



**Universitätsklinikum
Tübingen**

**Afdelingen for børn og unge
Rigshospitalet**



**Progressiv familiær
intrahepatisk kolestase**

PFIC

Information til forældre, børn og unge



European Reference Network

for rare or low prevalence
complex diseases

 **Network**
Hepatological Diseases
(ERN RARE-LIVER)

Forfattere: Anna Baumgarten-Heepe, politi.Dr. Ekkehard Sturm

Afdelingen for pædiatrisk gastroenterologi og hepatologi
Børnehospitalet Tübingen

Hoppe-Seyler-Str.1 | 72076 Tübingen, Tyskland

Illustrationer af Johanna Heepe (7 år)

29. juli²⁰²⁰



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Dansk oversættelse:

Jesper Kjærsgaard 1 Reservelæge PhD
Marianne Hørby Jørgensen Overlæge PhD

Pædiatrisk hepatolog,
Afdelingen for børne og ungdoms medicin
JMC Rigshospitalet København Danmark

Kære forældre/patient

Du har sikkert for nylig fået oplyst at man mistænker eller har bekræftet at du eller dit barn har en sygdom der hedder progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC). I denne pjece ønsker vi at fortælle dig om årsagen til PFIC, nødvendige undersøgelser og tilgængelige behandlinger. Du/I kan få yderligere oplysninger og support hos behandler-teamet på dit hospital med ekspertise indenfor leversygdom hos børn og voksne.

Indhold

| | |
|---|-----------|
| 1. HVAD ER PFIC? | 1 |
| 2. DEN RASKE LEVER | 2 |
| 3. DE FØRSTE SYMPTOMER | 4 |
| 4. BAGGRUND OG UDVIKLING AF PFIC | 5 |
| 5. HVAD KAN LÆGEN GØRE? – DIAGNOSE OG BEHANDLING | 9 |
| 6. HVAD KAN VI (SOM FORÆLDRE) GØRE? | 13 |
| 7. HVEM KAN VÆRE EN HJÆLP? | 15 |
| 8. ORDLISTE | 16 |
| 9. REFERENCER | 19 |

1. Hvad er PFIC?

PFIC er en sjælden, arvelig sygdom, der kun ses hos 1-2 børn ud af 100.000. Hos patienter med PFIC forstyrres transporten af galde fra leveren til tarmen. Det betyder, at galden ophobes i leveren og i blodet. Mange patienter oplever svær kløe som eneste symptom. Hos nogle er sygdommen også ledsaget af gulsot, dårlig vækst, skrumpeliver, leversvigt og leverkræft.

PFIC: progressiv familiær intrahepatisk kolestase

PFIC type 1-3: forskellige former for sygdommen med forskellige genetiske årsager

PFIC bliver oftest diagnosticeret som spæd eller i de første leveår. Diagnosen stilles dog hos nogle, specielt ved mildere tilfælde, først i skolealderen, i puberteten eller, i sjældne tilfælde, i voksenalderen. Sværhedsgraden af symptomerne, sygdommens forløb og behandlingsmuligheder varierer fra person til person. Symptomerne kan lindres og udviklingen af leverpåvirkningen kan bremses med forskellig medicin.

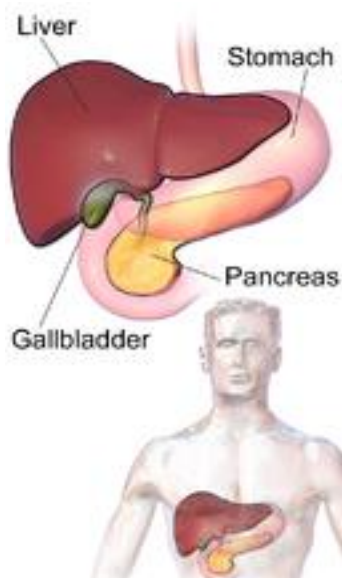
Levertransplantation er i øjeblikket den eneste helbredende behandling. I fremtiden kan det være, at genterapi bliver en mulighed.

2. Den raske lever

Leveren er den vigtigste organ for stofskiftet i vores krop. Næringsstoffer transporteres fra tarmen til leveren via et blodkar (portalvenen) og nedbrydes og omdannes til "byggesten" der kan bruges af hele kroppen. Nogle lagres også i leveren (f.eks. fedtopløselige vitaminer).

Leveren producerer også proteiner der er vigtige for transport i blodet, immunsystemet og styrkning af blodet. Leveren omdanner også kroppens egne nedbrydningsprodukter og udefra kommende stoffer, som f.eks. medicin, så de kan udskilles via galden til tarmen. Leveren spiller derfor en stor rolle i afgiftning af kroppen.

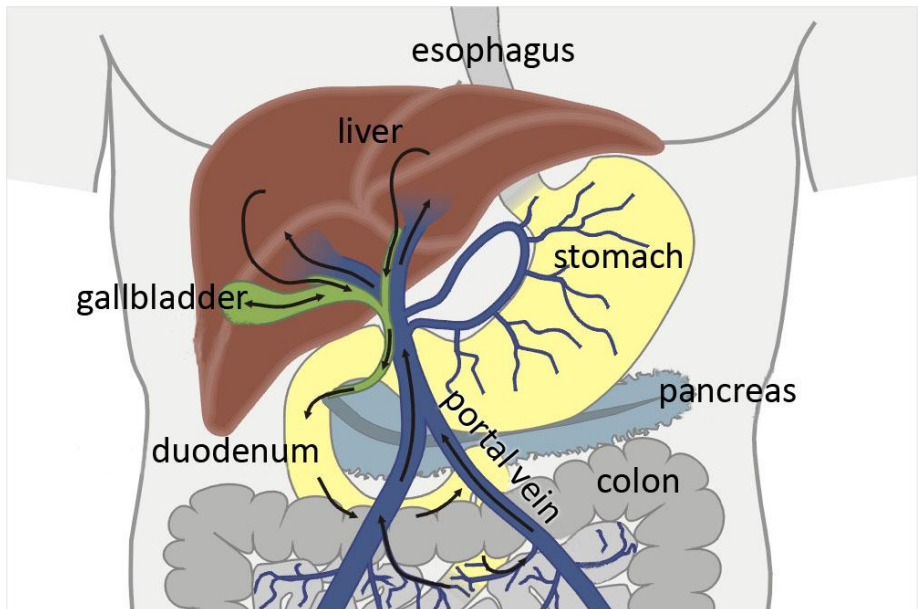
Derudover producerer leveren galde og er den største kirtel i kroppen. Galden frigives enten direkte i tyndtarmen eller, når det ikke er nødvendigt, opbevares galden i galdeblæren til senere udskillelse.



Figur1: Lever og galdeblære med anatomiske detaljer

Galde er en væske, der indeholder store mængder galdesyre, og galden dannes i leveren fra kolesterol. Galden indeholder også bilirubin, som giver den en gulgrønlig farve. Bilirubin er et nedbrydningsprodukt af de røde blodlegemer. Galden hjælper også med optagelse af fedt og fedtopløselige vitaminer (A, D, E, K) i tyndtarmen.

For at undgå behovet for hele tiden at producere nye galdesyre, optages en stor del af galden igen fra til blodet i den nederste del af tyndtarmen (ileum) og transporteres tilbage til leveren (den enterohepatisk cirkulation), så det kan bruges igen. En lille del af galden udskilles via afføringen og med den affaldsstoffer som bilirubin eller giftige stoffer.



Figur 2: Enterohepatisk cirkulation

3. De første symptomer

Normalt tager forældre deres barn til lægen for første gang, fordi han eller hun har kraftig kløe.

Da PFIC er sjælden og ikke kendt af alle praktiserende læger, kan det i første omgang forveksles med en hudsygdom som f.eks. atopisk dermatitis (børneeksem). Både børn og voksne med svær PFIC kan lide af ekstrem kløe og vil kradse sig selv voldsomt. Dette kan medføre søvnproblemer, irritabilitet og udmattelse.



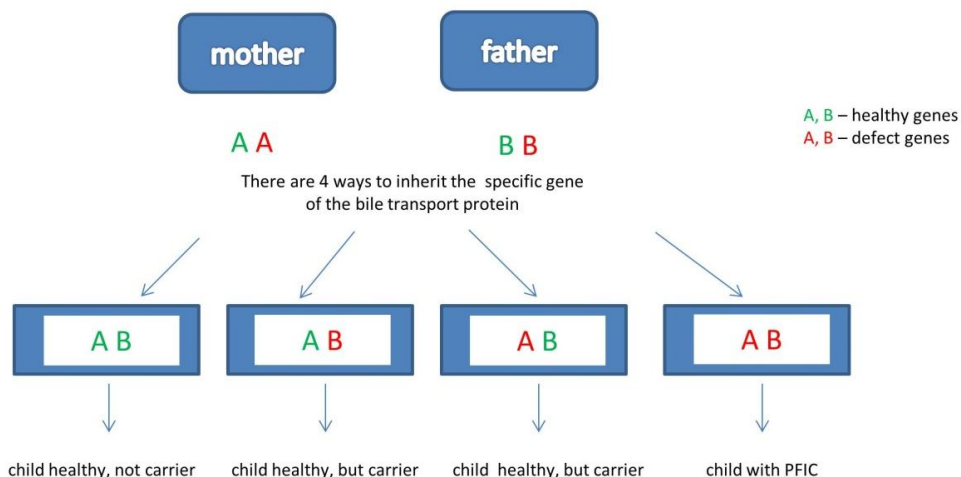
Alvorligt syge børn vil også blive set af læger i den tidlige barndom på grund af langvarig gulsot.

Måske har du allerede lagt mærke til at dit barn ikke vokser og tager på i vægt som forventet for sin alder. Dette kan være endnu en grund til at opsøge lægen. En af grundene til dette kan være, at leveren ikke fungerer ordentligt, og har svært ved at optage fedt og fedtopløselige vitaminer.

4. Baggrund og udvikling af PFIC

PFIC er forårsaget af sjældne fejl i generne. Man får kun PFIC hvis et barn arver PFIC-genvarianter også kaldet mutationer (angivet med rødt i figur 3) fra begge forældre.

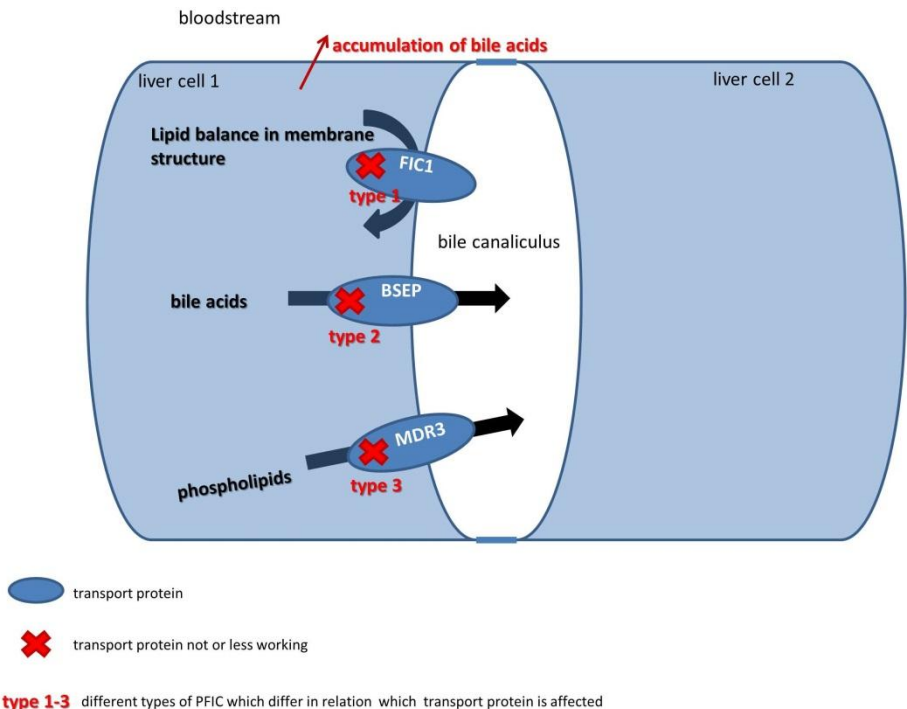
Hvis begge forældre er raske, men bærer en PFIC-genvariant, er risikoen for, at barnet udvikler PFIC, 25 % (se figur 3).



Figur 3: Mulige måder at nedarve PFIC-gen-defekten fra forældre til børn

Hvis man er anlægssbærer (se Figur 3) betyder det, at man i det fleste tilfælde er raske. Anlægssbærere kan udvikle symptomer i nogle situationer (f.eks. graviditet, alvorlig infektion, intolerance over for narkotika).

Indtil videre er 3 hovedtyper af PFIC og deres genetiske defekter er blevet beskrevet, men der er flere undertyper, og flere forventes at blive identificeret i fremtiden. Symptomerne varierer afhængigt af, hvilket transportprotein i cellen der er defekt (se figur 4).



Figur 4: Påvirkede transportproteiner og relateret type PFIC (sjældent PFIC-berørte proteiner er ikke medtaget i figuren)

I alle 3 typer hæmmes dannelsen af galde og dens transport til galdegangene, hvilket får galdesyrene til at forblive i levercellerne. Der vil også ske en ophobning i blodbanen og andre steder i kroppen, f.eks. huden.

Det er denne ophobning der bidrager til den voldsomme kløe. Galdesyrene er også giftige for leverceller og områder i nærheden. Dette vil give arvævsdannelse i leveren. Gulsot (et gulligt skær til huden og det hvide i øjnene) er et tegn på en ophobning af bilirubin.

Fedt og de fedtopløselige vitaminer A, D, E og K optages dårligere på grund af reduceret galdestrøm i PFIC. Dette kan også give vækst og udviklingsforsinkelser. Fedtet, der ikke bliver optaget, kan give bleg, fed afføring (steatorrhea). Af og til kan det hos nogle give diarre. Vitaminmangel kan føre til yderligere komplikationer (se tabel 1).

Tabel 1: Fedtopløselige vitaminer og konsekvenser ved mangel

| | |
|------------------|---|
| A-vitamin | Nedsat syn (natblindhed), infektionsrisiko |
| E-vitamin | Koordinationsbesvær, funktionsnedsættelse og udviklingsforstyrrelser i nervesystemet |
| D-vitamin | Rakitis (knogleskørhed) |
| K-vitamin | Blødningstendens, specielt næseblod og blødning fra tandkød. I sjældne, alvorlige tilfælde, kan det give hjerneblødning |



Arvævsdannelsen i leveren (fibrosen) kan ved start på behandlingen blive mindre. I meget alvorlige tilfælde af PFIC kan fibrosen udvikle sig til skrumpelever. Det vil påvirke leverens funktion. Blodet fra tarmene har, på grund af arvæv, svært ved at løbe gennem leveren. Det vil give en forstørret milt, samt risiko for nye blodkar med dannelse af åreknuder (varicer) nederst i spiserøret eller mavesækken. Åreknuderne kan nogle gange bryde og føre til opkastning af blod. Ved mistanke om åreknuder vil vi kigge ned i spiserøret og mavesækken og behandle dem, dermed mindsker vi risikoen for blødning. På grund af det øgede tryk i blodkarrene, kan nogle få væske i bughulen, det kalder vi ascites. Det kan hos nogle børn ske inden de fylder 10 år. Hvis dette sker, er det nødvendigt at overveje levertransplantation. Hos ganske få er der risiko for udvikling af leverkræft.

5. Hvad kan lægen gøre?— Diagnose og behandling

Det kan tage lang tid, at stille diagnosen PFIC. ERN RARE-LIVER-netværket har centre i hele Europa og arbejder på at diagnosen kan stilles hurtigere, så behandling kan startes så hurtigt som muligt.

I de første blodprøver vil leverfunktionen blive analyseret (bilirubin, enzym GGT, galdesyre, albumin og koagulationsfaktorer). Disse blodprøver vil også blive taget som rutine ved de opfølgende ambulante besøg. Ved hjælp af ultralydsundersøgelser kan blodtilførelsen til leveren samt størrelsen af leveren og milten bestemmes. Hvis barnet mangler D-vitamin pga. den nedsatte optagelse i tarmen, og når barnet har en vis størrelse, kan man bestemme knogletæthed med DEXA-skanning.

Ofte er det en god ide at udføre en leverbiopsi for bedre at kunne vurdere graden af leverskade. Dette vil blive gjort i fuld bedøvelse. Med en nål tages en lille prøve af væv fra leveren. Specialister undersøger derefter denne prøve i et mikroskop. Risikoen ved at få lavet leverbiopsi er lav for langt de fleste patienter, men nogle kan bløde i timerne efter. Hvis din læge anbefaler denne procedure for dig eller dit barn, vil du få detaljerede oplysninger om det på forhånd.

For at bestemme typen af PFIC udføres ofte en genetisk test på en blodprøve. Det kan også være nødvendigt med blodprøve fra forældrene for at bekræfte diagnosen. Svar på resultaterne af genundersøgelserne kan godt tage et par uger eller mere.

Når diagnosen er stillet, vil lægen lave en behandlingsplan. Planen afhænger af symptomer og resultater af undersøgelserne. Hovedformålet er at lindre symptomerne og hjælpe med at bremse udviklingen af sygdommen.

Medicin, der ofte anvendes i PFIC:

- **Ursodeoxycholsyre**
- **Fedtopløselige vitaminer**
- **Rifampicin**
- **Adepend**

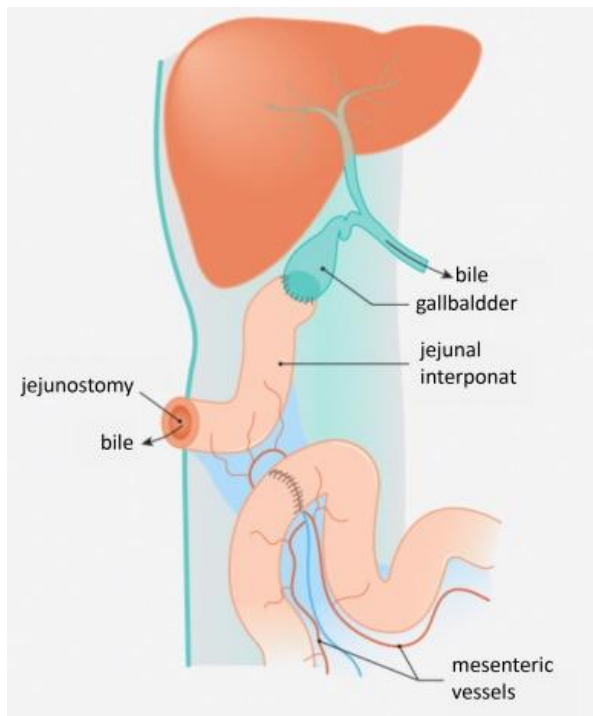
Det kan være en stor udfordring at dæmpe den ofte voldsomme kløe. Målet er at sænke koncentrationen af galdesyre i blodet. Ursodeoxycholsyre eller rifampicin bruges ofte i starten, for at forbedre galdetransport og metabolisme. Det er vigtigt at understrege, at der ikke er videnskabelige undersøgelser der på nuværende tidspunkt endelig viser effekten af de to lægemidler overfor PFIC. Derfor betragtes deres anvendelse som "off-label", men de er blevet brugt til patienter med PFIC i mange år. To nye lægemidler testes i kliniske undersøgelser for deres potentielle anvendelse i PFIC. De hæmmer genoptagelsen af galdesyre i tarmen, hvilket gør det muligt at udskille dem med afføringen og derved mindske galdesyreoverbelastningen i kroppen og leveren. Disse lægemidler kaldes IBAT-hæmmere og er endnu ikke tilgængelige i Danmark. Endelig kan der, afhængigt af hvilken type PFIC, det drejer sig om, foreslås nogle specifikke lægemidler, der har til formål at korrigere konsekvenserne af mutationerne (målrettet farmakokinetik).

Hvis barnets vækst og udvikling svækkes af PFIC, er en del af behandlingen specialkost, med et energi- og fedtindhold der er tilpasset særlige behov hos børn med leversygdom. Er der behov for ekstra tilskud af fedtopløselige vitaminer vil dette blive givet som tabletter, dråber eller injektioner.

Selv om børn med PFIC har brug for mere energi fra mad på grund af vanskeligheder med at absorbere fedt, har de ofte en dårlig appetit. I sjældne tilfælde kan det være nødvendigt at lægge en ernæringssonde i maven og give ernæring via denne.

Hvis medicinen ikke virker, er det i nogle få tilfælde muligt at mindske symptomerne ved kirurgi. Galden kan ledes udenom tyndtarmen på to måder, så man forhindrer at galden optages igen i blodet. Dermed mindskes mængden af galde i kroppen. Det har en gunstig effekt på kløe og måske også på arvævsdannelsen i leveren.

Galden kan enten ledes ud på maven med en "galdestomi" (se [Figur 5](#)) eller "intern" med en bypass, hvor galden ledes udenom tyndtarmen direkte til tyktarmen.



Figur 5: Ekstern galdekanal dræning med galde-stomi

Din læge vil give dig omfattende oplysninger om fordele og risici, før der tages beslutning om sådan en operation.

Hvis disse behandlinger ikke medfører den forventede lindring, kan dit barn få brug for en levertransplantation.



Børn klarer sig oftest godt efter levertransplantation og har en høj livskvalitet. Det er nødvendigt at tage livslang medicin der hindrer afstødning af leveren (immundæmpende medicin). Nogle komplikationer ved levertransplantation kan være specifikke for den type PFIC dit barn har. Du vil modtage detaljerede oplysninger om forløbet af det tværfaglige team, der tager sig af dit barn, og jer som familie, hvis det vurderes, at dit barn vil få behov for en levertransplantation.

6. Hvad kan vi (som forældre) gøre?

Kløe er nok det mest generende symptom på PFIC, det påvirker hele familien. Fugtighedscreme kan give nogle lindring. Det kan undertiden være nyttigt at køle huden med et køligt bad (men ikke for koldt). Nogle har også god effekt af at sænke stuetemperaturen.



Brug så vidt muligt bomuldstøj; uld eller polyestertøj kan ofte give mere kløe. Hold negle korte. For at forhindre kradsemærker om natten, kan du bruge bomuldshandsker. I løbet af dagen kan distraktion (gåture, lytte til musik, legeplads, møde kammerater) flytte fokus fra kløen.

I bør, som alle andre, sikre en sund og afbalanceret kost. Der er ingen fødevarer, som du eller dit barn med PFIC ikke kan spise. Hvis dit barn får en speciel kost, f.eks. MCT fedt, sørg for at barnet deltager på (næsten) lige fod i familiens samlede måltider. Det er vigtigt for udviklingen af sunde spisevaner.

Hvis du stadig ammer, er du velkommen til at fortsætte med det, så længe barnet trives tilstrækkeligt. Da modernælk hovedsagelig indeholder længere-kædede fedtsyrer, som kan være svære for et barn med PFIC at optage, kan det være nødvendigt med en specielt tilberedt modernælkserstatning med kort-kædede fedtsyre, for at sikre optimal vækst.

Hvis dit barn har behov for ernæringssonde, er det dig, der giver dit barn mad via en pumpe. Du vil blive oplært i dette via diætister og special sygeplejersker på hospitalet.

Ernæring via en sonde kan være skræmmende i starten, nogle oplever det dog som en lettelse, da dit barn vil være sikret den energi og de vitaminer, han eller hun har brug for at kunne vokse ordentligt.

Du bør også passe på dig selv. Glem ikke at spise, sove og slappe af regelmæssigt. Måske kan I være flere til at tage sig af dit barn. Det kan nogle gange være en hjælp at tale om din situation med andre i samme situation, din familie eller dine venner.



7. Hvem kan være en hjælp?

Yderligere oplysninger om pasning og pleje af dit barn i hjemmet kan fås hos det pædiatriske gastroenterologi/hepatologi team på dit hospital.

Hvis du er på udkig efter yderligere oplysninger online, skal du være opmærksom på om kilden er pålidelig.

Vi kan anbefale følgende engelsk-sproget hjemmesider:

Det europæiske referencenetværk RARE LIVER:

www.rare-liver.eu (engelsk)

Institut for Liver Sygdomme hos børn:

www.childliverdisease.org (engelsk)

Oplysninger om sjældne sygdomme:

<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=EN>

Der findes desværre ingen dansk hjemmeside, der beskriver PFIC.

8. Ordliste

Galde

Indholdsstoffer i galden er galdesyre, fosfolipider (f.eks. lecithin), bilirubin, elektrolytter og vand. Disse produceres i hepatocytterne (lever-cellerne) og udskilles enten direkte i tarmen eller opbevares i galdeblæren (se nedenfor). Galden er nødvendig for fordøjelsen af fedt.

Bilirubin

Bilirubin er et slutprodukt af røde blodlegemer og udskilles via galden. Farven er gul. Når lever- og/eller galdemetabolismen forstyrres, ophobes bilirubin i kroppen, og der cirkulerer højere niveauer end normalt i blodet. Det er bilirubin, der farver huden og øjnene gule (gulsot).

Kolestase

Man får kolestase når flowet af galden fra leveren til tyndtarmen er nedsat. Der kan være mekaniske (f.eks. galdesten) eller metaboliske (forstyrrelse af galdeproduktion) årsager til kolestase. Det fører til mere galde i lever og blod, som vil give kløe. Ved nedsat mængde af galde i tarmen, vil det være sværere at optage fedt. Det er galde, der farver afføringen mørk, så afføringen vil blive lysere.

Enterohepatisk cirkulation

Ved enterohepatisk cirkulation sker der en slags genbrug af galden. Galdesyre udskilles i tolvfingertarmen (første del af tyndtarmen), og derefter genoptages 95% igen i sidste del af tyndtarmen). Det er hensigtsmæssigt hos raske personer.

Fedtopløselige vitaminer

Fedtopløselige vitaminer er vitaminerne A, D, E og K. "Fedtopløselige" betyder, at de har samme kemiske egenskaber som fedtstoffer. Ved hjælp af galden optages de på samme måde som fedt. Fedtopløselige vitaminer oplagres i leveren, i modsætning til vandopløselige vitaminer.

Galdeblære

Galdeblæren opbevarer galden. Hvis leveren udskiller mere galde, end der er behov for til fedtoptagelse, sendes galden tilbage fra tarmen, via leveren og ind i galdeblæren.

Gendefekt/genetisk sygdom

Genetisk sygdom er en abnormitet et eller flere steder i det genetiske materiale (DNA), disse fejl kaldes også mutationer. De kan stamme fra eksterne faktorer (såsom stråling eller tobaksrøg) eller interne faktorer. Gendefekter kan nedarves. Hvis genet indeholder oplysninger om at opbygge et protein med en bestemt funktion (som transport gennem en cellemembran), kan defekten føre til tab af denne funktion eller til et protein med mindre funktion.

Ileum

Sidste del af tyndtarmen, hvor galde absorberes.

Kløe

Kløe (også kaldet pruritus) kan være en invaliderende komplikation til PFIC. Hudirritationer kan også forekomme på grund af kradsemærker. Årsagen til kløen er endnu ikke helt forstået, men den menes at være forårsaget af den store mængde galde i blodet. Kløe kan påvirke hele kroppen eller specifikke områder.

Kløen kan være opslidende og undervurderes ofte. Mange patienter fortæller, at det er værre om aftenen og om natten.

Gulsot

Gulsot er forårsaget af øget bilirubin i blodet. Det lager sig i kroppens væv. Første symptom er ofte at det hvide i øjnene bliver gult og derefter udvikler huden et gulligt skær. Der kan være flere årsager til gulsot, men de fleste er relateret til sygdomme i lever eller galde.

Pruritus

Se kløe.

Stomi

Stomi beskriver en forbindelse mellem tarm og hud, som er lavet kirurgisk. Formålet er at påvirke udskillelsen eller aflaste et tarmsegment.

9. Referencer

- (1) Antiga, Lorenzo D' (Hrsg.): Pædiatrisk Hepatologi og Liver Transplantation.Springer:2019.
- (2) Rodeck, B.Zimmer, K.-P. (Hrsg.):Pædiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung.2. Det er Auflage.Springer: 2013
- (3) Slavetinsky, C.J.;Sturm, E.: Störungen der Gallemetabolization bei Kindern und Jugendlichen, Kinder- und Jugendmedizin:2020
- (4) Sturm, E.:Årsager og konsekvenser af Cholestasis
- (5) Rodeck, B.Zimmer, K.-P. (Hrsg.):Pædiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung.2.Det er Auflage.Springer: 2013

Liste over figurer:

| | |
|--|----|
| FIGUR 1: LIVER AND GALLBLADDER WITH ANATOMIC DETAILS..... | 2 |
| [Quelle: Blausen.com staff. "Blausen gallery 2014". Wikiversity Journal of Medicine. DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 20018762.] | |
| FIGURE 2: ENTEROHEPATIC CIRCULATION..... | 3 |
| [CC BY-SA 2.5, from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=324246 | |
| FIGURE 3: SCHEME OF INHERITING THE PFIC GENE DEFECT FROM PARENTS TO CHILDREN | 5 |
| FIGURE 4: AFFECTED TRANSPORT PROTEINS AND RELATED TYPE OF PFIC | 6 |
| FIGURE 5: EXTERNAL BILE DUCT DRAINAGE WITH STOMA | 11 |
| [from: Slavetinsky, C.J.; Sturm, E.: Störungen der Gallemetabolisation bei Kindern und Jugendlichen] | |