction. BRIC is considered to be benign in nature with no development of liver cirrhosis. A patient diagnosed as BRIC with 10 years of follow-up is described.

Key Words: Childhood, Cholestasis

Kolestatik sarılığın ender bir nedeni olan benign reküran intrahepatik kolestaz (BRIC) etiolojisi bilinmeyen, tekrarlayan sarılık ve kaşıntı atakları ile karakterize bir hastalıktır. Tanısı, kolestaza neden olabilecek durumların ekarte edilmesi ile koyulur ve genellikle hastalar çok sayıda kolestaz atakları geçirdikten sonra erişkin dönemde tanı alırlar (1). Burada 10 yıllık izlem sonucu BRIC tanısı alan bir kız hasta sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Şu anda 14 yaşında olan kız hasta, ilk kez 1986'da, 4 yaşındayken, bir yıldır olan kaşıntı ve daha sonra buna eklenen sarılık yakınması ile gittikleri doktor tarafından gözde Kayzer-Fleischer halkasının görülmesi, seruloplasmin düşüklüğü, anne-baba akrabalığı ve bir erkek kardeşinin 7 yaşında sarılık nedeniyle eksitus olması nedeniyle Wilson Hastalığı tanısı almış ve Dpenicilamin tedavisine başlanmış. 1986-1988 yıl-

ları arasında ilacını düzenli kullanan ve yakınması olmayan hasta, 1988-1991 yılları arasında kendiliğinden ilacı kesmiş. 1991'de yeniden kaşıntı ve sarılık yakınması ile kliniğimize başvuran hastada fizik incelemede subikter ve yaygın kaşıntı izleri dışında patolojik bulgu saptanmadı, Kayzer-Fleischer halkası görülmedi. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı normal, T. bilürubin 3.9 mg/dl, D. bilürubin 1.5 mg/dl, ALT, AST, AP normal sınırlarda, kan proteinleri normal, idrarda Cu 42 Mg/24 saat ve seruloplasmin normal sınırlarda bulundu. Abdominal ultrasonografisinde karaciğer parankiminde kalsifikasyonlar ve safra kesesinde taş saptandı. 1991-1994 yılları arasında kontrole gelmeyen hastanın şikâyetinin de olmadığı öğrenildi. 1994'de kontrole gelindiğinde fizik incelemesi normal, AST, ALT, AP, GGT, T. bilürubin, D. bilürubin, T. Protein, albumin, kollestrol, trigliserid normal sınırlarda, seruloplasmin normal, HBV'ye ilişkin belirleyiciler (-), Anti HCV (-), Alfa-1 antitripsin, Im-

* 9-11 Ekim 1996'da düzenlenen 2. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi'nde sunulmuştur.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

munogloblinler, Anti DNA normal, ANA (-) bulundu. Yapılan karaciğer biopsisi yetersiz olarak değerlendirildi. Hasta Ağustos 1995'de 2 haftadır başlayan kaşıntı yakınması ile geldi. Bu dönemde fizik incelemesi normal, laboratuvar tetkiklerinde tüm kan biokimya değerleri normal sınırlarda bulundu, kaşıntısı kendiliğinden iki ay içinde düzeldi. Aralık 1995'de şiddetli kaşıntı ve son bir haftadır ortaya çıkan sarılık nedeniyle başvurduğunda fizik incelemede ikter ve yaygın kaşıntı izleri saptandı. Yeniden değerlendirilen hastanın laboratuvar incelemelerinde Hb: 12.6 gr/dl, Bk: 6000/mm³, Trombosit: 267.000/mm³, Rtk: %0.5, PT: 13.8 sn, AST: 40 U/L; ALT: 47 U/L, AP: 544 U/L, GGT: 7 U/L, T. prot: 6.8 gr/dl, alb: 4.2 gr/dl, T. bilirubin: 30 mg/dl, D. bilirubin: 11 mg/dl, Serum Cu: 252 mikrogram/dl, alfa-1-antitripsin: 240 mg/dl, ANA (-), antidüzkas ab (-), Ig G: 10 gr/L, Ig A: 2.6 gr/L, Ig M: 0.48 gr/L, HBV ve HCV'ye yönelik serolojik incelemeler (-) bulundu. Abdominal Doppler ultrasonografide trombüs ve patolojik akım saptanmadı. ERCP ile intra ve ekstrahepatik safra yolları da normal olarak değerlendirilen hastanın karaciğer biopsisinde belirgin kolestaz saptandı; hepatit bulguları yoktu. Bakır boyası (-). Alfa-1-antitripsin açısından PAS (-) bulundu. Karaciğer kuru bakır ağırlığı 10 mg/gr olarak ölçüldü. Erkek kardeşinin öyküsü yeniden sorgulandığında 2 yaşından itibaren 5-6 kez kaşıntı ve sarılık atağı geçirdiği, ara dönemlerde normal olduğu ve sepsis (?) tablosu ile eksitus olduğu öğrenildi.

Sonuç olarak hasta klinik ve laboratuvar bulgularla familial, benign reküran intrahepatik kolestaz olarak değerlendirildi.

Şiddetli kaşıntı nedeniyle başlanan UDCA ve kolestraminden yarar görmedi, ancak üç hafta içinde ikterinde klinik ve laboratuvar düzelme görüldü. Hasta halen herhangi bir tedavi görmeden semptomsuz olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

Benign reküran intrahepatik kolestaz (BRIC)'ın tanı kriterleri, belirgin sarılık ile karakterize çok sayıda atakların olması, buna çok ciddi kaşıntı yakınmasının eşlik etmesi ataklar arasında semptomsuz evrenin olması ve bu evrenin aylar ya da yıllarca sürmesi, intrahepatik kolestaza neden olabilecek belirgin bir neden saptanamaması, obstrüktif tipte bir sarılığın biokimyasal göstergelerinin olması, intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının kolanjiografi ile normal olduğu-

nun gösterilmesi ve histolojik incelemede kanallarda safra tıkaçlarının saptanmasıdır (2).

İlk atak %74 oranında ikinci dekattan önce başlar ve ataklar bazen bir kaç gün, bazen aylarca sürebilir. Atakların spontan olabileceği gibi enfeksiyon, operasyon ya da ilaç kullanımı gibi faktörlerle de ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Anikterik dönemde hastalar tamamen sağlıklı olmakta ve karaciğer enzimleri de normal sınırlarda saptanmaktadır (3).

BRIC'de kolestaz nedeni tam olarak aydınlatılmamışsa da safra asidi metabolizmasındaki bir bozukluğun rol oynadığı ileri sürülmektedir (1).

Sunulan hasta da bu kriterlere uymaktadır. Halen 14 yaşında olan hasta 4 yaşından itibaren dört kez sarılık atağı geçirmiştir. Bu atakların hepsi de birkaç hafta ile iki yıl arasında edgişen sürelerle kaşıntı yakınması ile başlamıştır. Atakları ortaya çıkartan belirgin bir etken saptanamamıştır. Ataklar sırasında kolestazın biokimyasal göstergeleri saptanırken karaciğer enzimlerinde hiç yükselme görülmemiş, ataklar arasında ise tüm kan biyokimyası normal sınırlarda bulunmuştur. Karaciğer biyopsisininin histolojik değerlendirilmesinde belirgin kolestaz ve safra tıkaçları görülmüştür. ERCP ile de safra kanallarının normal olduğu gösterilmiştir.

Olgumuz ilk presantasyonda çok şiddetli kaşıntı ve cilt lezyonları nedeniyle önce uyuz tanısı almış, buna yönelik tedavi görmüş ancak yakınmalarında düzelme görülmemiştir. Daha sonra tabloyasarılık eklenmiştir. Literatürdeki BRIC olgularında da prodromal pruritis tanımlanmaktadır (4).

Olgunun kliniğimize başvurmadan önce ilk tanısı Wilson Hastalığıdır. Ancak tanı histopatolojik değildir, idrar bakırı da değerlendirilmemiştir. Daha sonraki izlemlerinde seruloplazmin ve idrar bakırı normal sınırlarda bulunmuş, daha da önemlisi Wilson Hastalığının histopatolojik kriterleri saptanamamıştır. Hastanın hepatomegalisi hiç gözlenmezken karaciğer enzimlerinde de hiç bozulma olmamıştır. Olgumuzda ataklar sırasında saptadığımız direkt hiperbilirubinemiye GGT yüksekliği eşlik etmemektedir. Bu özellik de BRIC tanısı açısından destekleyicidir (5).

BRIC'in spesifik bir tedavisi yoktur. Fenoborbal, ursodeoksikolik asit, ve kolestramin kullanımı denenmiş ancak çok etkin olmadığı gözlenmiştir (4,6). Biz de hastamızda kullandığımız UDCA'dan ve kolestramin-den klinik yarar görmedik.

BRIC genellikle benign bir senrom olarak kabul edilir ve karaciğer sirozuna ilerlemez (7). Olgumuzun da on yıllık izlemi sonucu karaciğer histolojisinde ko-

lestaz dışında patolojik bulgu saptanmamış, sirotik değişiklikler gözlenmemiştir.

Sonuç olarak karaciğer histolojisinde safra tıkaçları dışında patoloji saptanmayan ve nedeni açıklana-

mayan kolestaz olgularında Benign reküren intrahepatik kolestaz tanısının akla getirilmesi ve böylece tanısal açıdan pahalı ve zahmetli yöntemlerin uyulanmasının önlenmesi gereğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Summerfield JA, Scott J, Berman M, Ghent C, Bloomer JR, Berk PD, Sherlock S. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: Studies of bilirubin kinetics, bile acids and cholangiography. *Gut* 1980; 21: 154-60.
2. Nakamuta M, Sakamoto S, Miyata Y, Sato M, Hawata H. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: A Long-Term Follow Up. *Hepatogastroenterol* 1994; 41: 287-289.
3. Buffet C, Laurent-Puig P, Cadist G, Pelletier G, Quillard J. A case of cholestasis: Benign and Recurrent and not due to Meastes. *JAMA* 1989; 22: 3131-31-32.
4. Brenard R, Gebel AP, Benhamou P. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: A report of 26 cases. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 546-51.
5. Lachaux A, Loras-Duciaux I, Bouvier R, Dumontet C, Hernier M. Benign recurrent cholestasis with normal gamma-glutamyl-transpeptidase activity *J Pediatr* 1992; 121: 78-80.
6. Bircher J. Treatment of patients with benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1990; 10: 1030.
7. Putterman C, Keidar S, Brook JG. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: 25 years follow-up. *Postgrad Med W* 1987; 63: 295-96.