

Pediatrik gastroenterologi/  
Hepatologi,  
Barnsjukhuset Tübingen



Universitätsklinikum  
Tübingen



**Progressive familial  
intrahepatic cholestasis - PFIC  
(ärfölig intrahepatisk kolestas)**

**Patient- och föräldrainformation**



**European  
Reference  
Network**

for rare or low prevalence  
complex diseases

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

**Författare: Anna Baumgarten-Heepe, dr Ekkehard Sturm**

Pediatrik gastroenterologi/hepatologi

Barnsjukhuset Tübingen

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

Illustrationer av Johanna Heepe (7 år)

Översättning av dr Henrik Arnell, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm,  
2021

**Översättning: Henrik Arnell, Karolinska Universitetssjukhuset**



**Universitätsklinikum  
Tübingen**

Bästa patient med PFIC och familj till ett PFIC-sjukt barn,

du har sannolikt nyligen fått information om diagnosen ärftlig, fortskridande intrahepatisk kolestas - PFIC (progressive familial intrahepatic cholestasis). Vi vill passa på att ge dig information om orsaken till PFIC, nödvändiga diagnostiska åtgärder och tillgängliga behandlingar. Mer information och stöd kan erhållas från ditt sjukhusteam med expertis inom barn- eller vuxenhepatologi.

## Innehåll

<b>1. VAD ÄR PFIC?</b>	<b>1</b>
<b>2. DEN FRISKA LEVERN</b>	<b>2</b>
<b>3. DE FÖRSTA SYMPTOMEN</b>	<b>4</b>
<b>4. BAKGRUND OCH UTVECKLING AV PFIC</b>	<b>5</b>
<b>5. VAD KAN DOKTORN GÖRA? – DIAGNOS OCH BEHANDLING</b>	<b>9</b>
<b>6. VAD KAN VI (SOM PATIENTER ELLER FÖRÄLDRAR) GÖRA?</b>	<b>13</b>
<b>7. VEM KAN HJÄLPA?</b>	<b>15</b>
<b>8. ORDLISTA</b>	<b>16</b>
<b>9. REFERENSER</b>	<b>19</b>

## **1. Vad är PFIC?**

PFIC orsakas av en sällsynt genetisk förändring, och endast ett barn av 50 000 till 100 000 drabbas. Hos patienter med PFIC störs transporten av gallkomponenter från levern till tarmen. Detta innebär att gallkomponenter ansamlas i levern och i blodet. I många fall är konsekvenserna av sjukdomen begränsade till svår klåda, men ibland förekommer detta tillsammans med andra symtom som gulsot, försämrad tillväxt, skrumplever (cirrhos), leversvikt och levercancer.

### **PFIC = progressive familial intrahepatic cholestasis**

#### **PFIC typ 1-3 avser olika former av sjukdomen med olika genetiska orsaker**

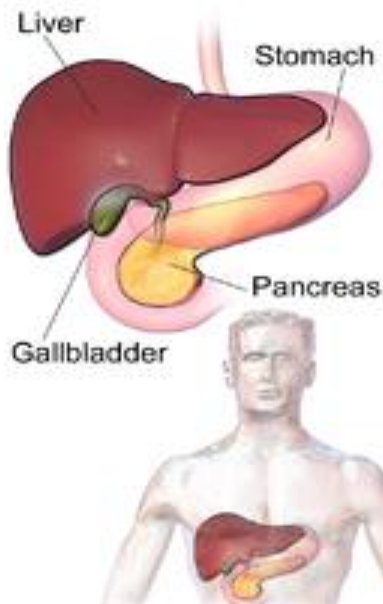
PFIC diagnostiseras oftast i spädbarnsåldern och hos småbarn, i lindrigare fall först hos skolbarn, tonåringar och (sällan) först i vuxen ålder. Symtomens svårighetsgrad, sjukdomens förlopp och behandlingsalternativen varierar från person till person. Det finns läkemedel som kan hjälpa till att hantera symtomen och bromsa utvecklingen av sjukdomen. Levertransplantation är för närvarande den enda botande behandlingen. I framtiden kan genterapi sannolikt bli ett alternativ.

## 2. Den friska leveren

Levern är det viktigaste ämnesomsättningsorganet i vår kropp. Näringsämnen transporteras från tarmen till levern via portvenen och anpassas för att kunna användas i övriga kroppen. Vissa ämnen (t.ex. fettlösliga vitaminer) lagras också i levern.

Levern producerar också de proteiner i blodplasma som är viktiga för transport, för immunsystemet och för blodkoagulation. Slutprodukter vid ämnesomsättning och främmande ämnen omvandlas till en form som kan utsöndras från kroppen. Således spelar levern en viktig roll för avgiftning.

Därtill är levern den största körteln i kroppen och producerar galla, som antingen släpps direkt i tunntarmen eller, när det inte behövs, lagras i gallblåsan för senare utsöndring.

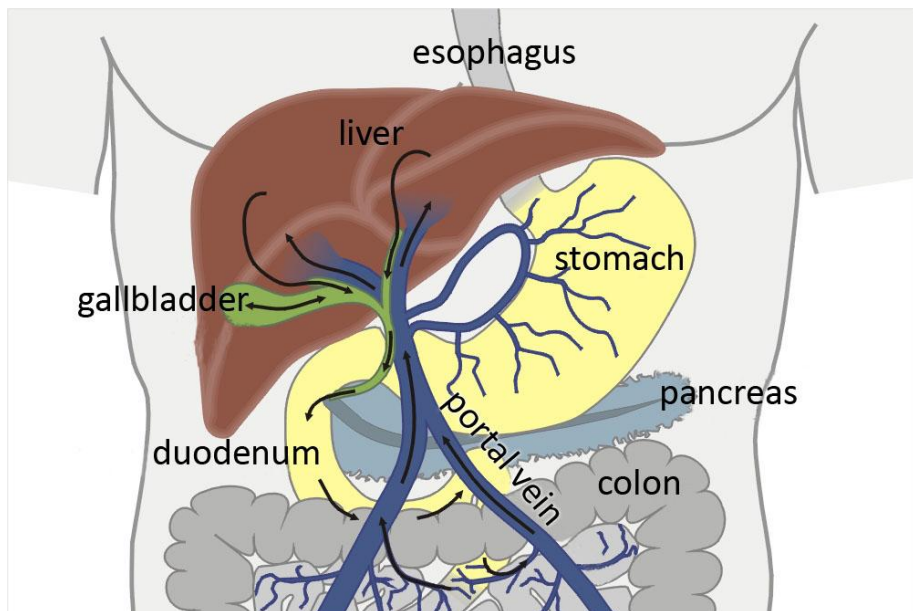


**Figur 1: Anatomin inkl lever, gallblåsa, magsäck och bukspottkörtel.**

Galla är en vätska som innehåller stora mängder gallsyror, som bildas i levern från kolesterol. Dessutom innehåller gallan bilirubin, vilket ger den

en gul-grön färg. Bilirubin är en nedbrytningsprodukt från de röda blodkropparna och utsöndras normalt via avföringen. Gallan hjälper till att absorbera fett och fettlösliga vitaminer (A, D, E, K) i tunntarmen.

För att minska behovet av att ständigt producera nya gallsyror tas en stor del av gallan upp i blodet i nedre delen av tunntarmen (ileum) och transporteras tillbaka till levern (det enterohepatiska kretsloppet) så att den kan användas igen. En liten del av gallan utsöndras via avföringen inklusive avfallsprodukter som bilirubin och giftiga ämnen.



**Figur 2: Enterohepatisk cirkulation**

### 3. De första symptomen vid PFIC

Vanligtvis tar föräldrarna sitt barn till läkaren för första gången då han eller hon lider av klåda.

Eftersom PFIC är sällsynt och inte känd för alla läkare i allmän praxis, kan detta först misstas för en hudsjukdom såsom atopisk dermatit (eksem). Barn med svår PFIC och även vuxna kan lida av extrem klåda och kommer att klia sig tills de får ont. Klådan kan leda till sömnsvårigheter, irritabilitet och utmattnig.



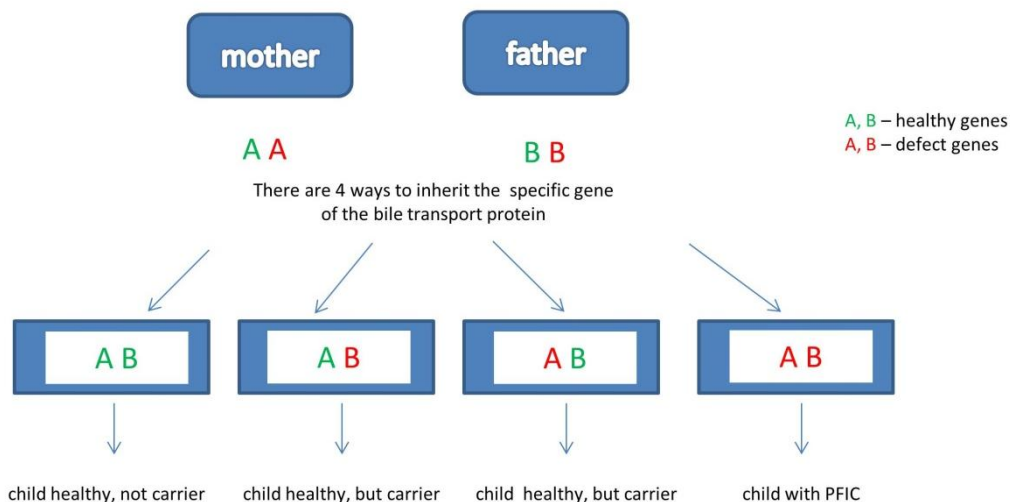
Svårt drabbade unga barn kan också behöva träffa läkare med långvarig gulsot.

Kanske har du redan märkt att ditt barn inte växer och går upp i vikt som förväntat för hans eller hennes ålder? Detta kan vara en annan anledning att besöka läkaren och be om råd. En orsak till detta kan vara att levern inte fungerar som den ska och att upptaget av fett och fettlösliga vitaminer är dåligt.

## 4. Bakgrund och utveckling av PFIC

PFIC orsakas av sällsynta genetiska förändringar. Sjukdomen utvecklas bara om ett barn ärver genförändringen (mutationen, anges i rött i figur 3) från båda föräldrarna.

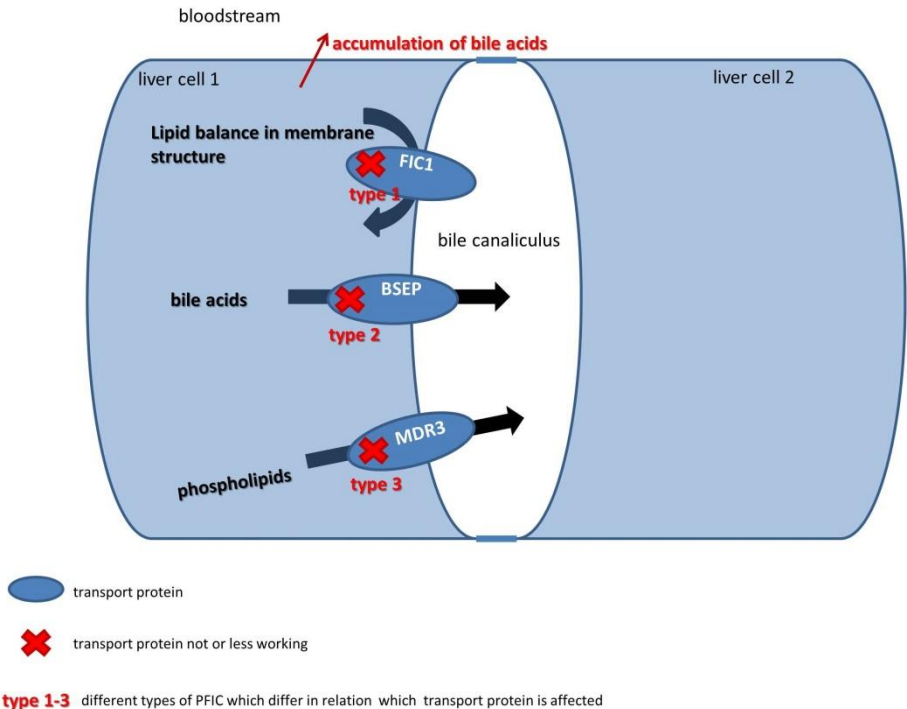
Om båda föräldrarna är friska men har en PFIC-mutation är risken för att barnet utvecklar PFIC 25 % (se figur 3).



**Figur 3: Principer för nedärvning av PFIC-mutationer från föräldrar till barn**

Att vara bärare (se figur 3) innebär att människor oftast är friska men kan utveckla symptom i vissa situationer (t.ex. graviditet, svår infektion, intolerans mot läkemedel).

Hittills har flera huvudtyper av PFIC och deras genetiska defekter beskrivits, men det finns fler undertyper och fler kommer att identifieras i framtiden. De skiljer sig beroende på vilket transportprotein som är defekt (se figur 4). Detta i sin tur påverkar symtomen och deras svårighetsgrad.



**Figur 4: Felaktiga transportproteiner och de olika typerna av PFIC (ännu ovanligare förändringar som kan ge PFIC ingår inte i figuren)**

Vid alla tre PFIC-typer är bildandet av galla och dess transport till gallgångarna nedsatt, vilket gör att gallsyrorna blir kvar i levercellerna och läcker ut i blodet.

De cirkulerar sedan runt kroppen, och bidrar till klådan. Gallsyrorna är också giftiga för levercellerna. Som ett resultat bildas ärrvävnad i levern som kallas fibros. Gulst (en gulaktig nyans i huden och ögonvitorna) är ett tecken på att bilirubin ansamlas i blodet och vävnaderna.

Då fett och fettlösliga vitaminer A, D, E och K inte kan absorberas lika lätt på grund av minskat gallflöde vid PFIC, kan det påverka tillväxt och utveckling. Dessutom transporteras icke-absorberat fett vidare till tjocktarmen vilket kan leda till blek, fet avföring (steatorre) och i vissa fall till diarré. Vitaminbrist kan leda till ytterligare komplikationer (se tabell 1).

**Tabell1: Fettlösliga vitaminer och konsekvenser vid brist**

<b>Vitamin A</b>	Nedsatt syn (nattblindhet), infektionskänslighet
<b>Vitamin E</b>	Neurologisk påverkan med koordinationsrubbingar, ibland diskret funktionsnedsättning
<b>Vitamin D</b>	Benskörhet
<b>Vitamin K</b>	Blödningsrubbingar (tandkött- och näsblödning vanligast), i svåra fall blödning i t ex hjärna



I mycket svåra fall fortskrider fibrosen (som kan vara reversibel först) ovan till cirros. Detta tillstånd av kännetecknas av ärrbildning som påverkar funktionen av levern och är sällan reversibel. Högt blodtryck kan utvecklas i portvenen. Detta orsakar vad läkare kallar portal hypertension och resulterar i mjältförstoring och att blodkärlen i nedre delen av matstrupen eller magsäcken sväller och bildar åderbråck (varicer), vilket kan leda till kräkningar av blod. Vätska (ascites) kan samlas i bukhålan. Vissa barn drabbas av leversvikt före 10 års ålder, och behöver då genomgå levertransplantation. I sällsynta fall kan också levercancer utvecklas.

## 5. Vad kan doktorn göra?— Diagnos och behandling

Det kan ta lång tid innan en PFIC-diagnos kan ställas. Nätverket ERN RARE-LIVER med sina centra i Europa arbetar för att förkorta denna period avsevärt för att göra diagnosen snabbare. Detta är viktigt för att lämplig behandling ska inledas så snart som möjligt.

Som ett första diagnostiskt steg tas blod från barnet och labbet använder det för att analysera leverfunktionstester (bilirubin, ASAT, ALAT, GT och gallsyror i serum, koagulationsprover, albumin). Dessa blodprover kontrolleras också vid rutinmässiga uppföljningar. Med hjälp av bildtekniker som ultraljud kan lever- och mjältstorlek bestämmas, och blodflödet till levern kan mätas. Röntgen kan användas för att avgöra om bentätheten har minskat på grund av D-vitaminbrist.

Den behandlande läkaren kan föreslå att utföra en leverbiopsi för att bättre bedöma leverskadan. En mycket liten vävnadscyliner tas då från levern och leverbiopsin sker alltid med barnet sövt. Specialister undersöker sedan detta prov med hjälp av ett mikroskop. Riskerna med ingreppet är låga för de allra flesta patienter. Om din läkare rekommenderar detta för dig eller ditt barn, kommer du att få detaljerad information om det i förväg.

För att bestämma typen av PFIC utförs ofta ett genetiskt test (analys av de drabbade delarna av den genetiska informationen). Blod från föräldrarna kan också krävas för att bekräfta diagnosen. Resultaten kan ta två veckor eller mer att komma fram (beroende på lokala förhållanden).

När diagnosen har ställts, görs en behandlingsplan utifrån ditt barns symptom. Det huvudsakliga syftet är att lindra symptomen och bidra till att bromsa sjukdomsprogressen.

### Läkemedel som ofta används i PFIC:

- **ursodeoxykolsyra**
- **fettlösliga vitaminer**
- **rifampicin**
- **IBAT-hämmare**

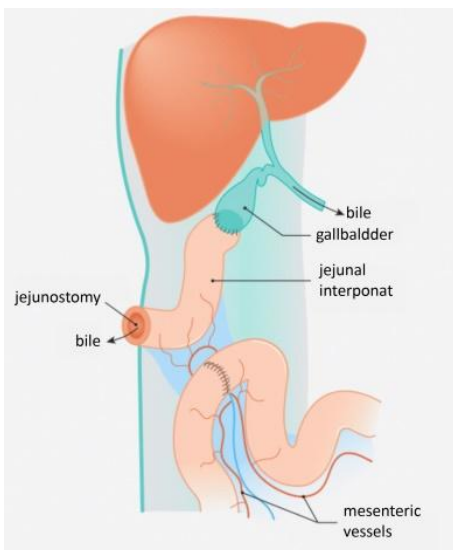
Ett viktigt behandlingsmål är att minska den ofta svåra klådan genom att sänka koncentrationen av gallsyror i blodet. Ursodeoxykolsyra eller rifampicin används ofta tidigt i sjukdomsförloppet för att förbättra galltransport. Det är viktigt att veta att ingen av de vanligen använda läkemedlen beskrivna i detta skede har testats och formellt godkänts för användning i PFIC. Användningen av dem betraktas därför som "off-label". Två nya läkemedel testas i kliniska studier för potentiell användning av PFIC. De hämmar återintaget av gallsyror i tarmen så att de kan utsöndras med avföringen och därmed minska överbelastningen av gallsyror i levern. Dessa läkemedel tillhör den grupp av s.k. IBAT-hämmare. Slutligen, beroende på de mutationer som identifierats hos dig eller ditt barn, kan vissa specifika läkemedel som syftar till att korrigera följden av mutationer föreslås (riktad farmakoterapi).

Om barnets tillväxt och utveckling försämras av PFIC, ordinerar läkare en diet vars energi och fetthalt ofta anpassas till de särskilda behov som barn med leversjukdom har. För att förbättra vitaminnivåerna ordinerar fettlösliga vitaminer som tabletter, droppar eller injektioner.

Även om barn med PFIC behöver mer energi från maten på grund av svårigheten att absorbera fett från det, har de ofta en dålig aptit. Detta innebär att de i sällsynta fall behöver få sin näring via en sond, dvs en slang som går till magen via näsan (nasogastrisk sond).

Om läkemedlen inte fungerar, kan symptomen i utvalda fall lindras genom kirurgi. Vid kirurgisk galldränage kan gallsyrorna avledas så att färre gallsyror återvänder från tunntarmen tillbaka till blodet och sedan till levern.

Dränaget kan antingen vara "externt" genom att en utgång (stomi) via bukväggen (se **Figur 5**) skapas, eller "intern" där gallblåsan kopplas till tjocktarmen, vilket leder till att gallan passerar förbi sista delen av tunntarmen (ileum). En liten del av tunntarmen används för att fungera som en koppling från gallblåsan till bukväggen eller tjocktarmen.



**Figur 5: Extern avledning av galla via gallstomi**

Din läkare kommer att ge dig omfattande information om fördelarna och riskerna innan en sådan procedur planeras.

Om dessa behandlingar inte ger önskad lindring kan ditt barn behöva genomgå en levertransplantation.



I vissa fall är levertransplantation med så kallad levande donator ett alternativ. En frisk person donerar då en del av sin egen lever till PFIC-patienten. Denna åtgärd bör dock endast utföras efter noggrant övervägande av för- och nackdelar. Barn klarar sig mycket bra efter levertransplantation och återfår en hög livskvalitet. Men livslång immundämpande medicin kommer att vara nödvändigt i de flesta fall för att förhindra att kroppen stöter bort den nya levern. Vissa komplikationer av levertransplantation kan vara specifika för vilken typ av PFIC ditt barn lider av. Du kommer att få detaljerad information om detta förfarande av det multidisciplinära team som tar hand om ditt barn och dig som familj, om det antas att ditt barn kommer att ha nytta av en levertransplantation.

## 6. Vad kan vi (som patienter eller föräldrar) göra?

Klåda är förmodligen det mest besvärande symptomet på PFIC, vilket påverkar hela familjen. Fuktbevarande salvor kan ge dig eller ditt barn lite lättnad. Det kan ibland vara till hjälp att kyla huden med svalkande (men inte kallt) bad eller svalare rumstemperatur hemma.



Klä dig själv eller ditt barn huvudsakligen i bomullskläder; köp inte ull eller polyesterkläder. Håll dina eller ditt barns naglar korta. För att förhindra rivande på natten, använd bomullshandskar eller använd en heltäckande pyjamas. Under dagen kan distraktion (promenader, lyssna på musiklekplats, träffa lekkamrater) hjälpa till att tillfälligt minska klådan.

Säkerställ en hälsosam och balanserad kost i hemmet. Det finns inga livsmedel som du eller ditt barn med PFIC inte får äta. Har ditt barn en speciell diet? Låt honom eller henne delta i familjens måltid och äta lika balanserat och regelbundet som resten av familjen. Detta är viktigt för utvecklingen av hälsosamma matvanor.

Om du fortfarande ammar, kann du fortsätta med det så länge barnet växer bra och utvecklas. Eftersom bröstmjolk huvudsakligen innehåller längre kedjefettsyror, som är mindre lättabsorberade, kan en specialanpassad modersmjölksersättning också vara nödvändig för att garantera optimal tillväxt.

Om ditt barn matas via en nasogastrisk sond, är du ansvarig hemma för slangen och matpumpen. Du kommer att få utbildning för detta på ditt sjukhus.

Matning via sond kan vara skrämmande till en början, men det kan också vara en lättnad för dig, då ditt barn då säkert kommer att få den energi och de vitaminer han eller hon behöver för tillväxt.

Du bör också ta hand om dig själv. Glöm inte att äta, sova och koppla av regelbundet. Se till att turas om att ta hand om ditt barn med din partner. Det kan hjälpa till att prata om din situation med andra drabbade familjer eller med vänner. På så sätt kan du ladda batterierna och vara ett bra stöd för ditt barn.



## 7. Vem kan hjälpa?

Mer information om vård av ditt barn och vård av ditt barn i hemmet kan du få av det barngastroenterologiska/hepatologiska teamet på ditt sjukhus.

Om du letar efter ytterligare information på nätet, tänk på att utnyttja tillförlitliga källor med korrekt och aktuell information som:

Europeiska referensnätverket RARE LIVER:

[www.rare-liver.eu](http://www.rare-liver.eu) (engelska)

Stiftelsen för barns leversjukdomar:

[www.childliverdisease.org](http://www.childliverdisease.org) (engelska)

Information om sällsynta sjukdomar:

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

## 8. Ordlista

### **Galla**

Galla utgörs av gallsyror, fosfolipider (t.ex. lecitin), bilirubin, salter och vatten. Den bildas i hepatocyterna (levercellerna) och utsöndras antingen direkt till tarmen eller lagras i gallblåsan (se nedan). Galla är nödvändigt för upptaget av fett.

### **Bilirubin**

Bilirubin är en slutprodukt vid nedbrytningen av röda blodkroppar och utsöndras via gallan. Färgen är gul. När lever- och/eller gallmetabolismen störs byggs bilirubin upp i kroppen och högre nivåer än normalt cirkulerar i blodet. Det är bilirubin som gör huden och ögonen gula i dessa fall.

### **Kolestas**

Kolestas är ett tillstånd där galla flödet från levern till tunntarmen minskar. Det kan finnas mekaniska (t.ex. gallsten) eller metabola (upphörd eller minskad bildning av galla) orsaker till detta. Det leder till mer gallsyror i levern och i blodflödet vilket i sin tur leder till klåda. Minskad mängd galla i tarmen leder till lägre absorption av fett från kosten och till missfärgad avföring.

## **Enterohepatisk cirkulation**

Enterohepatisk cirkulation innebär återvinning av galla. Gallsyror utsöndras i tolvfingertarmen (första delen av tunntarmen) och därefter absorberas 95 % i ileum (den sista delen av tunntarmen), vilket gör att kroppen kan hålla jämna steg med det höga behovet av gallsyror för att smälta fetter.

## **Utsöndring**

Att utsöndra innebär att ta bort från kroppen.

## **Fettlösliga vitaminer**

Fettlösliga vitaminer är vitaminerna A, D, E och K. "Fettlösliga" innebär att de har liknande kemiska egenskaper som fetter. Således, med hjälp av galla, absorberas de på samma sätt som fetter. De lagras i levern, till skillnad från vattenlösliga vitaminer.

## **Gallblåsan**

Gallblåsan lagrar galla. Om levern utsöndrar mer galla än vad som behövs för att absorbera fett, kan gallan återanvändas genom att transporteras tillbaka från tarmen och in i gallblåsan.

## **Genetisk mutation/genetisk sjukdom**

Genetisk mutation/genetisk sjukdom är en avvikelse på en eller flera platser i arvsmassan (DNA). Dessa defekter kallas också mutationer, och kan orsakas av yttre faktorer (som strålning eller nikotin) eller inre faktorer. Genetiska sjukdomar kan ärvas. Om genen innehåller information för att bygga upp ett protein med en specifik funktion (som transport genom ett cellmembran), kan mutationen leda till förlust av den funktionen eller till ett protein med mindre funktion.

## **Ileum**

Sista delen av tunntarmen där gallan återvinns.

## **Klåda**

Klåda kann vara extremt besvärlig vid PFIC och involverar huden. Rivmärken kan uppstå på grund av kliandet. Orsaken till klådan är ännu inte helt klarlagd, men den tros bero på den stora mängden galla i blodet. Klådan kan drabba hela kroppen eller bara specifika områden. Många patienter rapporterar att det är värre på kvällen och på natten.

## **Gulsot**

Gulsot orsakas av ökade bilirubinkoncentrationer i blodet som sedan ansamlas i kroppens vävnader. Först blir ögonvitorna gula, sedan får huden en gulaktig nyans. Det kan finnas flera orsaker till gulsot men de är alla relaterade till störningar i levern eller gallvägarna.

## **Stomi**

Stomi är en öppning via huden där ett inre organ kopplas mot utsidan och kan vara en metod för upptag (av näringsämnen, vitaminer) eller för utsöndring (avföring, galla, urin) när det normala sättet för utsöndring inte fungerar.

## 9. Referenser

- (1) Antiga, Lorenzo D” (Hrsg.):Pediatrik hepatologi och levertransplantation.Springer:2019.
- (2) Rodeck, B.;Zimmer, K.-P. (Hrsg.):Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung.2.Auflage.Springer: 2013
- (3) Slavetinsky, C.J.;Sturm, E.:Störungen der Gallemetabolization bei Kindern undJugendlichen, Kinder- und Jugendmedizin:2020
- (4) Sturm, E.:Orsaker och konsekvenser av Cholestasis
- (5) Rodeck, B.;Zimmer, K.-P. (Hrsg.):Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung.2.Auflage.Springer: 2013

### Tabell över siffror:

FIGURE 1: LIVER AND GALLBLADDER WITH ANATOMIC DETAILS. **FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.**  
[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]