



Progresivna familiarna intrahepatalna holestaza tipa 3 (PFIC-3) pri 16-letnem dekletu s celiakijo – prikaz primera

Progressive familial Intrahepatic cholestasis type 3 (PFIC-3) in a 16-year-old girl with celiac disease – case report

Daša Zmagaj,¹ Martina Klemenak²

Izvleček

Progresivna familiarna intrahepatalna holestaza tipa 3 (PFIC-3) je redka, avtosomno-recesivna bolezen, ki jo povzročajo mutacije gena *ABCB4*. Gen kodira glikoproteinski transporter MDR3, ki se nahaja na kanalikularni membrani hepatocitov in prenaša fosfolipide iz hepatocitov v žolčne kanalčke ter prispeva k tvorbi žolča. Okvara MDR3 vodi v zastoj žolča in okvaro hepatocitov ter holangiocitov. Klinična slika je posledica holestaze in se kaže predvsem s srbečico in zlatenico, čeprav je v sklopu bolezni možen širok spekter kliničnih pojavov. V nasprotju z ostalimi podtipi se pri PFIC-3 holestaza običajno izrazi v poznem otroštvu oz. v času adolescence. Prav tako se od ostalih podtipov razlikuje po povišanih vrednostih gama-glutamil transferaze (GGT) ter alkalne fosfataze (AF). Zdravljenje med drugim vključuje prehransko terapijo, nadzor nad srbečico, farmakološko terapijo ter netransplantacijske kirurške posege, ki pa le delno upočasnijo napredovanje bolezni. Velik del bolnikov potrebuje presaditev jeter. V članku prikazujemo primer dekleta s celiakijo, pri katerem je bila, ob povišanih vrednostih jetrnih transaminaz in GGT, postavljena diagnoza progresivna familiarna intrahepatalna holestaza tipa 3.

Abstract

Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 3 is a rare autosomal recessive disease caused by mutations in the *ABCB4* gene. The gene encodes the glycoprotein transporter MDR3, which is located on the canalicular membrane of hepatocytes and is responsible for the transport of phospholipids into the bile canaliculi. Phospholipids are a key component of the bile. The defect of glycoprotein transporter MDR3 leads to biliary stasis and damage to hepatocytes and cholangiocytes. The clinical picture of the disease is the result of cholestasis and is mainly manifested by itching and jaundice, but a broad

¹ Oddelek za pediatrijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Slovenj Gradec, Slovenija

² Enota za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Daša Zmagaj, e: dasa.zmagaj@sb-sg.si

Ključne besede: bolezen jeter; gama-glutamil transferaza; *ABCB4* gen; MDR3; ursodeoksiholna kislina; celiakija

Keywords: liver disease; gamma-glutamyl transferase; *ABCB4* gene; MDR3; ursodeoxycholic acid; celiac disease

Prispelo / Received: 18. 7. 2024 | **Sprejeto / Accepted:** 3. 5. 2025

Citirajte kot/Cite as: Zmagaj D, Klemenak M. Progresivna familiarna intrahepatalna holestaza tipa 3 (PFIC-3) pri 16-letnem dekletu s celiakijo – prikaz primera. Zdrav Vestn. 2025;94(5–6):142–7. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3561>



Avtorske pravice (c) 2025 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

spectrum of clinical manifestations is possible. In contrast to the other types of PFIC, cholestasis in patients with PFIC-3 usually manifests itself in late childhood or during adolescence. In laboratory tests, PFIC-3 is distinguished from other subtypes by elevated gamma-glutamyl transferase (GGT) and alkaline phosphatase (AP) values. Treatment includes nutritional rehabilitation, replacement of fat-soluble vitamins, control of pruritus, pharmacological therapy, and surgical interventions, e.g., biliary diversion procedures. However, these treatments only partly slow down the disease. Most patients require a liver transplant. In this article, we present the case of a girl with celiac disease and elevated liver transaminases and GGT, in which a diagnosis of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 was confirmed.

1 Uvod

Progresivna familiarna intrahepatalna holestaza (PFIC) je skupina redkih dednih bolezni, pri katerih mutacije specifičnih genov povzročijo motnjo v nastajanju in prenosu žolča iz hepatocitov v žolčne kanalčke. To privede do jetrne holestaze, ki se pogosto pojavi že v obdobju dojenčka oz. v otroškem obdobju. Zastajanje žolča in njegovih sestavin lahko vodi v napredujočo okvaro jeter, jetrno cirozo, odpoved jeter ter tudi v smrt (1,2).

PFIC prizadene 1 na 50.000 – 100.000 živorojenih otrok in predstavlja 10 – 15 % vseh primerov neonatalne holestaze. Je razlog za 10 – 15 % presaditev jeter v otroškem obdobju (2,3). PFIC razdelimo v več podtipov. V sklopu vsakega podtipa gre za mutacijo gena, ki kodira svoj kanalikularni transporter, vpleten v prenos sestavin žolča. Najbolj poznani so 3 podtipi, in sicer PFIC-1, PFIC-2 in PFIC-3. Pri PFIC-1 gre za mutacijo gena *ATP8B1* in pomanjkanje FIC-1 (*angl.* familial intrahepatic cholestasis 1 protein), pri PFIC-2 gre za mutacijo gena *ABCB11* in pomanjkanje BSEP (*angl.* bile salt exporter pump protein), pri PFIC-3 pa gre za mutacijo gena *ABCB4* in pomanjkanje transporterja MDR3 (*angl.* multidrug resistance protein 3). V zadnjih letih so z razvojem diagnostičnih metod odkrili še dodatne gene, med drugimi *TJP2*, *NR1H4* in *MYO5B*, katerih mutacije so odgovorne za novejšje oblike PFIC. PFIC-3 med ostalimi oblikami nekoliko izstopa po pogostosti. Zaradi same mutacije in mehanizma delovanja transporterja MDR3 se od ostalih podtipov razlikuje po povišanih vrednostih gama-glutamyl transferaze (GGT). Holestatska zlatenica se pri PFIC-3 večinoma izrazi v poznem otroštvu oz. v času adolescence, medtem ko se v sklopu ostalih oblik lahko izrazi že v obdobju novorojenčka (2,4-6).

Celiakija je imunsko pogojena sistemska bolezen, ki lahko prizadene več organov, med drugimi tudi jetra. Poškodba jeter v sklopu celiakije obsega širok spekter motenj, in sicer vse od zvišanja vrednosti jetrnih encimov brez simptomov pa do odpovedi jeter. Najpogostejše gre samo za povišane vrednosti jetrnih transaminaz

z blagimi ali nespecifičnimi histološkimi spremembami pri biopsiji jeter, ki se po uvedbi brezglutenske diete pri večini bolnikov normalizirajo (7).

2 Prikaz primera

16-letno dekle, z znano celiakijo, smo prvič obravnavali na Kliniki za pediatrijo UKC Maribor novembra 2019 v starosti 12 let zaradi vztrajno povišanih vrednosti jetrnih transaminaz: AST 3-krat nad zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN), ALT 7-krat nad ZMN) in GGT (4,5-krat nad ZMN). Brezglutenske diete se je strogo držala.

Celiakija je bila pri dekletu diagnosticirana v starosti 10 let v regionalni bolnišnici. Že takrat so ugotavljali povišane vrednosti jetrnih transaminaz in GGT. Ultrazvočna preiskava (UZ) trebuha posebnosti ni pokazala. Ob strogi brezglutenski dieti so se serološki označevalci za celiakijo, protitelesa proti tkivni transglutaminazi (tTG) in antiendomizijska protitelesa (EMA) v letu dni popolnoma normalizirali. Vrednosti jetrnih transaminaz in GGT so upadle, vendar niso nikoli dosegle normalnih vrednosti. Sintetska funkcija jeter je bila ohranjena. Izključena je bila okužba, povzročena z virusom Epstein-Barr (EBV), s citomegalovirusom (CMV) ter s hepatitisoma B in C. Za nadaljnje diagnosticiranje je bila napotena v terciarno ustanovo.

Ob prvi obravnavi na Kliniki za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, novembra 2019, je bila deklica brez simptomov in brez odstopanj v kliničnem statusu. Izključeni so bili avtoimunski hepatitis, pomanjkanje alfa-1-antitripsina ter Wilsonova bolezen (vrednosti ceruloplazmina so bile normalne). Vrednosti albumina, koagulograma so bile normalne. Med jetrnimi imunološkimi testi so bila protitelesa anti-gp-210 mejno pozitivna, ob ponovni kontroli pa negativna. V izvidu UZ trebuha so opisovali 13 mm velik kamen v žolčniku, a brez znakov za holecistitis. Magnetnoresonančno slikanje (MRI) jeter ter MRI žolčnika in trebušne slinavke (MRICP) sta kamen v žolčniku potrdili,

drugih bolezenskih znakov pa nista prikazali. V obravnavo je bila vključena otroška kirurginja. Uvedeno je bilo zdravljenje z ursodeoksiholno kislino (UDCA). Vrednosti jetrnih transaminaz in GGT so se postopoma znižale ter se ob naslednjih kontrolnih pregledih povsem normalizirale. Dekle so spremljali v gastroenterološki ter kirurški ambulanti. Ob kontrolnih pregledih težav ni navajala, UDCA pa je ves čas redno prejela.

Leto in pol kasneje, marca 2021, so se pri dekletu pričele pojavljati ponavljajoče se bolečine pod desnim rebrom lokom. Predvideli so elektivno laparoskopsko holecistektomijo. Od maja 2021 dalje UDCA samovoljno ni več jemala. Avgusta 2021, ob sprejemu za predviden elektivni kirurški poseg, so bile vrednosti jetrnih transaminaz ponovno povišane (AST 6-krat nad ZMN, ALT 12-krat nad ZMN), prav tako so bile povišane vrednosti GGT (10-krat nad ZMN). Operacija je bila zaradi akutne prizadetosti jeter odložena. Izvidi imunoloških jetrnih preiskav so bili ponovno negativni, serološki označevalci za celiakijo pa v mejah normale. Ponovno je bila izključena okužba z EBV, CMV ter s hepatitisoma B in C. Ultrazvočna (UZ) elastografija je nakazala višje vrednosti elastičnega modula v jetrih ter možnost jetrne fibroze stopnje F2. Pri MRICP ter MRI jeter, razen že znanega žolčnega kamna, drugih odstopanj niso našli. V sklopu nadaljnjih preiskav je bila opravljena biopsija jeter. Sprva je histopatološki izvid opisoval neznailne spremembe, ob čemer ni bilo možno izključiti bolezni kopičenja jeter. Svetovali so ponovitev preiskave. Histološke spremembe ob ponovni biopsiji so bile blage in nespecifične: prisotna pa je bila blaga portalna fibroza iz nejasnega vzroka z reaktivnimi biliarnimi spremembami žolčnika. Patološkega kopičenja snovi v citoplazmi hepatocitov ni bilo. Izvid endoskopske preiskave zgornjih in spodnjih prebavil je bil v mejah normalnega stanja. Tudi dodatne preiskave izključevanja Wilsonove bolezni (baker v 24-urnem urinu, baker v serumu, ceruloplazmin) posebnosti niso pokazale. Anamneza o jemanju zdravil, prehranskih dopolnil ali psihoaktivnih substanc je bila negativna. Dekle se je brezglutenske diete strogo držalo. Za svojo starost je imela normalno telesno maso in višino. O drugih težavah ni poročala.

Zaradi nepojasnjene bolezni jeter je bila predstavljena na Hepatološko-metabolno-genetskem konziliju za bolezni jeter Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Dodatno je bila opravljena fenotipizacija alfa-1-antitripsina, določen lipidogram, vrednosti vitamina B12, folatov, žolčne kisline, acilkarnitini, CDS na prirojene motnje glikolizacije. Vsi izvidi so bili v mejah normalnih vrednosti. Endoskopske preiskave zgornjih in spodnjih prebavil so bile brez odstopanj. Sledila je genetska

preiskava bolezni jeter s sekvenciranjem naslednje generacije (NGS). V terapijo je bila ponovno uvedena UDCA v višjem odmerku (10–20 mg/kg telesne teže dnevno). Novembra 2022 je bila opravljena elektivna holecistektomija.

Izvid genetske analize je pri dekletu opisoval 2 spremembi v genu *ABCB4* (delecija c.3046del ter c.1769G>A). Ena od sprememb je bila navedena kot najverjetneje benigna, druga sprememba pa je bila opisana kot možni vzrok progresivne družinske intrahepatalne holestaze tipa 3. Klinični genetik je za potrditev sestavljenega heterozigotnega stanja in kliničnega pomena svetoval analizo segregacije ugotovljenih različic pri starših. Pri dekletovem očetu so v genu *ABCB4* opredelili družinsko nukleotidno spremembo c.3046del v heterozigotni obliki, verjetno kot patološko različico, ki je lahko vzrok za družinsko intrahepatično holestazo. Druge različice (c.1769G>A) pa niso odkrili. Pri dekletovi mami je bila v genu *ABCB4* prisotna družinska nukleotidna sprememba c.1769G>A v heterozigotni obliki, ki je različica z nejasnim kliničnim pomenom. Druge različice (c.3046del) niso odkrili. Dekle je torej sestavljen heterozigot, vzročne spremembe v genu *ABCB4* pa so opredelili kot vzrok za progresivno družinsko intrahepatično holestazo tipa 3, PFIC-3.

Ob zadnji ponovitvi preiskav decembra 2024 je bila vrednost ALT 2-kratno nad ZMN, normalni pa sta bili vrednosti AST in GGT. To govori v prid dobremu odgovoru na terapijo z UDCA. UZ elastografija je pokazala stopnjo F2 fibroze jeter, vrednosti meritve elastičnega modula pa so bile nižje kot ob kontroli pred tem. Z MRI jeter in MRICP so bili vidni nakazano širši centralni žolčni vodi. Znakov portalne hipertenzije pa ni bilo. Prav tako ni bilo prisotnih portosistemskih kolateral ali sumljivih žariščnih sprememb v jetrih. Sintetska funkcija jeter je bila ohranjena. Zaradi stabilnega stanja dodatno zdravljenje zaenkrat ni bilo potrebno.

3 Razprava

Progresivna familiarna intrahepatalna holestaza tipa 3 (PFIC-3) je avtosomno recesivna bolezen, ki jo povzročajo mutacije v genu *ABCB4*, ki kodira glikoprotein MDR3. Gen *ABCB4* se nahaja na kromosomu 7 (7q21). Trenutno je poznanih okoli 300 mutacij gena *ABCB4*, ki privedejo do razvoja PFIC-3 (3). Mutacija na genu *ABCB4* je običajno prisotna na obeh alelih in v večini primerov vodi v popolno izgubo MDR3 (1,2).

MDR3 je glikoprotein, ki je prisoten na kanalikularni membrani hepatocitov in prenaša fosfolipide, zlasti fosfatidilholin, iz hepatocitov v žolčne kanalčke

ter pomaga pri tvorbi žolča. Fosfatidilholin je ključna sestavina micelijev, ki ščitijo hepatocite in holangiocyte pred okvarami zaradi žolčnih kislin, hkrati pa ohranja holesterol v topni obliki. V primeru okvare MDR3 se fosfatidilholin ne prenaša v žolčne kanalčke, kar vodi v nenormalno strukturo micelijev. To povzroči zastajanje netopnih žolčnih soli ter holesterola v žolčnih vodih, s tem pa poškodbo hepatocitov ter holangiocitov. Holesterol se kristalizira v kamne in povzroča obstrukcijo žolčnih vodov (1-4).

3.1 Klinična slika

V sklopu PFIC-3 je možen širok spekter kliničnih pojavov (3). Značilna klinična slika je posledica holestaze in se kaže z zlatenico ter srbečico. V nasprotju z ostalimi podtipi se pri bolnikih s PFIC-3 holestaza običajno izrazi v poznem otroštvu oz. v času adolescence. Pri otrocih opazimo nižjo rast, slabše pridobivanje telesne mase, zmanjšana je kostna gostota, prisotna je hepatosplenomegalija (2,3). Kot prvi klinični pojav je, ob portalni hipertenziji, možna tudi krvavitev iz varic. Pri otrocih s PFIC-3 obstaja večje tveganje za razvoj holesterolnih žolčnih kamnov (2-4). Bolezen običajno napreduje od kronične holestaze, z zlatenico ali brez nje, do portalne hipertenzije ter vse do ciroze jeter (2).

Blažji fenotipi PFIC-3 se lahko kažejo kot intrahepatalna holestaza med nosečnostjo, bolezen holesterolnih žolčnih kamnov ter z zdravili povzročena holestaza (2).

3.2 Diagnosticiranje

Začetne preiskave otroka z zlatenico ob sumu na holestatsko bolezen vključujejo kombinacijo kliničnih, laboratorijskih ter slikovnih preiskav. Med laboratorijskimi preiskavami sprva določimo kompletno krvno sliko, C-reaktivni protein, ionogram, glukozo, feritin ter vrednosti jetrnih testov (AST, ALT, GGT, AF, celokupni in direktni bilirubin). Delovanje jeter ocenimo s testi koagulacije, predvsem z oceno protrombinskega časa in INR (*angl.* International normalized ratio) ter z vrednostjo albumina v serumu (8,9).

Pri obravnavi holestaze je ključnega pomena sistematična izključitev različnih vzrokov, ki vključujejo obstruktivne, infekcijske, presnovne, avtoimunske, toksične in druge vzroke, predstavljene v Tabeli 1 (9,10). Če holestaze ne pojasnimo, se odločimo za biopsijo jeter ter po potrebi še za genetske preiskave (9).

Bolniki s PFIC-3 imajo, za razliko od PFIC-1 in PFIC-2, povišane vrednosti GGT ter AF. Raven GGT je v pomoč pri razlikovanju vrste PFIC, hkrati pa je tudi koristen napovedni kazalnik urejenosti bolezni (1,3).

Tabela 1: Diferencialna diagnoza holestaze pri otrocih. Povzeto po Klemenak M et al., 2022 in Orel R, 2014 (9,10).

Skupina	Možni vzroki	Diagnostični postopki
Obstrukcija žolčevodov	- Biliarna atrezija, - Alagillov sindrom, - cista žolčevoda, - žolčni kamni.	Ultrazvok trebuha, jeter in žolčevodov. MRI jeter in MRCP.
Okužbe	- z virusi hepatitisa, - z virusom Epstein-Barr (EBV), - s humanim virusom herpesa tipa 6 (HHV6), - s citomegalovirusom (CMV).	Serološke preiskave, PCR testiranje.
Presnovne motnje	- Wilsonova bolezen, - pomanjkanje alfa-1-antitripsina, - motnje sinteze žolčnih kislin, - progresivna familiarna intrahepatalna holestaza (PFIC), - presnovne bolezni (galaktozemija, tirozinemija).	Genetske in biokemične preiskave.
Avtoimunski vzroki	- avtoimuni hepatitis, - sklerozirajoči holangitis.	Imunološke preiskave, MR jeter in MRCP
Toksični vzroki	vnos zdravil s hepatotoksičnim potencialom.	Ukinitev potencialno hepatotoksičnih zdravil
Ostali vzroki	- endokrine bolezni (hipotiroidizem), - cistična fibroza.	Hormonske preiskave, genetsko testiranje za CFTR mutacije

Legenda: MRI – magnetna resonanca; MRCP – magnetno resonančna holangiopankreatografija.

Vrednosti žolčnih kislin so lahko normalne, medtem ko so vrednosti žolčnih fosfolipidov znatno zmanjšane (3). Vrednosti holesterola so lahko povišane (1). Pogosto je podaljšan INR, ki ga je v zgodnjih fazah mogoče uravnati z uporabo vitamina K. Slaba sintetska funkcija jeter (nizka raven serumskega albumina in nepopravljiva koagulopatija) kaže na napredovalo bolezen jeter (1,2). Z UZ trebuha lahko pri PFIC-3 odkrijemo žolčne kamne, prav tako pa nam je UZ v pomoč pri odkrivanju različnih strukturnih sprememb žolčevoda (2). Z biopsijo jeter pri PFIC-3 histopatološko ugotavljamo nespecifično portalno vnetje, portalno fibrozo, holestazo z duktularno proliferacijo in z izgubo izražanja beljakovine MDR3 (4). Imunohistokemijski pregled bioptnega vzorca pri PFIC-3 pokaže blago ali povsem odsotno obarvanje kanalčkov s protitelesi MDR3 (2).

Zlati standard za postavitev diagnoze PFIC je genetsko testiranje. Sekvenciranje naslednje generacije (NGS) omogoča hkratno analizo večjega števila genov, za katere je znano, da so vpleteni v dedne sindrome intrahepatalne holestaze. Z genetskim testiranjem potrdimo diagnozo PFIC ter opredelimo njen podtip, saj se možnosti optimalnega zdravljenja razlikujejo (1,2).

3.3 Zdravljenje

Celostna obravnava bolnikov s PFIC vključuje prehransko terapijo, nadomeščanje v maščobi topnih vitaminov, dober nadzor nad srbečico ter preprečevanje napredovanja fibroze jeter. V poštevek pride kirurška prekinitev enterohepatičnega obtoka. V primeru končne oblike bolezni jeter je potrebna presaditev jeter (1,3).

Kronična podhranjenost zaradi holestaze in steatoreje doleti skoraj vse otroke s PFIC. Huda holestaza vodi v pomanjkanje v maščobi topnih vitaminov ter v zmanjšano mineralno kostno gostoto. Cilj prehranske rehabilitacije je vsaj 125-odstotni dnevni vnos kalorij za idealno telesno težo. V maščobi topne vitamine (vitamine A, D, E in K) dodajamo peroralno (3). Ustrezna izpostavljenost sončni svetlobi in vnos kalcija s hrano je prav tako bistvenega pomena (2). Vnos maščob v prehrano je potrebno zagotoviti predvsem s srednje-verižnimi trigliceridi (npr. olje MCT iz nasičenih maščobnih kislin), saj ti za absorpcijo ne potrebujejo žolčnih soli. V vodi topni vitamini se dodajajo v 1- do 2-krat višji količini od priporočene dnevne količine za posamezno starost (2).

Za večino otrok in staršev je srbečica izredno moteč simptom. Zato je lajšanje le-te pogosto cilj zgodnjega zdravljenja. Srbečica vodi v praskanje, poškodbo kože, motnje spanja, razdražljivost, slabšo pozornost in zato slabšo uspešnost v šoli (1). Poleg terapije z zdravili

smo pozorni tudi na preproste ukrepe, kot je ohranjanje vlažnosti kože (2,3). UDCA je običajno prva izbira farmakološkega zdravljenja, saj ni toksična za hepatocite. Opisanih je več mehanizmov delovanja ursodeoksiholne kisline priolestatski bolezni jeter. Mdr. zaščiti poškodovane holangiocyte pred toksičnimi učinki žolčnih kislin ter spodbuja izločanje žolča (11). UDCA lahko pri PFIC-3 prispeva k zmanjšanju srbečice. Odziv pa je odvisen predvsem od vrste genske mutacije in z njo povezanega izražanja transporterja MDR3. Bolniki s PFIC-3, ki imajo izražanje MDR3 ohranjeno v manjšem deležu, se na zdravljenje z UDCA odzovejo v 70 % primerov, medtem ko se bolniki s popolno okvaro MDR3 na zdravljenje z UDCA običajno ne odzovejo (1-4). Za simptomatsko zdravljenje se uporabljajo še holestiramin, rifampicin, sertralin ter tudi ondasetron, fenobarbiton in antihistaminiki (3).

Novejšo možnost zdravljenja PFIC predstavljajo zaviralci ilealnega receptorja za žolčne kisline (*angl.* ileal bile acid transporter, IBAT), ki farmakološko prekinjajo enterohepatični obtok in preprečujejo reabsorbiranje žolčnih kislin iz končnega dela debelega črevesa. S tem zmanjšajo kopičenje žolčnih kislin v jetrih in zato hepatobilarno poškodbo (12).

3.3.1 Kirurška prekinitev enterohepatičnega obtoka

Od netransplantacijskih kirurških tehnik se izvajata delna zunanja biliarna preusmeritev (*angl.* ileal exclusion, IE) in delna notranja biliarna preusmeritev (*angl.* partial internal biliary diversion, PIBD). Delna zunanja biliarna preusmeritev pa je najpogostejši kirurški poseg (3). Postopki biliarne preusmeritve zmanjšajo enterohepatično kroženje žolča, zmanjšajo kopičenje toksičnih žolčnih soli ter izboljšajo srbečico in prehranjenost otroka. Izboljša se lahko fibroza jeter (1). Približno 18 – 39 % otrok, pri katerih se opravi kirurška biliarna preusmeritev, pa kljub vsemu v naslednjih 5–10 letih potrebuje presaditev jeter (3).

3.3.2 Presaditev jeter

Presaditev jeter je trenutno edino možno dokončno zdravljenje PFIC-3. Potrebna je pri otrocih s končno obliko bolezni jeter, napredovalo fibrozo in pri tistih z neznosno srbečico, ki vztraja kljub operaciji biliarne preusmeritve. PFIC je ena pogostejših indikacij za presaditev jeter in predstavlja 13,4 % vseh presaditev jeter pri otrocih (1,3). Povprečna starost ob presaditvi je 9,6 (2-33) leta (3). O presaditvi bi lahko pričeli razmišljati

že zgodaj v poteku bolezni, saj študije opisujejo dobro preživetje in izboljšano kakovost življenja tudi brez biliarne preusmeritve (1). Zapleti in posledice, ki so povezane s presaditvijo jeter, pa upravičujejo tehtnost razmisleka o možnih inovativnih terapevtskih metodah, kot je gensko zdravljenje (3).

4 Zaključek

Pri spremljanju bolnikov s celiakijo je potrebno redno spremljanje jetrnih testov, saj je možna sočasna prizadetost jeter. Kolikor ob spoštovanju stroge brezglutenske diete po enem letu ne pride do izboljšanja jetrnih testov, je potrebno izključiti sočasno virusno, avtoimunsko ali presnovno bolezen jeter (7).

PFIC-3 je redka avtosomno recesivna bolezen, ki pa je lahko dlje časa ne diagnosticiramo. Nanjo pomislimo pri otrocih, adolescentih ali mladih odraslih solestazo neznanega izvora, potem ko smo izključili ostale pogoste vzroke le-te. V laboratorijskih izvidih so, za razliko od

ostalih podtipov PFIC: povišane vrednosti GGT, vrednosti žolčnih kislin so lahko v mejah normale, vrednosti holesterola pa povišane. Z UZ trebuha lahko najdemo žolčne kamne. Biopsija jeter pokaže portalno fibrozo in duktalno proliferacijo z mešanim vnetnim infiltratom in, v pozni fazi bolezni, znake portalne ciroze. MRICP pokaže normalne žolčevode, s čimer izključimo sklerozantni holangitis. Zlati standard za postavitev diagnoze so genetske preiskave. Zdravljenje z zdravili in kirurškimi posegi, kot je npr. preusmeritev žolča, le delno upočasnjuje napredovanje bolezni. Zato veliko bolnikov kljub vsemu potrebuje presaditev jeter (13).

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorici nimava navzkrižja interesov.

Soglasje bolnika za objavo

Bolnica in starši se strinjajo z objavo članka, ki opisuje njen primer.

Literatura

- Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant.* 2016;6(2):278-90. DOI: [10.5500/wjt.v6.i2.278](#) PMID: [27358773](#)
- Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(1):25-36. DOI: [10.1016/j.jceh.2013.10.005](#) PMID: [25755532](#)
- Alam S, Lal BB. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3: outcome and therapeutic strategies. *World J Hepatol.* 2022;14(1):98-118. DOI: [10.4254/wjh.v14.i1.98](#) PMID: [35126842](#)
- Lipiński P, Ciara E, Jurkiewicz D, Płoski R, Wawrzynowicz-Syczeńska M, Pawłowska J, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3: report of four clinical cases, novel ABCB4 variants and long-term follow-up. *Ann Hepatol.* 2021;25. DOI: [10.1016/j.aohp.2021.100342](#) PMID: [33757843](#)
- Vinayagamoorthy V, Srivastava A, Sarma MS. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol.* 2021;13(12):2024-38. DOI: [10.4254/wjh.v13.i12.2024](#) PMID: [35070006](#)
- Loomes MK, McBride Emerick K. Pediatric cholestasis liver disease with genetic etiology. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, eds. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease.* 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. pp. 752-6. DOI: [10.1016/B978-1-4377-0774-8.10070-3](#)
- Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. *Minerva Med.* 2008;99(6):595-604. PMID: [19034257](#)
- Brecelj J. Prepoznavanje in zdravljenje bolnikov z motnjami sinteze žolčnih kislin. *Sov Pediatr.* 2022;29(3):129-34. DOI: [10.38031/slovpediatr-2022-3-02](#)
- Klemenak M, Krenčnik T, Rižnik P, Dolinšek J. Obravnava otroka s povišanimi vrednostmi aminotransferaz = Management of children with elevated aminotransferase. In: XXXI. srečanje pediatrov: zbornik predavanj. Maribor. 22. in 23. april 2022; Maribor: Univerzitetni klinični center; 2022.
- Orel R. Bolezni jeter in trebušne slinavke. In: Kržišnik C, Anderluh M., eds. *Pedijatrija.* Ljubljana: DZS; 2014. pp. 337-9.
- Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2004;8(1):67-81. DOI: [10.1016/S1089-3261\(03\)00135-1](#) PMID: [15062194](#)
- Kamath BM, Stein P, Houwen RH, Verkade HJ. Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Liver Int.* 2020;40(8):1812-22. DOI: [10.1111/liv.14553](#) PMID: [32492754](#)
- Hang C, Jin Y, Luo Y, Feng M, Zhou T, Zhu J, et al. Long-Term Results of Pediatric Liver Transplantation for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Clin Med.* 2022;11(16):4684. DOI: [10.3390/jcm11164684](#) PMID: [36012923](#)