

Model postępowania z dziećmi z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową

Model of proceedings in children with progressive familial intrahepatic cholestasis

Irena Jankowska¹, Joanna Pawłowska¹, Hor Ismail², Piotr Kaliciński², Jerzy Socha¹

¹ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii IP CZD, Warszawa

² Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IP CZD, Warszawa

Summary: The authors try to establish a model of procedure in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. The first step is UDCA therapy, which in some children is the only effective treatment. Sometimes antipruritic drugs given additionally are very useful. Partial external biliary diversion has become a standard procedure performed on PFIC children (PFIC type 1 or 2) with no response to medical treatment (UDCA). In children who have had cholecystectomy, partial external biliary diversion is impossible and ileal bypass should be considered. In children with progressive cholestasis the only effective therapy is liver transplantation.

Słowa kluczowe: postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową • diagnostyka • leczenie • częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci

Key words: progressive familial intrahepatic cholestasis • diagnosis • treatment • partial external biliary diversion

Adres do korespondencji: Irena Jankowska, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii IP CZD, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska, e-mail: i.jankowska@czd.pl

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (PFIC) była jeszcze do niedawna chorobą, która nieleczona lub leczona niewłaściwie prowadziła nieuchronnie do niewydolności wątroby i zgonu w pierwszej dekadzie życia [1–3].

Brak jest badań epidemiologicznych, oceniających częstość występowania PFIC. Whittington szacuje, że choroba ta występuje z częstością 1:90000 urodzeń, chociaż według niektórych autorów jest to wartość bardzo istotnie zaniżona, ponieważ u wielu pacjentów choroba pozostaje nierozpoznana [1–6].

Dotychczas ukazało się wiele doniesień na temat tego schorzenia, ale omawiane grupy chorych były nieliczne, a rozpoznanie nie było potwierdzone badaniami molekularnymi. Brak było również w analizie wyników badań genetycznych. Dotychczas nie opracowano modelu postępowania diagnostycznego i leczniczego u dzieci z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową. Dane z literatury, a zwłaszcza analiza danych dotyczących rozpoznania choroby i związanych z tym trudności diagnostycznych, przebiegu klinicznego choroby, częstości występowania powikłań i sposobów ich leczenia, skuteczności różnych metod leczenia farmakologicznego i zabiegowego oraz rokowania w grupie 56 dzieci z PFIC z prawidłową aktywnością GGTP, pozostających w latach 1979–2007 r. pod opieką Poradni Chorób

i Transplantacji Wątroby IP CZD, pozwoliły na stworzenie takiego modelu, który mógłby służyć lekarzom pomocą w rozpoznaniu i leczeniu dzieci z PFIC [4].

Cholestaza

Cholestazę rozpoznajemy:

1. gdy stężenie bilirubiny bezpośredniej przekracza 1 mg/dl – przy stężeniu bilirubiny całkowitej <5 mg/dl;
2. gdy stężenie bilirubiny bezpośredniej przekracza 20% stężenia bilirubiny – przy stężeniach bilirubiny całkowitej >5 mg/dl.

W cholestazie podwyższonemu stężeniu bilirubiny towarzyszy często wzrost stężenia kwasów żółciowych i/lub aktywności fosfatazy zasadowej we krwi oraz podwyższenie aktywności GGTP (z wyjątkiem dzieci z PFIC-1 i PFIC-2, u których aktywność GGTP pozostaje w normie) [1–4].

a. Rozpoznanie PFIC

Podstawą rozpoznania PFIC są:

1. charakterystyczny obraz kliniczny:
 - żółtaczką,
 - świąd skóry,
 - niskorosłość.

Tabela 1. Typy postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (PFIC).

L.p.	Typ PFIC	Aktywność GGTP	Typowa lokalizacja genu
1.	PFIC-1	Prawidłowa	Obszar 19cm na chromosomie 18q21-q22
2.	PFIC-2	Prawidłowa	Obszar 1cm na chromosomie 2q24
3.	PFIC-3	Podwyższona	Na chromosomie 7q21.1

2. charakterystyczne wyniki badań dodatkowych:
 - prawidłowa aktywność GGTP,
 - wysokie stężenie kwasów żółciowych w surowicy krwi.
3. ewentualne rodzinne występowanie choroby:
4. wynik badania genetycznego [1-4].

Komentarz:

1. U części dzieci z PFIC świąd skóry wyprzedza o kilka miesięcy do kilku lat pojawienie się żółtaczki. Dzieci te, z powodu świądu są często leczone bez efektu lekami przeciwalergicznymi, antyhistaminowymi, dietami hipoaergicznymi.
2. W niektórych przypadkach żółtaczka nie występuje wcale, wówczas w obrazie klinicznym dominuje świąd, a podejrzenie PFIC wysuwa się po stwierdzeniu podwyższonego stężenia kwasów żółciowych we krwi. W takich przypadkach istotna byłaby możliwość potwierdzenia rozpoznania wynikiem badania genetycznego.
3. W piśmiennictwie podkreśla się charakterystyczny fenotyp dzieci z PFIC (rysy twarzy określa się jako pogrubiałe, pacjenci mogą mieć krótkie, pałeczkowate palce, są niscy). Należy pamiętać, że u części dzieci wzrost może pozostawać w normie.

PFIC jest przekazywana jako cecha autosomalna recesywna. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań genetycznych sugerują istnienie różnych genotypów, z takim samym klinicznym obrazem PFIC. Dwa pierwsze typy nie różnią się od siebie w zakresie aktywności GGTP, w typie 3 jest ona zwykle podwyższona (Tabela 1) [1-5].

Komentarz:

1. W przypadku dzieci z postępującą rodzinną cholestazą typu 1 i 2 (PFIC-1 i PFIC-2) charakterystyczną jest prawidłowa aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP).
2. W piśmiennictwie spotyka się opinie, że cechą charakterystyczną dla dzieci z PFIC-1 lub PFIC-2 jest niskie stężenie cholesterolu. Badania własne wskazują, że u części dzieci z PFIC-1 i PFIC-2 stwierdza się podwyższone stężenie cholesterolu.
3. Na aktualnym etapie wiedzy brak wykrycia mutacji w badaniu molekularnym, przy typowym obrazie klinicznym i charakterystycznych wynikach oznaczeń biochemicznych nie wyklucza choroby.

1. Diagnostyka wstępna

W każdym przypadku u dziecka z podejrzeniem PFIC, **należy uwzględnić:**

1. w badaniu podmiotowym:
 - potencjalne pokrewieństwo rodziców,
 - rodzinne występowanie cholestazy,

Tabela 2. Skala nasilenia świądu skóry wg Whitingtona.

Stopień	Opis stanu klinicznego
0	brak świądu
1	otarcia skóry lub niewielkie zadrapania
2	liczne otarcia skóry i widoczne zadrapania bez skaleczeń naskórka
3	widoczne zadrapania i otarcia naskórka ze skaleczeniem naskórka
4	skaleczenia skóry, krwawienia, widoczne blizny po zadrapaniach

- zgony dzieci w rodzinie w wyniku marskości wątroby o nieustalonej etiologii,
 - występowanie u matki świądu skóry lub cholestazy w czasie ciąży,
 - czas wystąpienia świądu u dziecka po raz pierwszy – jeśli świąd wyprzedzał inne objawy, należy ustalić, jak dziecko było dotychczas leczone i z jakim skutkiem,
 - u dziecka: wygląd stolców, występowanie epizodów biegunk, występowanie epizodów żółtaczki.
2. w badaniu przedmiotowym:
 - pomiar masy ciała i wzrostu (długości ciała), ustalenie *kanatu* centylogowego,
 - ocena stopnia nasilenia świądu (np. wg skali Whitingtona (Tabela 2),
 - poszukiwanie objawów awitaminozy z niedoboru witamin A, D, E i K (np. cech krzywicy, malformacji kostnych itd.).
 3. badania laboratoryjne:
 - morfologia krwi obwodowej,
 - jonogram,
 - stężenie cholesterolu,
 - badania oceniające czynność wątroby:
 - stężenie bilirubiny (całkowitej i bezpośredniej),
 - stężenie kwasów żółciowych,
 - aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT),
 - aktywność fosfatazy zasadowej,
 - aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP),
 - koagulogram (a przynajmniej wartość wskaźnika INR),
 - hormony tarczycy,
 - stężenie witamin A, E, 25OH-D₃, β-karotenu,
 - kał na bilans tłuszczów.
 4. zabezpieczenie krwi na badania genetyczne:
 - 5 ml krwi obwodowej do strzykawki z EDTA,
 - jeśli to możliwe, zlecić wykonanie izolacji DNA (izolacja preparatów DNA z leukocytów krwi metodą fenolową),
 - jeśli to możliwe, przesłać pobraną krew / izolowane DNA do pracowni wykonującej badania genetyczne,



Tabela 3. Wybrane przyczyny cholestazy, które należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u dzieci z podejrzeniem PFIC.

I. Cholestaza zewnątrzwątrobowa		
<ul style="list-style-type: none"> • Niedrożność dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych • Torbiele dróg żółciowych • Kamica dróg żółciowych • Samoistna perforacja przewodu żółciowego wspólnego • Guzy dróg żółciowych • Zwężenie dróg żółciowych 		
II. Cholestaza wewnątrzwątrobowa		
Przyczyny infekcyjne	Zaburzenia metaboliczne i genetycznie uwarunkowane rodzinne cholestazy Niedobór α1-antytrypsyny Zaburzenie metabolizmu węglowodanów <ul style="list-style-type: none"> • galaktozemia • fruktozemia • glikogenoza: typ IV Zaburzenie przemiany aminokwasów <ul style="list-style-type: none"> • tyrozynergia Zaburzenia spichrzania lipidów <ul style="list-style-type: none"> • choroba Niemannna - Picka • choroba Wolmana Mukowiscydoza Zaburzenia metabolizmu kwasów żółciowych Zaburzenia długołańcuchowych kwasów tłuszczowych – choroby peroksysomowe <ul style="list-style-type: none"> • zesp. Zellwegera Hemochromatoza noworodkowa Zespół Jeunego Zespół ARC Przewlekła cholestaza wewnątrzwątrobowa <ul style="list-style-type: none"> • postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa (PFIC typ 1, 2, 3) • zespół Alagille'a Nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobowa <ul style="list-style-type: none"> • łagodna rodzinna • z obrzękami limfatycznymi (zesp. Aagaensa) 	
Zaburzenia anatomiczne	Zaburzenia chromosomalne	Inne przyczyny
Choroba Carolego Torbielowatość wątroby i nerek	Zespół Downa	Histiocytoza X Wrzodząco-martwicze zapalenie jelit Cholestaza w żywieniu pozajelitowym Cholestaza polekowa

* TORCH - toksoplazmoza; O – (ang. other) inne; R – różyczka; C – cytomegalia; H – opryszczka;

** i.n.z.w. – idiopatyczne noworodkowe zapalenie wątroby.

– jeśli badania genetyczne aktualnie niemożliwe, zamrozić pobraną krew w temp. -70°C (w większości szpitalnych pracowni diagnostycznych istnieje możliwość zamrażania materiału biologicznego w tak niskiej temperaturze).

5. badanie obrazowe (**konieczne!**):

– USG jamy brzusznej z oceną wątroby i pęcherzyka żółciowego (poszukiwanie kamicy żółciowej).

Komentarz:

1. Diagnostyka wstępna musi być przeprowadzona szybko, gdyż od właściwego ustalenia rozpoznania zależy dalsze postępowanie lecznicze, a często także rokowanie.
2. Bardzo istotne jest przeprowadzenie podstawowych, wyjściowych pomiarów antropometrycznych. Będą one służyć między innymi do oceny skuteczności leczenia.
3. U każdego dziecka z niskorosłością (wzrost <3 centyla) wskazane jest przeprowadzenie konsultacji endokrynolo-

gicznej w celu wykluczenia niedoczynności tarczycy oraz niedoboru hormonu wzrostu.

4. U każdego dziecka konieczne jest oznaczenie bilansu tłuszczu w kale (wykluczenie mukowiscydozy w przypadku stwierdzenia zwiększonego wydalania tłuszczów w kale) i ustalenie wskazań do suplementacji preparatami trzustki oraz do włączenia oleju MCT [7,8].

Diagnostyka różnicowa

U każdego dziecka z cholestazą i podejrzeniem PFIC należy przeprowadzić pełną diagnostykę różnicową i wykluczyć inne znane przyczyny dziecięcej cholestazy wewnątrzwątrobowej, w tym przyczyny infekcyjne i metaboliczne, jak również cholestazy rodzinne (Tabela 3) [4,9,10].

W przypadku trudności w różnicowaniu zewnątrz- i wewnątrzwątrobowej przyczyny cholestazy do rozważenia:

Tabela 4. Dawkowanie witamin u dzieci z PFIC.

Witamina	Dawka dobową
A	5000–15000 j.m.
D3	0,4–1,8 µg/kg
E [TPGS]	50–400 j.m./kg [15–25 IU/kg]
K	2,5–10 mg*

Częstość podawania zależna od wartości INR.

1. Laparotomia zwiadowcza,
2. Cholangiografia śródoperacyjna (prosta i szybka metoda oceny anatomii dróg żółciowych, wykonywana w czasie laparotomii zwiadowczej).

Komentarz:

1. Ze względu na złożoność problemu i konieczność szybkiej diagnostyki, w tym wykonania szeregu specjalistycznych badań konieczna jest hospitalizacja dziecka.
2. U dziecka z PFIC nie jest wykluczone współistnienie innych chorób (najczęściej zakażenia CMV). Wykrycie jednej z przyczyn cholestazy o etiologii infekcyjnej nie zwalnia z przeprowadzenia pełnej diagnostyki różnicowej, szczególnie w każdym przypadku dziecka z cholestazą i prawidłową aktywnością GGTP.
3. U dzieci, u których stwierdzono kamice pęcherzyka żółciowego zawsze należy brać pod uwagę możliwość PFIC.
4. Pochopne wykonanie cholecystectomii u dziecka z PFIC uniemożliwi w razie potrzeby wykonanie zabiegu częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci.
5. W przypadkach wątpliwych konieczne może okazać się wykonanie biopsji wątroby (u małych dzieci zabieg wykonywany jest w znieczuleniu ogólnym).
6. U części dzieci z cholestazą w okresie niemowlęcym w trakcie diagnostyki wykonuje się scyntyografię wątroby (znacznikiem jest ^{99m}Tc-HEPIDA). Stwierdzenie braku przechodzenia znacznika do jelit, co może wystąpić u niektórych dzieci z PFIC (przyczyna nieznaną) może doprowadzić do pomyłkowego rozpoznania atrezji dróg żółciowych i wykonania laparoskopii zwiadowczej, a nawet zabiegu hepatoportoenterostomii. Należy pamiętać, że u dzieci z PFIC aktywność GGTP pozostaje w normie, czego nie stwierdza się w przypadku atrezji dróg żółciowych.
7. Zawsze w przypadkach wątpliwych wskazane jest wykonanie laparotomii z cholangiografią śródoperacyjną.

Leczenie

Aktualnie u dzieci z podejrzeniem PFIC typu 1 i 2 zaleca się następujące postępowanie terapeutyczne [4,11–13]:

I. Leczenie zachowawcze:

1. Preparaty kwasu ursodezoksycholowego (UDCA) w dawce 10–40 mg/kg/dobę.

Kontrola skuteczności leczenia:

- leczenie powinno być monitorowane – co 1–3 miesiące,
- każdorazowo wskazana ocena kliniczna (nasilenie świądu – patrz Tabela 2) i biochemiczna, z uwzględnieniem

pomiarów masy ciała i wzrostu (uzyskane wyniki odnieść do siatki centylowej),

- badania **rutynowe** podczas wizyt kontrolnych:
 - a) morfologia krwi obwodowej,
 - b) aktywność transaminaz,
 - c) aktywność GGTP,
 - d) stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej,
 - e) czas protrombinowy i INR,
 - f) stężenie kwasów żółciowych (**konieczne!**),
 - g) **optymalne** oznaczenie stężenia witamin A, 25 OH-D₃, E, K oraz β-karotenu.
- 2. Substytucja witamin (najlepiej pod kontrolą stężenia witamin w surowicy).

Dawkowanie witamin przedstawiono w Tabeli 4.

Komentarz:

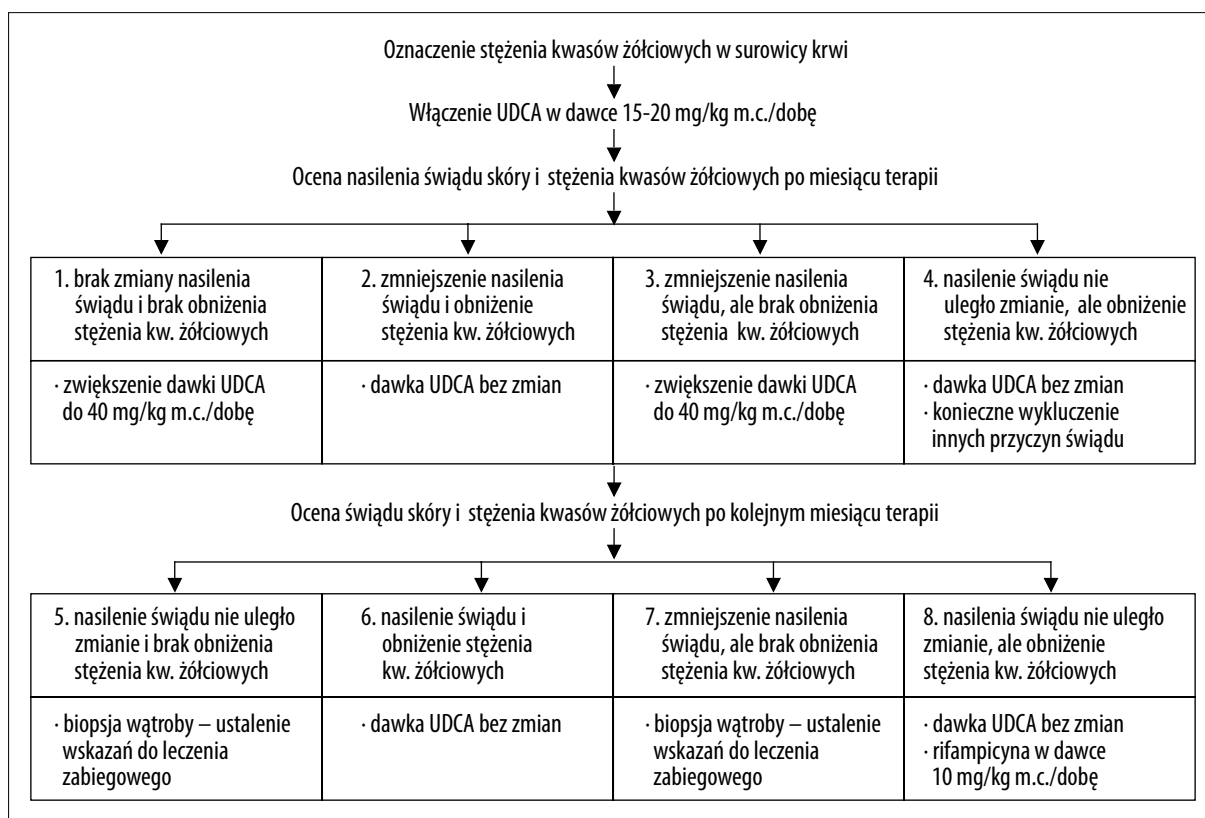
1. Obecnie w terapii chorych z PFIC zaleca się stosowanie kwasu ursodezoksycholowego, początkowo w dawce 10–25 mg/k.g. m.c./dobę, a w razie braku efektu (utrzymywanie się świądu skóry) zwiększenie dawki do 40 mg/kg m.c./dobę. W razie braku efektu i utrzymywania się świądu należy dołączyć rifampicynę w dawce 10 mg/kg m.c./dobę [4,11–13].
2. Stosowane w przeszłości leki: cholestyramina i phenobarbital (stosowany w świądzie głównie jako lek uspokajający) obecnie mają niewielkie zastosowanie.
3. Świąd skóry jest jednym z najbardziej przykrych i uciążliwych dla pacjenta objawów towarzyszących cholestazie wątrobowej. Objaw ten szczególnie często występuje w przebiegu PFIC i jest najprawdopodobniej związany z kumulacją nieprawidłowych (patologicznych) kwasów żółciowych.
4. Świąd skóry może być niewielki lub niezwykle uporczywy, najczęściej nasila się w nocy, zakłóca sen, utrudnia prawidłowe funkcjonowanie dziecka.
5. W przypadku stwierdzenia obniżonego stężenia β-karotenu jest wskazana suplementacja β-karotenem pod kontrolą stężenia we krwi (początkowa dawka od 2,4 mg do 5 mg/dobę) [4].

Schemat postępowania z chorym z PFIC, u którego występuje nasilony świąd skóry, przedstawiono na Rycinie 1

Po 3-miesięcznej kuracji UDCA:

1. Konieczna wnikliwa ocena skuteczności leczenia zachowawczego.
2. U dzieci, u których uzyskano obniżenie stężenia bilirubiny i kwasów żółciowych (bilirubina <1,0 mg/dl, kwasy żółciowe <12 µmol/l) jest wskazana kontynuacja leczenia za pomocą UDCA i dalsza kontrola co 1–3 miesiące, z ponowną oceną w/w parametrów. W czasie każdej wizyty konieczny pomiar masy ciała i wzrostu dziecka.
3. W przypadku dziecka, u którego obniżeniu uległo stężenie bilirubiny, ale nie uzyskano obniżenia stężenia kwasów żółciowych, jest wskazane wykonanie biopsji wątroby i po uzyskaniu wyniku rozważenie leczenia zabiegowego, w pierwszej kolejności należy wziąć pod uwagę częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci (warunek – brak cech marskości wątroby w bioptacie).
4. W przypadku całkowitego braku efektu leczenia (brak normalizacji stężenia bilirubiny, brak obniżenia stężenia kwasów żółciowych) wskazane jest wykonanie biopsji wątroby i w zależności od wyniku (obecność cech marskości





Rycina 1. Schemat postępowania z chorym z PFIC, z silnym świądem skóry.

ści narządu) rozważenie leczenia zabiegowego (zabieg c.z.o.ż. lub przeszczepienie wątroby).

Komentarz:

1. U dzieci z PFIC często pod wpływem leczenia UDCA obserwuje się obniżenie stężenia bilirubiny we krwi. Nie zawsze jednak łączy się to z obniżeniem stężenia kwasów żółciowych. Pomimo uzyskania obniżenia stężenia bilirubiny choroba może ulegać progresji i doprowadzić do marskości wątroby. Dlatego konieczne jest jednocześnie oznaczanie stężenia bilirubiny i kwasów żółciowych.
2. U części dzieci pomimo równoczesnego obniżenia stężenia bilirubiny i kwasów żółciowych utrzymuje się dokuczliwy świąd skóry. W tym przypadku (po wykluczeniu alergologiczno-dermatologicznych przyczyn świądu skóry) można rozważyć dołączenie do UDCA leczenia rifampicyną w dawce 10 mg/kg m.c./dobę. Należy uprzedzić pacjenta i jego rodzinę, że płyny ustrojowe (łyż, mocz) pacjenta ulegną wówczas zabarwieniu na pomarańczowo. W czasie leczenia konieczna jest też kontrola morfologii krwi obwodowej i parametrów układu krzepnięcia [4,10–13].
3. U chorych z PFIC opisywano szybką progresję do marskości wątroby i rozwinięcie się raka wątrobowo-komórkowego (*hepatocarcinoma*). Z tego powodu u pacjentów leczonych wyłącznie zachowawczo wskazane są częste wizyty kontrolne oraz okresowe oznaczenie α -fetoproteiny i wykonanie badania USG jamy brzusznej. W przypadkach wątpliwych może istnieć konieczność wykonania biopsji wątroby [4].
4. Zabieg c.z.o.ż. powinien być rozważany w każdym przypadku braku efektu leczenia UDCA. Brak obniżenia się stężenia kwasów żółciowych po 3–6 miesiącach terapii UDCA

jest rokowniczo niekorzystny. U takich chorych często obserwuje się szybką progresję choroby do marskości wątroby i zwiększone ryzyko rozwoju raka wątrobowo-komórkowego [4,6,14,15].

5. Aby zabieg c.z.o.ż. był skutecznym, musi być wykonany przed rozwojem zmian marskich w wątrobie.
6. W każdym przypadku kwalifikowania do zabiegu c.z.o.ż. konieczne jest przeprowadzenie rozmowy z rodzicami dziecka, jak również ze starszymi dziećmi o konsekwencjach wynikających z wytworzenia na stałe stomii żółciowej (konieczność pielęgnacji stomii, gorsza jakość życia ze stomią). Dzieci starsze (w okresie szkolnym) powinny być objęte opieką psychologa.

II. Leczenie zabiegowe

A. Częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci (c.z.o.ż.) [4,6,15,16]

Kandydatami do leczenia zabiegowego metodą częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci (c.z.o.ż.) są chorzy z PFIC, u których:

1. Nie stwierdzono poprawy klinicznej: ustąpienia lub istotnego zmniejszenia się świądu skóry pod wpływem leczenia UDCA.
2. Nie stwierdzono poprawy wyników oznaczeń biochemicznych: brak normalizacji stężenia kwasów żółciowych (stężenie kwasów żółciowych $<12 \mu\text{mol/l}$).
3. W badaniu histopatologicznym bioptatów wątroby nie stwierdzono typowych cech przebudowy marskiej narządu.
4. Gdy nie stwierdzono poprawy klinicznej ani poprawy wyników oznaczeń biochemicznych u pacjentów, u których

wcześniej wykonano zespolenie omijające krętniczko-kątnicze (ileal bypass – i.b.).

Komentarz:

1. Zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci (c.z.o.ż.) polega na wytworzeniu krótkiej (10–15-centymetrowej) izolowanej wstawki jelitowej (z jelita czczego), której część dystalna jest wyprowadzana na skórę jako zewnętrzna przetoka żółciowa, a koniec proksymalny łączy się z pęcherzykiem żółciowym. W efekcie uzyskuje się częściowe odprowadzenie żółci na zewnątrz z przerwaniem krążenia wątrobowo-jelitowego kwasów żółciowych. Wypływ żółci do zespolenia regulowany jest przez zwieracz Oddiego [6].
2. C.z.o.ż. jest skuteczne tylko u chorych bez cech marskości wątroby w badaniu histopatologicznym – w trakcie kwalifikacji do c.z.o.ż. musi być wykonana biopsja wątroby.
3. C.z.o.ż. wykonane przed wystąpieniem zmian marskich może spowodować całkowite zatrzymanie progresji choroby.
4. C.z.o.ż. jest optymalnym sposobem postępowania u chorych z PFIC, którzy nie odpowiedzieli na leczenie UDCA, uzasadnionym ekonomicznie.
5. U chorych po cholecystectomii wykonanie zabiegu c.z.o.ż. nie jest możliwe ze względów technicznych.
6. Chorzy po zabiegu c.z.o.ż. powinni być przekazywani pod opiekę specjalistycznej Poradni Chorób Wątroby.

Po zabiegu c.z.o.ż., co 3–6 miesięcy należy dokładnie ocenić:

1. Parametry czynności wątroby:
 - stężenie kwasów żółciowych,
 - stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej,
 - aktywność ALAT i GGTP,
 - czas protrombinowy i INR.
2. Stężenie witamin A, 25OH-D₃, E, K i β-karotenu (zwłaszcza w razie stwierdzenia ich niedoborów w okresie sprzed zabiegu c.z.o.ż.).
3. Nasilenie świądu skóry (np. według skali zaproponowanej powyżej).
4. Masa ciała i wzrost – w razie utrzymywania się niskorosłości, zwłaszcza u pacjentów z brakiem normalizacji stężenia kwasów żółciowych i świądem, należy rozważyć wykonanie przeszczepienia wątroby. W tym celu u pacjentów, u których nie uzyskano pełnej normalizacji stężenia kwasów żółciowych wskazane jest wykonanie kontrolnej biopsji wątroby w celu porównania z wynikiem biopsji wykonanej przed c.z.o.ż.
5. Ocena ilości wydalanej żółci we wczesnym okresie pooperacyjnym. W przypadku utrzymywania się znacznych ilości wydalanej żółci należy rozważyć dalsze postępowanie zabiegowe:
 - zamknięcie stomii,
 - przeprowadzenie zabiegu zespolenia omijającego jelito końcowe lub zamknięcie stomii i wykonanie przeszczepienia wątroby.
6. Ocena jakości życia.

Komentarz:

1. Jeśli po 3–6 miesiącach od wykonania zabiegu c.z.o.ż. obserwuje się obniżanie stężenia kwasów żółciowych oraz brak cech niewydolności wątroby, można wydłużyć okres obserwacji pomimo utrzymywania się świądu skóry i braku normalizacji stężenia bilirubiny.

2. U chorych, u których w wyniku c.z.o.ż. dochodzi do zaburzeń wodno-elektrolitowych, spowodowanych znacznym wydalaniem żółci przez stomię, może zaistnieć konieczność zamknięcia stomii i wykonania zabiegu zespolenia omijającego krętniczko-kątniczego (i.b.). Wykonywany jest on jednocześnie z zamknięciem stomii.
3. Pomimo całkowitego ustąpienia świądu skóry i normalizacji wyników badań biochemicznych czynności wątroby, jakość życia po zabiegu częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci nie zawsze jest zadowalająca i w dużej mierze zależy od wieku dziecka.
4. Chorzy żyjący ze stomią żółciową, a szczególnie ci starsi (w okresie pokwitania, wchodzenia w relacje z płcią przeciwną) wymagają od personelu medycznego wsparcia psychicznego, a w niektórych przypadkach konieczna jest pomoc psychologa.
5. W pojedynczych przypadkach brak akceptacji życia ze stomią powoduje konieczność jej zamknięcia i zastosowania innych metod leczenia zabiegowego.
6. Przed decyzją o zamknięciu stomii i przeprowadzeniu i.b., konieczne jest wykonanie biopsji wątroby.
7. U chorych, u których rozwinęła się marskość wątroby, należy rozważyć przeszczepienie narządu.

B. Zespolenie omijające krętniczko-kątnicze (ileal bypass – i.b.) [16]

Kandydatami do leczenia metodą zespolenia omijającego krętniczko-kątniczego (i.b.) są chorzy z PFIC, u których:

1. Nie stwierdzono poprawy klinicznej: ustąpienia lub istotnego zmniejszenia się świądu skóry, pod wpływem leczenia UDCA.

oraz jedno z poniższych:

2. Wykonano wcześniej cholecystectomię (co uniemożliwia wykonanie c.z.o.ż.).
3. Rodzice odmówili wykonania c.z.o.ż. ze względów „estetycznych”.
4. Po zabiegu c.z.o.ż. stwierdza się duży wpływ żółci powodujący zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej.
5. Pacjent nie toleruje c.z.o.ż. (stomii) z przyczyn psychologicznych, a szczególnie gdy pojawiają się objawy depresji.

Komentarz:

1. Zabieg ileal bypass (i.b.) polega na częściowym wyłączeniu jelita końcowego z zespoleniem omijającym krętniczko-kątniczym. Długość jelita, które należy wyeliminować z prawidłowego pasażu, oblicza się w oparciu o skalę Silberta, w zależności od wzrostu i długości siedzeniowociemieniowej dziecka.
2. Zabieg zespolenia omijającego krętniczko-kątniczego pozwala uniknąć wykonywania stomii.
3. Po zabiegu i.b. u części chorych obserwuje się ponowne nasilenie świądu oraz wzrost stężenia kwasów żółciowych (prawdopodobnie z powodu wtórnej adaptacji i wchłaniania w pozostawionym odcinku jelita). Informacje o tym należy przekazać rodzicom dziecka przed operacją, zwłaszcza gdy zabieg i.b. ma być wykonany ze względu na brak zgody na leczenie metodą c.z.o.ż.
4. Przed podjęciem decyzji o zabiegu i.b., konieczne jest wykonanie biopsji wątroby.



5. U chorych, u których rozwinęła się marskość wątroby, leczenie metodą i.b. będzie nieskuteczne, toteż należy rozważyć przeszczepienie wątroby [15,17,18].

Po zabiegu i.b. (co 3–6 miesięcy) należy dokładnie ocenić:

1. Parametry czynności wątroby:
 - Stężenie kwasów żółciowych,
 - Stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej,
 - Aktywność ALAT i GGTP,
 - Czas protrombinowy i wskaźnik INR.
2. Stężenie witamin A, 25OH-D₃, E, K i β-karotenu (zwłaszcza w razie stwierdzenia ich niedoborów w okresie sprzed zabiegu i.b.)
3. Nasilenie świądu skóry (np. według skali opisanej wyżej).
4. Masa ciała i wzrost – w razie utrzymywania się niskorosłości, zwłaszcza u pacjentów z brakiem normalizacji stężenia kwasów żółciowych i świądem, należy rozważyć wycofanie zabiegu c.z.o.ż lub przeszczepienie wątroby.
5. Jeśli w wyniku leczenia metodą i.b. nie uzyskano poprawy (brak normalizacji stężenia kwasów żółciowych, narastanie stężenia bilirubiny), należy rozważyć leczenie metodą c.z.o.ż. (dotyczy to m.in. chorych, których rodzice odmawiali wcześniej wykonania c.z.o.ż. ze względów „estetycznych”)

Komentarz:

1. U dzieci, u których po 3–6 miesiącach od zabiegu i.b. nie uzyskano dobrego efektu (utrzymuje się świąd skóry, brak normalizacji stężenia bilirubiny, brak normalizacji lub istotnego obniżenia się stężenia kwasów żółciowych) nie należy liczyć na poprawę w dłuższym okresie czasu.
2. Alternatywne metody leczenia zabiegowego po nieskutecznym zabiegu i.b. to wykonanie c.z.o.ż. lub przeszczepienie wątroby (przed podjęciem decyzji konieczne jest wykonanie biopsji wątroby).
3. U chorych, u których nie stwierdzono w badaniu histopatologicznym cech marskości wątroby i u których istnieje techniczna możliwość wykonania c.z.o.ż. (nie mieli wykonanej wcześniej cholecystectomii) należy zawsze rozważać ten zabieg jako kolejny po i.b.
4. U chorych, u których rozwinęła się marskość wątroby, należy rozważyć przeszczepienie narządu.

C. Przeszczepienie wątroby

Kandydatami do leczenia metodą przeszczepienia wątroby są chorzy z PFIC, u których [4,6,15,17,18]:

1. Nie stwierdzono poprawy klinicznej oraz nie stwierdzono poprawy wyników oznaczeń biochemicznych: brak normalizacji stężenia kwasów żółciowych (stężenie kwasów żółciowych >12 μmol/l), ustąpienia lub istotnego zmniejszenia się świądu skóry pod wpływem uprzednio zastosowanego leczenia farmakologicznego (leczenia UDCA) i zabiegowego opisanego powyżej.
2. Utrzymuje się niskorosłość i bardzo silny świąd skóry, obniżający w znacznym stopniu jakość życia, po wyczerpaniu wszystkich dostępnych uprzednio opisanych metod.
3. Rozwinęła się marskość wątroby i występują cechy niewydolności wątroby.

Wnioski

1. U dzieci z przedłużającą się cholestazą ważna jest szybka i kompleksowa diagnostyka z uwzględnieniem możliwości wystąpienia postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej, ponieważ szybkie rozpoznanie i podjęcie leczenia może zapobiec rozwinęciu się marskości wątroby.
2. Pomimo stwierdzenia tej samej mutacji w jednej rodzinie, możliwy jest różny przebieg kliniczny postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej.
3. Najbardziej charakterystyczną cechą kliniczną u dzieci z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową jest świąd skóry. W niektórych przypadkach postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej nie występuje żółtaczka.
4. Dotychczas uważano, że u dzieci z typem 1 i 2 schorzenia, cechą charakterystyczną jest niskie stężenie cholesterolu. U części dzieci z rozpoznaniem postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej potwierdzonym w badaniu molekularnym stwierdzono jednak podwyższone stężenie cholesterolu (badania własne).
5. U dzieci z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową często stwierdza się niedobór witamin z grupy A, D, E, K (szczególnie witaminy E), dlatego konieczne jest stosowanie odpowiedniej suplementacji, najlepiej pod kontrolą stężenia witamin w surowicy krwi.
6. Zaleca się rozpoczynanie leczenia chorych z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową od zastosowania preparatu kwasu ursodezoksycholowego. Obserwacja skuteczności leczenia za pomocą kwasu ursodezoksycholowego nie powinna być dłuższa niż 6 miesięcy.
7. W przypadku braku efektu leczenia farmakologicznego należy w pierwszej kolejności rozważyć wykonanie zabiegu częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci.
8. Zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci wykonany przed wystąpieniem w wątrobie zmian marskich, powoduje całkowite zatrzymanie progresji choroby u większości chorych i jest uzasadniony ekonomicznie.
9. Przed wykonaniem zabiegu częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci konieczne jest omówienie z chorym i jego rodzicami wpływu stomii żółciowej na jakość życia.
10. U pacjentów z częściowym zewnętrznym odprowadzeniem żółci konieczna jest dokładna ocena ilości wydalonej żółci we wczesnym okresie pooperacyjnym. W przypadku utrzymywania się znacznych ilości wydalonej żółci, a szczególnie gdy prowadzi to do istotnych zaburzeń w zakresie gospodarki wodno-elektrolitowej, dobrym rozwiązaniem wydaje się zamknięcie stomii i przeprowadzenie zabiegu zespolenia omijającego jelito końcowe (ileal bypass).
11. U części chorych po zabiegu zespolenia omijającego jelito końcowe obserwuje się ponowny wzrost stężenia kwasów żółciowych oraz pojawienie się lub nasilenie świądu skóry.

ry. Z tego powodu nie powinna to być metoda „pierwszego wyboru” w leczeniu chirurgicznym chorych z PFIC.

12. Optymalnym momentem do kwalifikacji i wykonania przeszczepienia wątroby u chorych z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową jest wyczerpanie wszystkich innych możliwości leczenia farmakologicznego i zabiegowego (uwzględniając zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci i/lub zespolenia omijającego

jelito końcowe), ale na tyle wcześnie, aby operacja mogła zakończyć się powodzeniem.

Opracowany na podstawie własnych badań i obserwacji model postępowania z chorymi z PFIC może ułatwić prowadzenie kompleksowej opieki nad chorymi z PFIC, zapewnić odpowiedni, także w wymiarze ekonomicznym, dobór sposobu postępowania oraz w praktyczny sposób ułatwić diagnostykę i leczenie chorych z PFIC.

Piśmiennictwo:

- Whittington PF, Freese DK, Alonso EM i wsp: Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1994; 18: 134-42
- Klomp LWJ, Vargas JC, van Mil SWC i wsp: Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology*, 2004; 40: 27-38
- Bull LN, Juijn JA, Liao M i wsp: Fine-resolution mapping by haplotype evaluation: the examples of PFIC1 and BRIC. *Hum Genetics*, 1999; 104: 241-48
- Jankowska I: Model postępowania z dziećmi z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową. Praca habilitacyjna IP CZD, Warszawa 2008
- Harris MJ, Couteur DG, Arias IM: Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic disorders of biliary transporters. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005; 20: 807-17
- Whittington PF, Whittington GL: Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*, 1988; 95: 130-36
- Walkowiak J, Jankowska I, Pawłowska J i wsp: Normal pancreatic secretion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Scand J Gastroenterol*, 2006; 41: 1480-83
- Walkowiak J, Jankowska I, Pawłowska J i wsp: Exocrine pancreatic function in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 42: 416-18
- Socha J, Pronicka E, Pawłowska J i wsp: Choroby wątroby w przebiegu wrodzonych wad metabolizmu. *Med Sci Rev Hepatol*, 2001; 1: 58-79
- Lacaille F: Neonatal cholestasis. *International Seminars in Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1999; 8: 3-11
- Jacquemin E, Hermans D, Myara A i wsp: Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology*, 1997; 25: 519-23
- Kardorff R, Melter M, Rodeck B, Brodehl J: Long-term ursodeoxycholic acid treatment of cholestatic liver diseases in childhood - clinical and biochemical effects. *Clin Padiatr*, 1996; 208(3): 118-22
- Cynamon HA, Andres JM, Iafrate RP: Rifampin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology*, 1990; 98: 1013-16
- Emond JC, Whittington PF: Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease). *J Pediatr Surgery*, 1995; 30: 1635-41
- Kaliciński PJ, Ismail H, Jankowska I i wsp: Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. *Eur J Pediatr Surg*, 2003; 13: 307-17
- Hollands CM, Rivera-Pedrogo FJ, Gonzalez-Vallina R i wsp: Ileal exclusion for Byler's disease: an alternative surgical approach with promising early results for pruritus. *J Pediatr Surg*, 1998; 33: 220-24
- Aydogdu S, Cakir M, Arıkan C i wsp: Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: clinical and histopathological findings, outcome and impact on growth. *Pediatr Transpl*, 2007; 11: 634-40
- Cutillo L, Najimi M, Smets F i wsp: Safety of living-related liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatr Transpl*, 2006; 10(5): 570-74

