



14. ULUSAL ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ VE BESLENME KONGRESİ

12-15 MAYIS 2022

LİMAK CYPRUS DELUXE HOTEL K.K.T.C



Yapısal Safra Yolu Hastalıkları

Doç. Dr. Burcu VOLKAN

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi
Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı

Sunum akışı

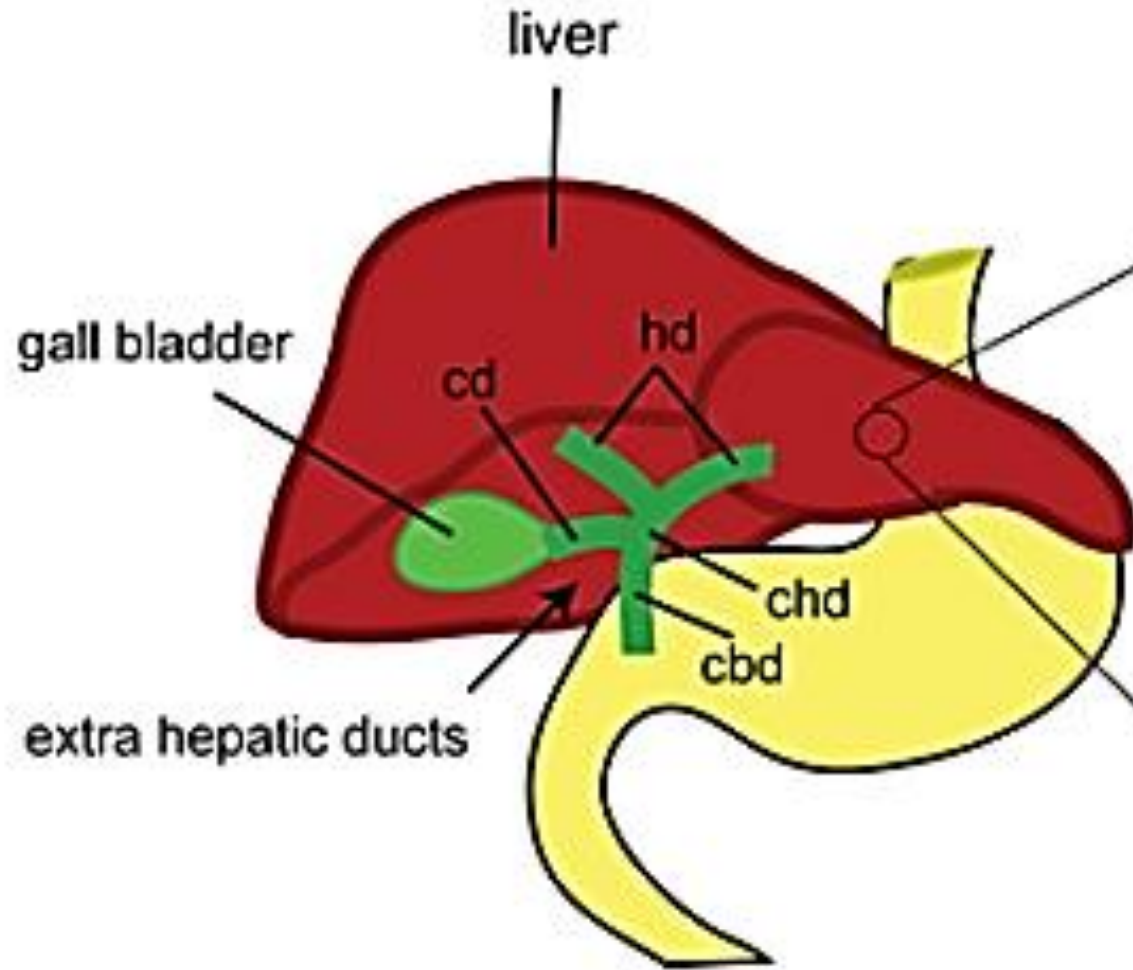
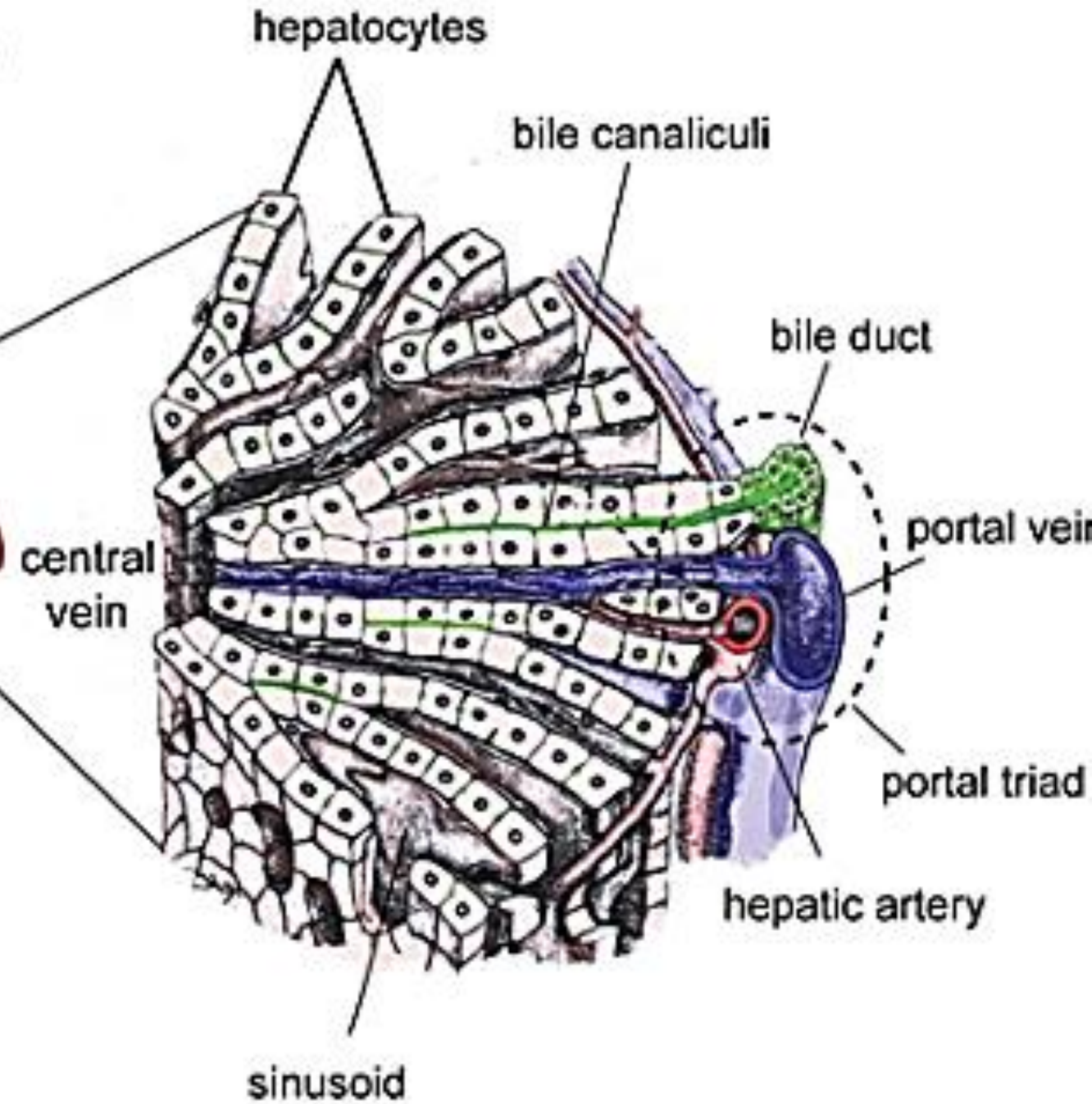
➤ Duktal plak ve embriolojisi

- Konjenital hepatik Fibroz
- Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
- Caroli hastalığı/sendromu
- Koledok kisti
- Karaciğerin fibrokistik hastalıkları



Duktal plak embriolojisi

- Duktal plak, 8.GH'da portal dallanmaları çevreleyen safra kanalı epitelinin oluşturduğu çift katmanlı silindirik yapıdır
- 12. GH'da → 20.GH
- Gelişimsel defektin oluşma zamanı → Klinik tablo
 - **Küçük interlobüler safra duktusları:** Konjenital hepatik fibroz, hepatik hemartom
 - **Orta çaplı safra duktusları:** Otozomal dominant polikistik karaciğer hastalığı
 - **Geniş çaplı interlobuler safra yolları:** Caroli hastalığı, koledok kisti

A**B**

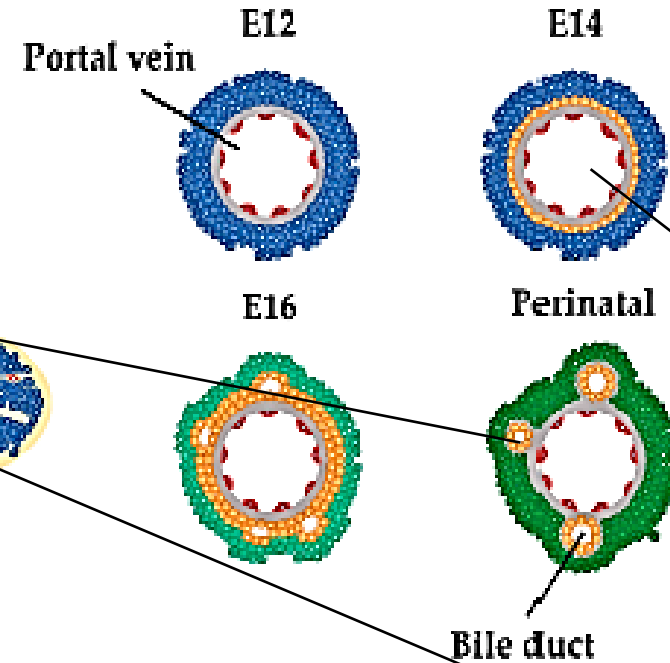
İmmotil cilia (kolanjiositlerde)

- Haberleşme yollarında görevli
- Epitel oluşumu ve fonksiyonunda
- Safra içeriğinin oluşumunda görevli

Endoderm Foregut endoderm Liver diverticulum

Intestine

Liver bud



Hepatoblast

- immatür hepatosit
- kolanjiosit

E7.5
Endoderm
patterning

FoxA

E8.5
Hepatoblast
specification

FoxA
GATA4
GATA6
Hex
Prox1

E9.5
Hepatoblast
migration

FoxA
HNF4 α
C/EBP
HNF6
HNF1 β

E10.5
Liver bud
growth

FoxA
HNF4 α
C/EBP
HNF6
HNF1 β
HNF1 α
PRX
LRH-1

E11.5 – Perinatal
Hepatocyte
maturation

FoxA
HNF4 α
C/EBP
HNF6
HNF1 α
PRX
LRH-1

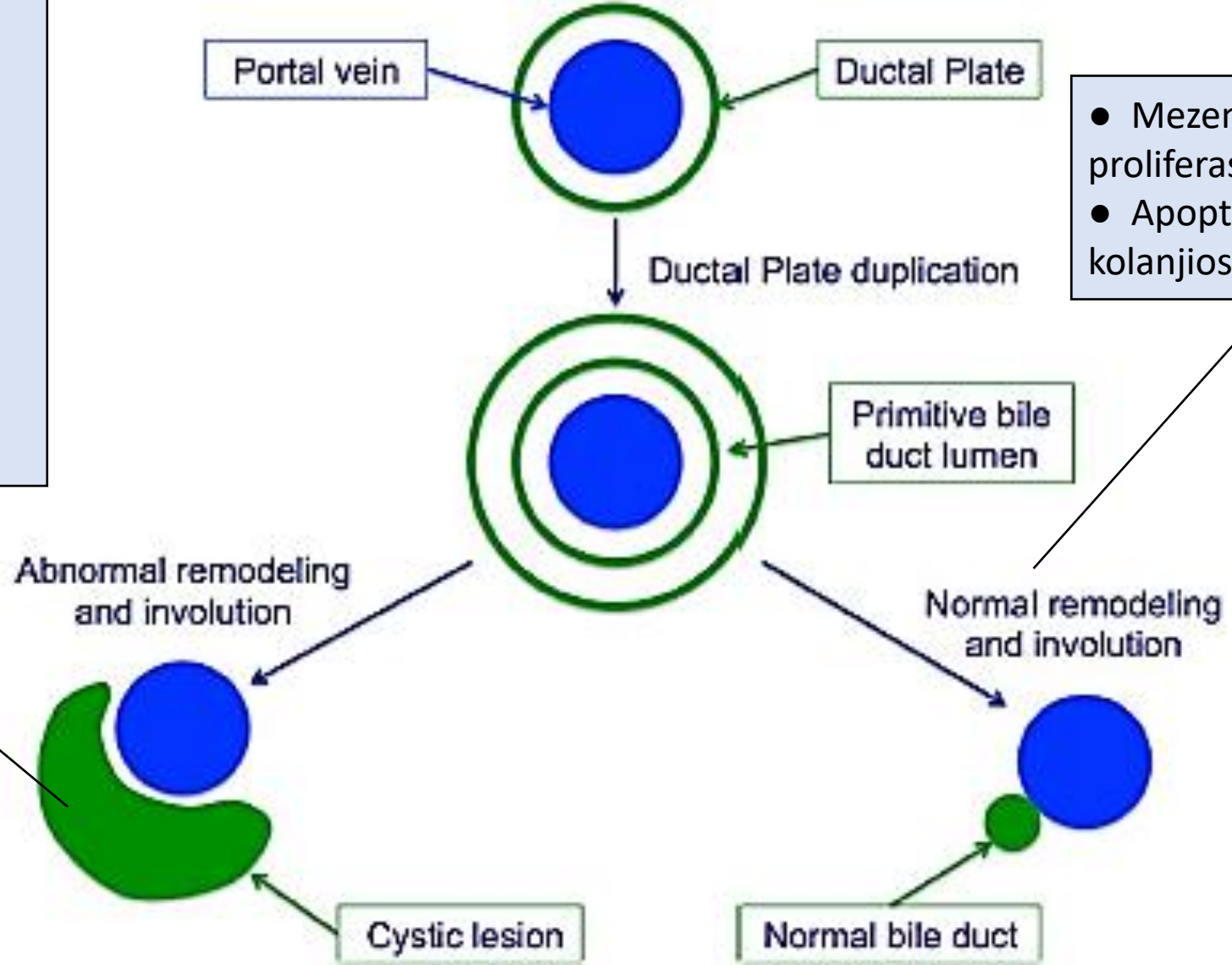
- Kanaliküler yapı oluşumu
- Endotelial sinüzoidal hücre oluşumu

● Hepatoblast ● Immature hepatocyte ● Mature hepatocyte — Basal lamina

● Cholangiocyte ● Endothelial cell ● Portal mesenchyme

Duktal plate malformasyonu

- Anormal hepatoblast farklılaşması
- Duktal yapı matürasyon defekti
- Safra kanalı gelişmesi bozulması
- Duktal plate kalıntılarının postnatal dönemde kalması



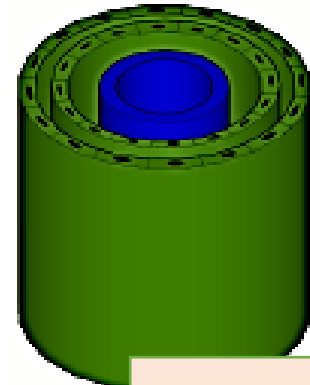
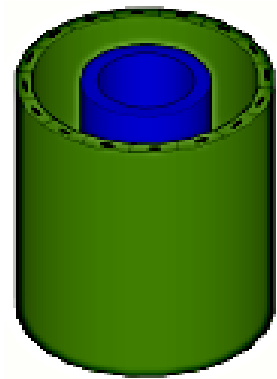
- Mezenkimal proliferasyon
- Apoptoz (intrahepatik kolanjiosit, hepatosit)

Biliary anomalies may develop at various stages of this remodeling-involution process

Single-layered ductal plate

Double-layered ductal plate

Normally developed bile duct



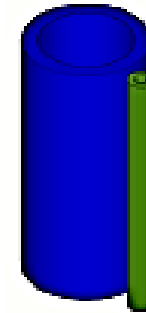
early stop

intermediate stop

late stop



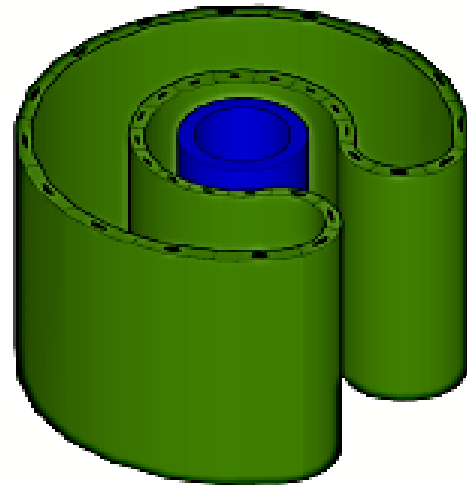
normal development



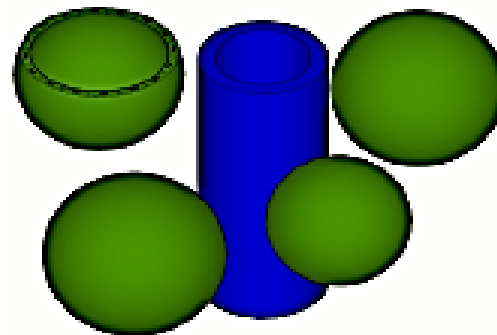
Geniş safra duktusları

Orta boy safra duktusları

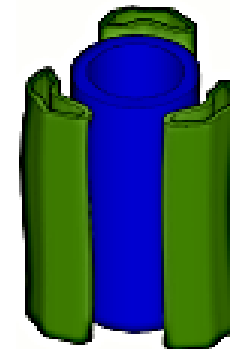
Küçük boy safra duktusları



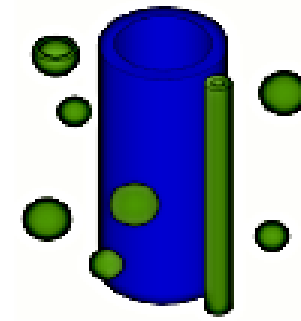
Caroli's disease



Polycystic liver disease



Congenital hepatic fibrosis



Biliary hamartomatosis

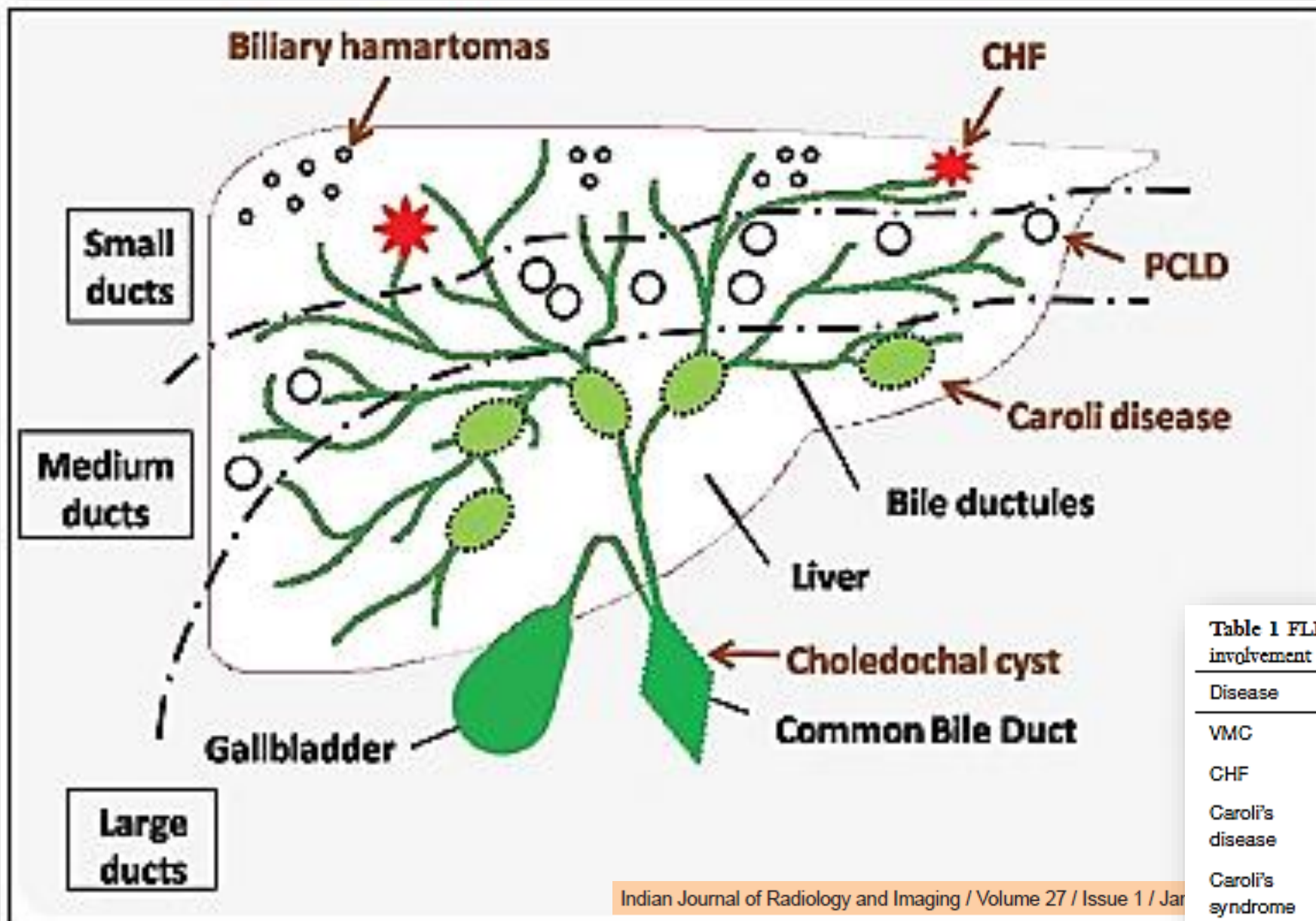


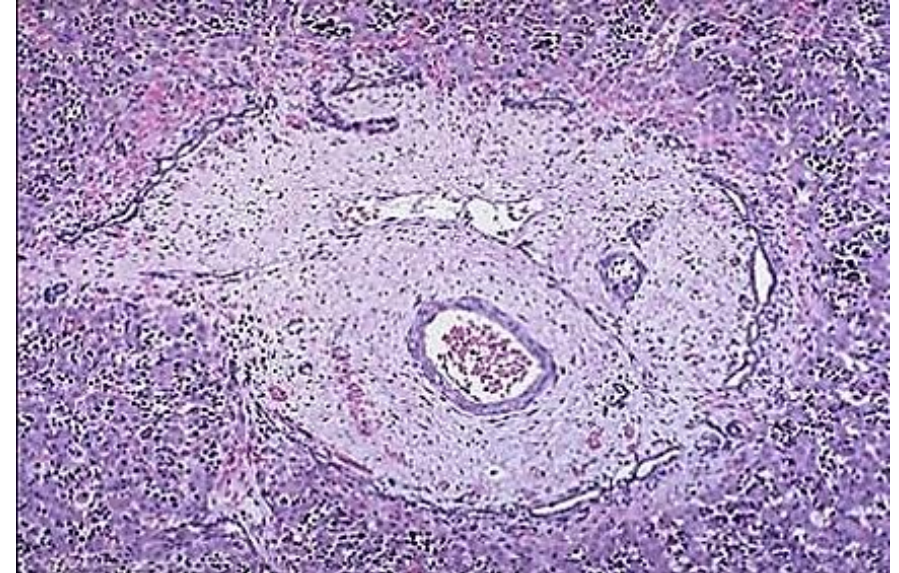
Table 1 FLD classification according to the level of biliary tree involvement

Disease	Biliary tree level involved	Size
VMC	Small intralobular bile ducts	<20 μm
CHF	Interlobular and septal bile ducts	20–50 μm
Caroli's disease	Larger intrahepatic bile ducts	>50 μm
Caroli's syndrome	From interlobular to larger intrahepatic bile ducts (CHF + CD)	>20 μm
Choledochal cysts	Extrahepatic bile ducts	2–8 mm

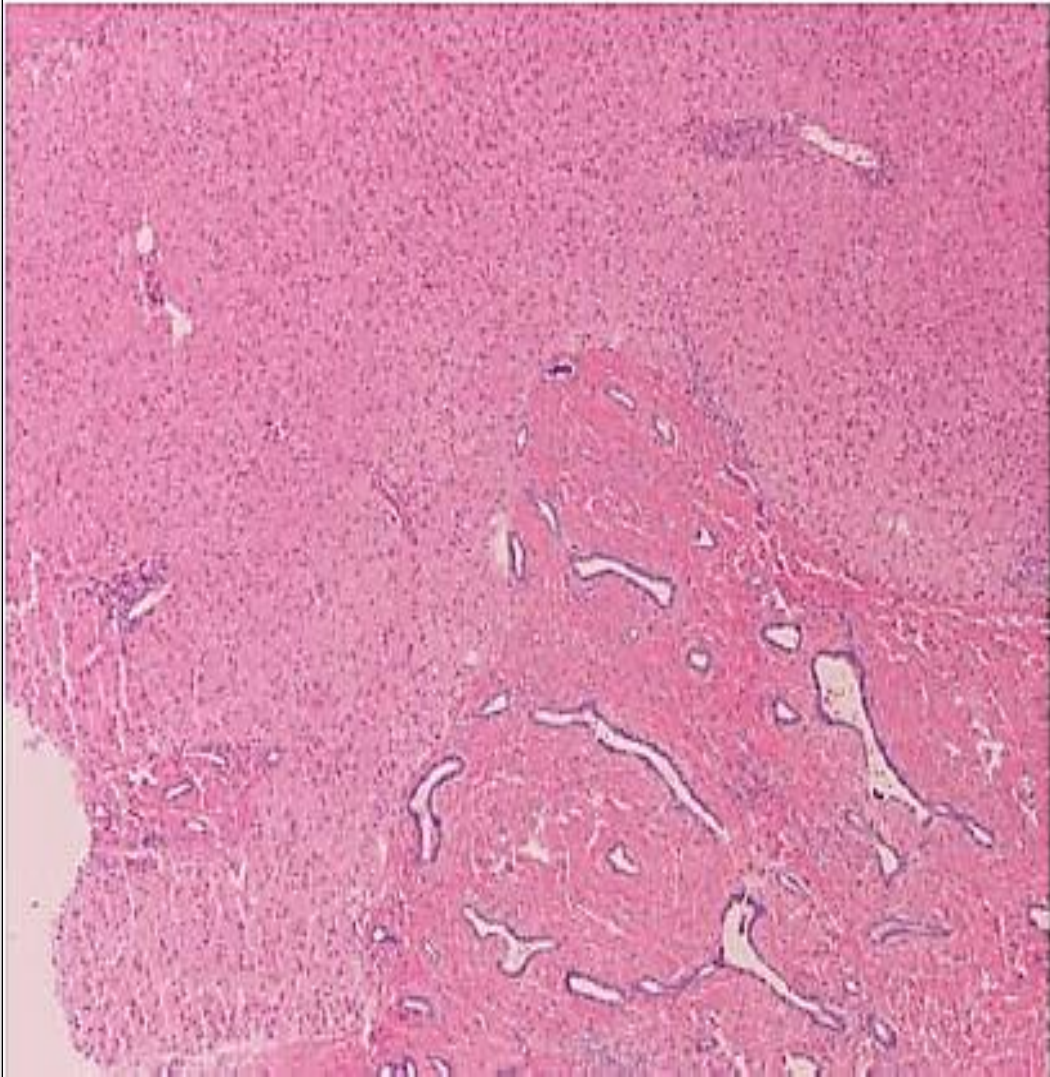
Konjenital hepatik fibrozis

- İnterlobüler safra kanallarını segmental dilatasyonu
- İntrahepatik portal venin dallanmasında bozulma
- Portal alanda fibrozis

- **Tanı:** Erken çocukluk dönemi → Erişkin yaşlara (çocukluk ve adeloan)
- Portal hipertansiyon, hepatomegali, kolanjit, safra yollarında taş



Konjenital hepatik fibrozis



Mikroskopik olarak, normal karaciğer dokusu fibröz dokudan oluşan geniş ve dar septalarla ayrılmış

Fibröz doku, düzenli biliyer epitel ile kaplı uzun veya kistik boşluklar içerir

Portal fibrozis ile hepatik parankim arasında keskin bir sınır vardır.

Portal ven dalları sayısı ve boyutu azalmış

Konjenital hepatik fibrosis

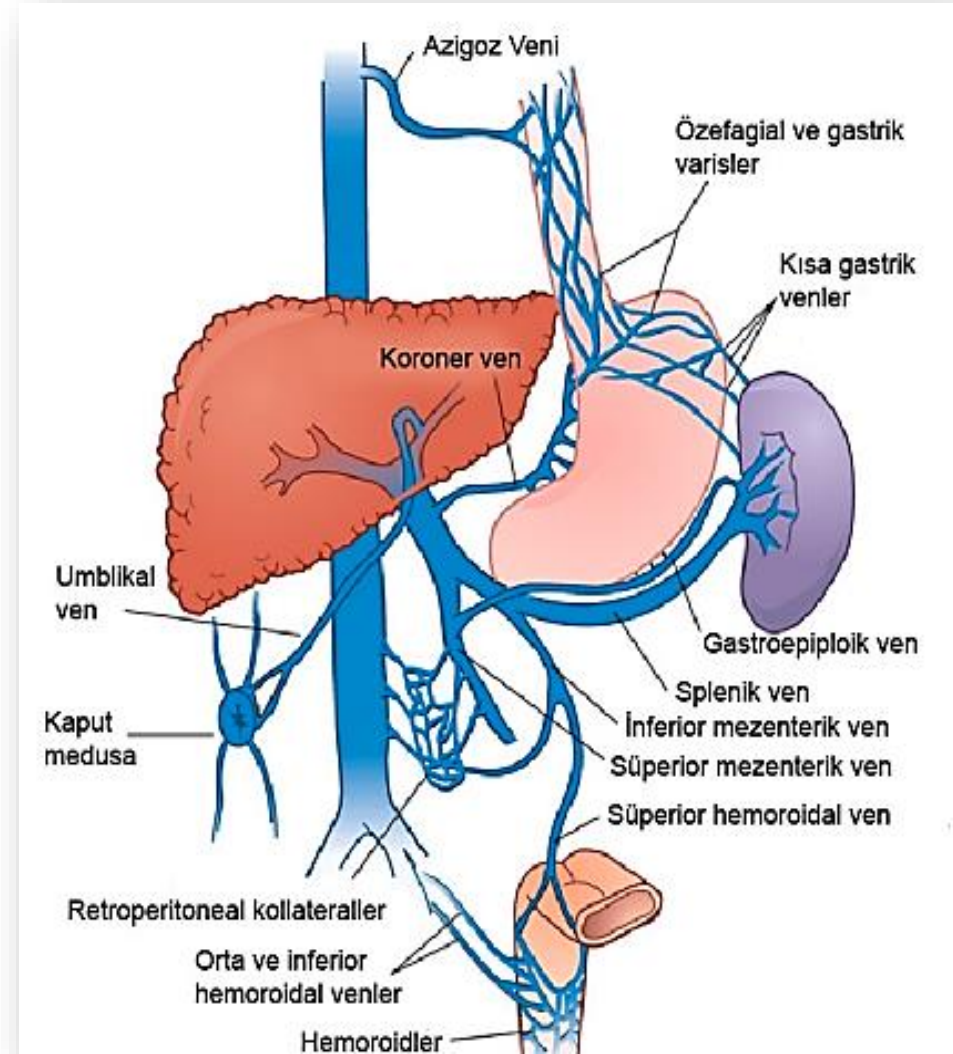
Table 2 Genetics of FLD-related syndromes

Mutated gene	Liver phenotype	Associated syndrome	Clinical features
PKHD1	CHF, CD	ARPKD	Renal collecting duct dilation
PKD1-2	CHF, biliary cysts	ADPKD	Nephron, pancreatic, arachnoidal, seminal vesicles cysts
NPHP1-15	CHF	NPHP	Fibrosis at the tubule-interstitial level, cysts at cortico-medullar junction, retinal degeneration, situs inversus
JBTS1-20	CHF, CD	Joubert	Renal cystic dysplasia, hypo/aplasia of cerebelar vermis
BBS1-15	CHF	Bardet-Biedl	Renal cystic dysplasia, obesity, intellectual disability, hypogonadism
MKS1-10	CHF	Meckel-Gruber	Renal cystic dysplasia, polydactyly; high perinatal mortality
OFD1	CHF	Oral-Facial-Digital 1	Glomerular cysts, face malformation, occipital omphalocele
ATD1-5	CHF, CD	Jeune	Renal cystic dysplasia, short stature, skeletal dysplasia, polydactyly; high perinatal mortality

Konjenital hepatik fibrozis

Portal hipertansiyon

- En önemli belirtileri / komplikasyon
- %71-97 hastada
- 12 yaş civarı
- Hipersplenizm ve varis sık
- Asit, hepatopulmoner sendrom, ensefalopati çok nadir



Konjenital hepatik fibrozis

• Klinik

- Splenomegali ve hipersplenizm
- Varis kanaması
- Biliyer tip bulgular + portal HT

• Tedavi

- Kanama → Band ligasyonu
Skleroterapi
- Propranolol tedavisi
- Portosistemik şant
- Transplantasyon

Tedavi

Table 2 Several antifibrotic agents studied in the setting of hepatic fibrosis of different etiologies^[33-43]

Authors	Antifibrotic agent studied	Patient group (n)	Dose used	Therapeutic efficacy
Kershenovich <i>et al</i> ^[33] , 1988	Colchicine	Cirrhosis - all causes (100)	0.6-1.8 mg/d	5-yr survival rates: colchicine 75%, placebo 34%; Histological improvement: colchicine 30%, placebo 0%
Pockros <i>et al</i> ^[34] , 2007	IFN- γ	Cirrhosis - HCV-related (488)	IFN- γ 1b 100 mg and 200 mg	Histological improvement in select group with IFN-inducible T cell a chemoattractant (I-TAC),
Weng <i>et al</i> ^[35] , 2005	IFN- γ	Cirrhosis - HBV-related (99)	50 mg IFN- γ intramuscularly on a daily basis for 3 mo	Histological improvement: treatment group 63%, control group 24.1%
Debernardi-Venon <i>et al</i> ^[36] , 2007	Angiotensin II receptor blockers (candesartan)	Cirrhosis - all causes (47)	8 mg/d	Has been shown to decrease hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhotic portal hypertension; studies investigating histological improvement still underway
Neuschwander-Tetri <i>et al</i> ^[37] , 2003	PPAR ligands (rosiglitazone)	NASH associated fibrosis (30)	4-8 mg/d	Significant improvements in zone 3 perisinusoidal fibrosis
Armendáriz-Borunda <i>et al</i> ^[38] , 2006	Pirfenidone	HCV-related fibrosis (15)	1200 mg/d	Histological improvement in 30% of patients
Ferenci <i>et al</i> ^[39] , 1989	Silymarin	Cirrhosis - all causes (170)	140 mg three times daily	4-yr survival rate: silymarin 58%, placebo 39%; no histopathological studies available
Nelson <i>et al</i> ^[40] , 2003	Interleukin-10	HCV related fibrosis (30)	subcutaneously at a daily or thrice weekly dose of 8 pg/kg or a thrice weekly dose of 4 pg/kg	Significant improvements in histology
Poupon <i>et al</i> ^[41] , 2003	Ursodeoxycholic acid	PBC (367)	15-20 mg/kg per day	Significantly delayed progression of histopathological changes
Lieber <i>et al</i> ^[42,43] , 2003	Polyenyl-phosphatidylcholine	Chronic alcoholics (789)	1.5 g three times daily	No improvement in fibrosis; new study underway

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

- En sık hepatorenal kistik hastalık
 - Böbrek kisti + HT + böbrek fonksiyon bozukluğu
 - Konjenital hepatik fibroz
 - Konjenital hepatik fibroz + dilate safra yolları (**Caroli sendromu**)
- 1/20.000
- PKHD1 mutasyonu (%80-85)

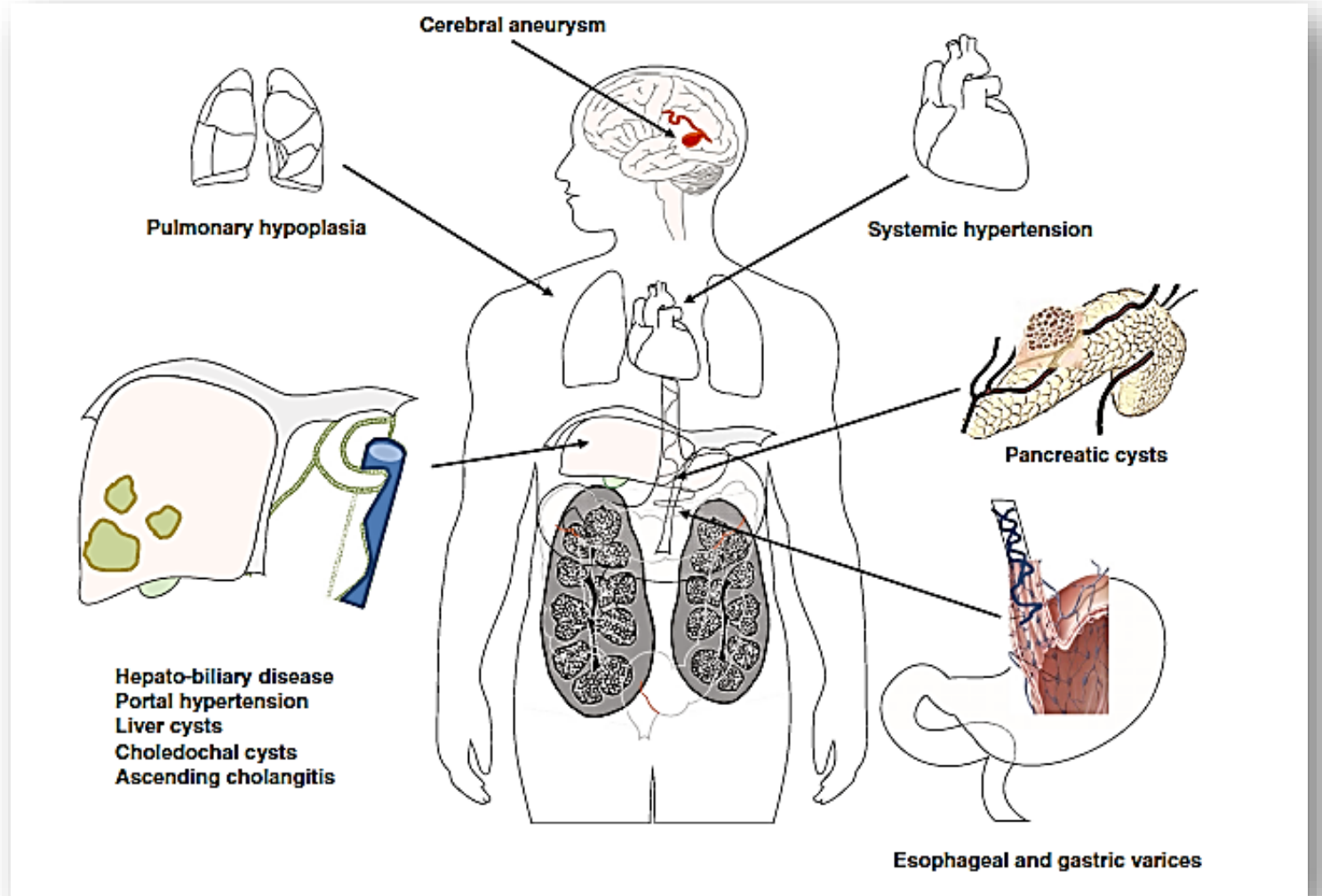
Klinik

- Perinatal tip (%30)
- Neonatal tip
- İnfantil tip
- Juvenil tip

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Klinik

- Karaciğer enzimleri → normal
- Kolestaz enzimleri → N/↑
- Hepatomegali
- Portal HT ve komplikasyonları (%36-65)
- Büyüme geriliği, beslenme yetersizliği



Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

- Karaciğer tutulumu ve fibrozisi
 - Karaciğer biyopsisi, MR, MRCP
 - US elastografi, MR elastografi



Transient Elastography for Detection of Liver Fibrosis in Children With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease

Dorota Wicher¹, Irena Jankowska², Patryk Lipiński^{2}, Paulina Szymariska-Rożek³, Jakub Kmiotek², Wojciech Jańczyk², Jacek Rubik⁴, Krystyna Chrzanowska¹ and Piotr Socha²*

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

ARPKD'de karaciğer tutulumu tedavisi

- Portal hipertansiyon bulgularına yönelik tedavi
 - Kanamalara yönelik işlemler (band ligasyonu, skleroterapi)
 - Varis proflaksisi
 - Şant operasyonu (hepatik ensefalopati !!)
- Kolanjit ataklarına yönelik tedavi

Marmara
Üniversitesi Çocuk
Gastroenteroloji
Bilim Dalı

Portal Hipertansiyon endoskopi
yapılan → %9.5 ARPKBH / CHF

%60'ında GIS kanama öyküsü
mevcut → band ligasyonu yapıldı

%15'i şant operasyonu yapıldı

1 hasta karaciğer nakli için
bekliyor

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

- Ciddi hepatik komplikasyon nadir
 - Ciddi portal HT bulguları
 - Asit , tekrarlayan kolanjit
 - Hepatopulmoner sendrom
 - Porto-pulmoner hipertansiyon
 - Hepatik ensefalopati



- Karaciğer transplant
- Böbrek transplant
- Karaciğer + böbrek transplant

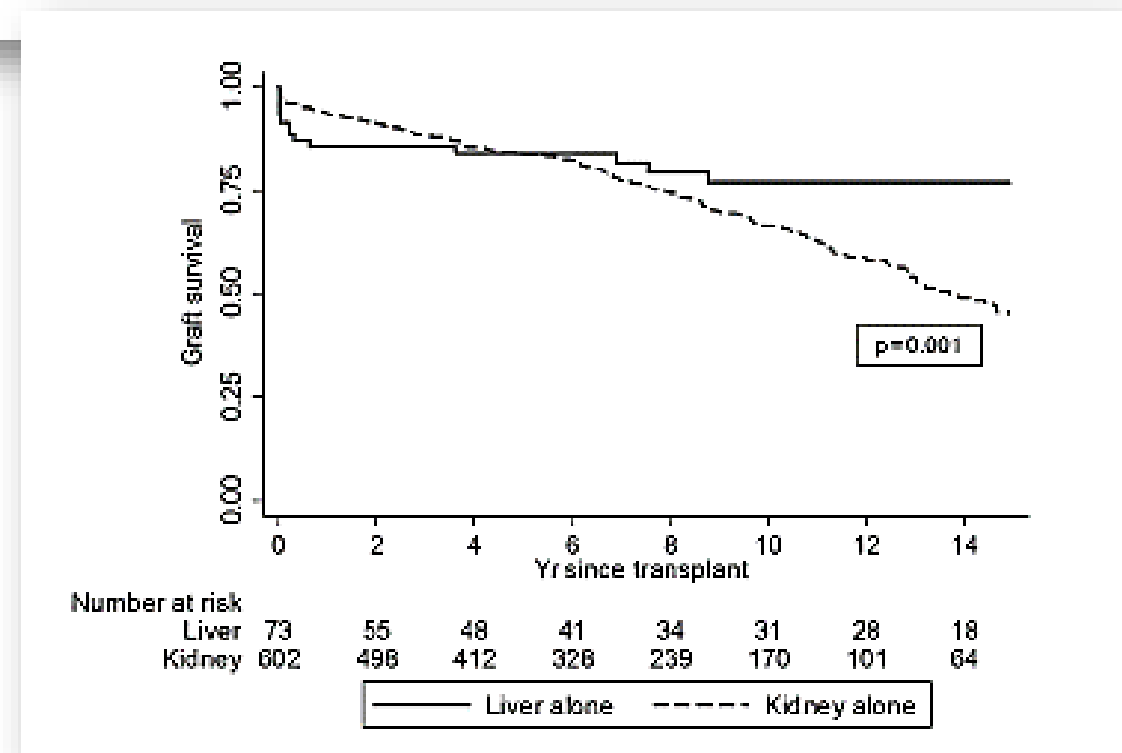
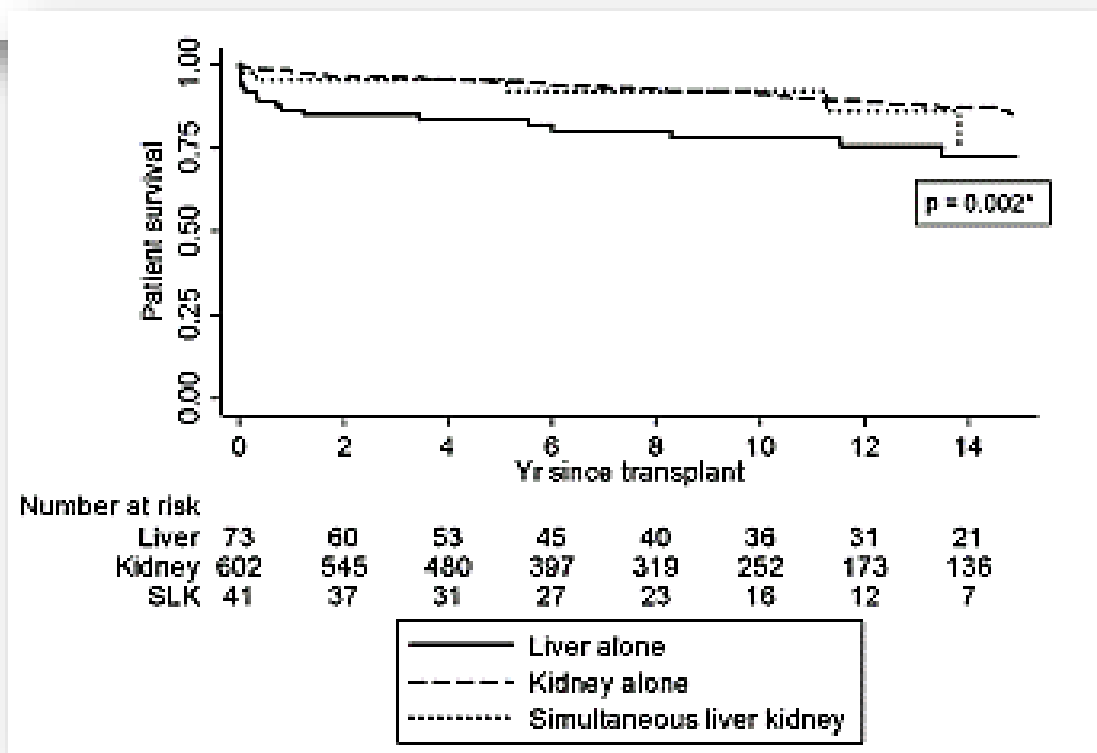
ORIGINAL ARTICLE

Table 4. Summary of recommendations: Hamburg experience in children with ARPKD with various degree of the disease.

Liver	Kidney		
	Normal kidney function/ CKD I	CKD II-III	CKD IV/ ESRD
Congenital hepatic fibrosis, no portal hypertension, normale platelet count, normal liver synthesis	Follow-up	Follow-up	KTx Frequent Doppler-ultrasound liver/spleen
Portal hypertension, fibrosis II-III, no varices	Follow-up, Frequent Doppler-ultrasound liver/spleen	Follow-up, Frequent Doppler-ultrasound liver/spleen	KTx Cave: cholangitis, sepsis Liver biopsy before KTx, Frequent Doppler-ultrasound liver/spleen
Portal hypertension, fibrosis IV-cirrhosis, varices ± bleeding	LTx Porto-systemic shunt	LTx, If applicable: Kidney after Liver (KALT)	CLKT

CKD, chronic kidney disease; CLKT, combined liver and kidney transplantation; ESRD, end-stage renal disease; KTx, kidney transplantation; LTx, liver transplantation.

Kidney and liver transplantation in children with fibrocystic liver–kidney disease: Data from the US Scientific Registry of Transplant Recipients: 1990–2010



Caroli hastalığı/sendromu

- Orta ve geniş boy intrahepatik safra yollarının sakküler veya fuziform dilatasyonu
- Caroli sendromu: KHF + Caroli hastalığı

Klinik

- Safra stazı → Safra çamuru ve taşı
- Tekrarlayan kolanjit atakları
 - % 64
 - Sarılık, ateş, ağrı
- Sepsis, hepatik abse
- Caroli sendromu → CHF sekonder portal HT ve bulguları
- Son dönem karaciğer hastalığı

Laboratuvar

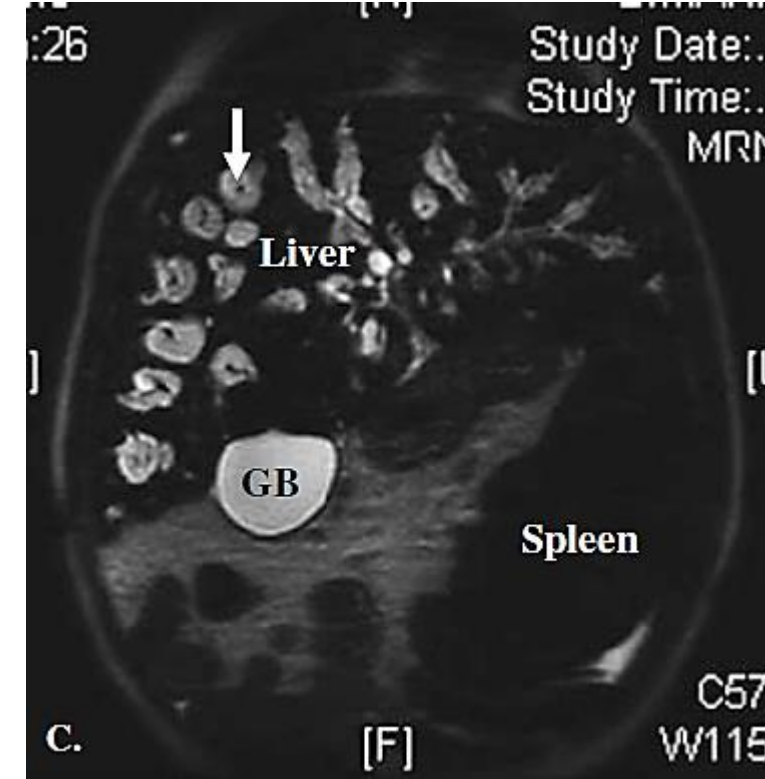
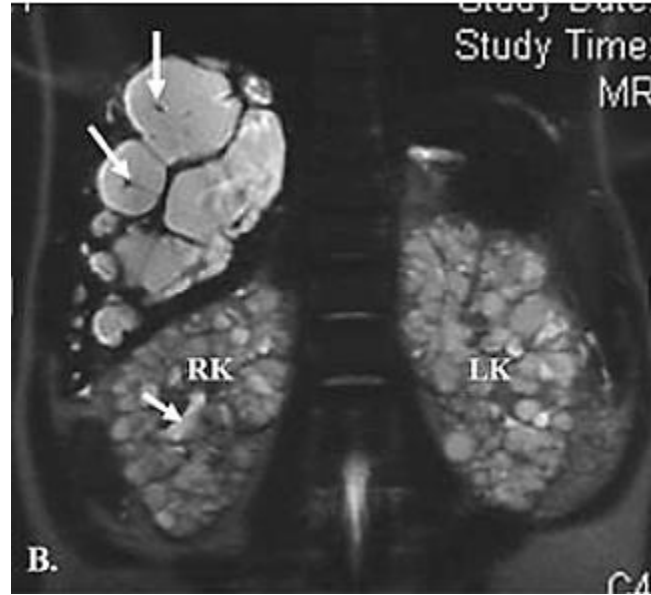
- Hafif transaminaz yüksekliği
- Kolestaz enzim yüksekliği
- Koagülopati
- Sitopeni
- Tekrarlayan kolanjit atakları

	Caroli Hastalığı	Caroli Sendromu
Sıklık	1/1.000.000	Bilinmiyor
Kalıtım	OR (Herediter olmayan/OD)	OR
Patogenez	Duktal plate malformasyonu	Duktal plate malformasyonu
Genetik defekt	Bilinmiyor	PKHD1 geni
Patoloji	Geniş intrahepatik safra kanalları	Geniş ve küçük intrahepatik safra kanalları
Klinik	Tekrarlayan kolanjit	Tekrarlayan kolanjit Portal hipertansiyon
Komplikasyonlar	Sepsis Karaciğer absesi Safra taşı Kolanjiokarsinom	Sepsis Karaciğer absesi Safra taşı Kolanjiokarsinom Portal hipertansiyon ve komplikasyonları

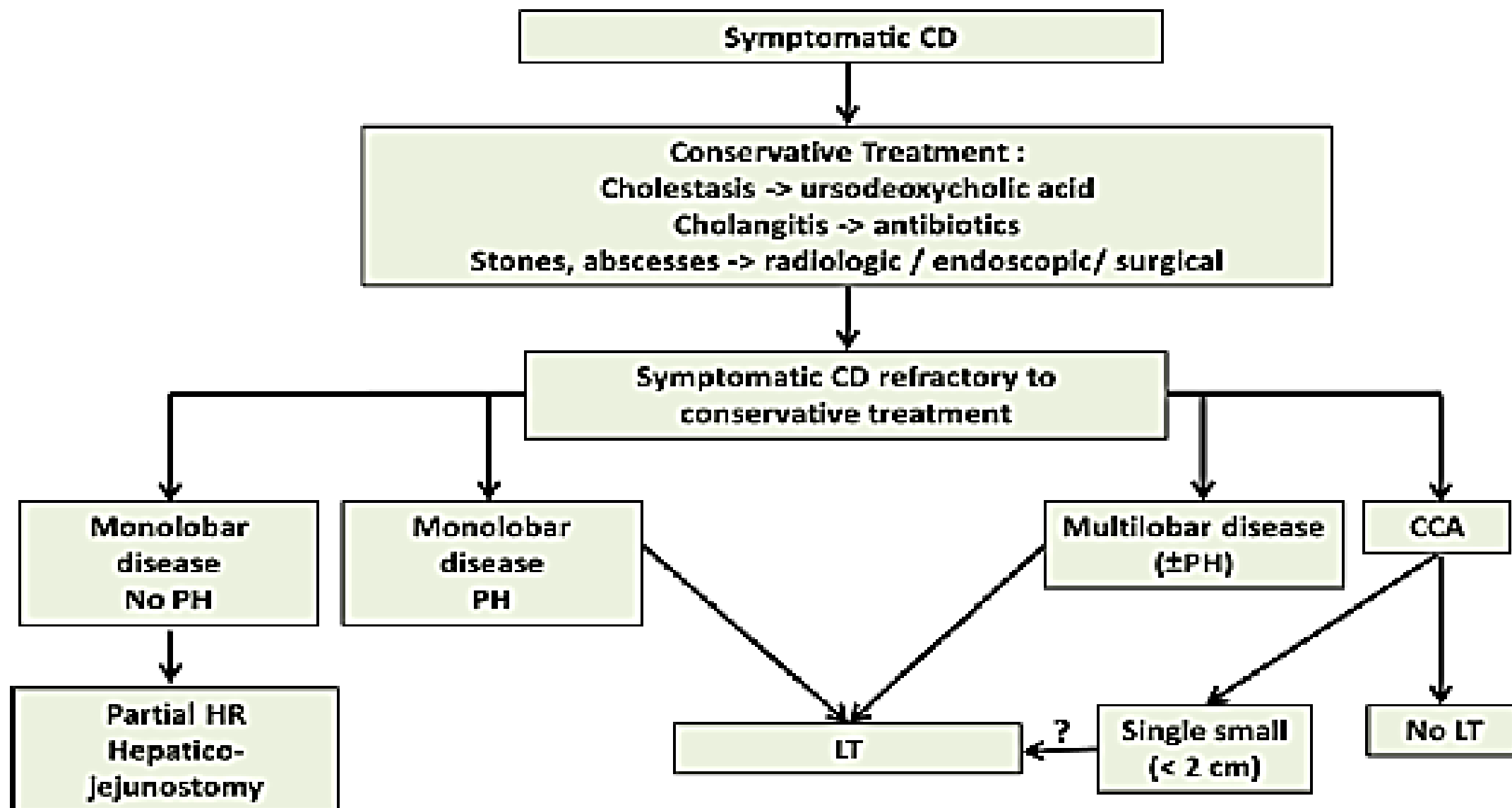
Caroli hastalığı/sendromu

Radyolojik bulgular

- Batın USG, BT
- MR, MRCP
- Central dot sign
- Kolanjiokarsinom
(x100)



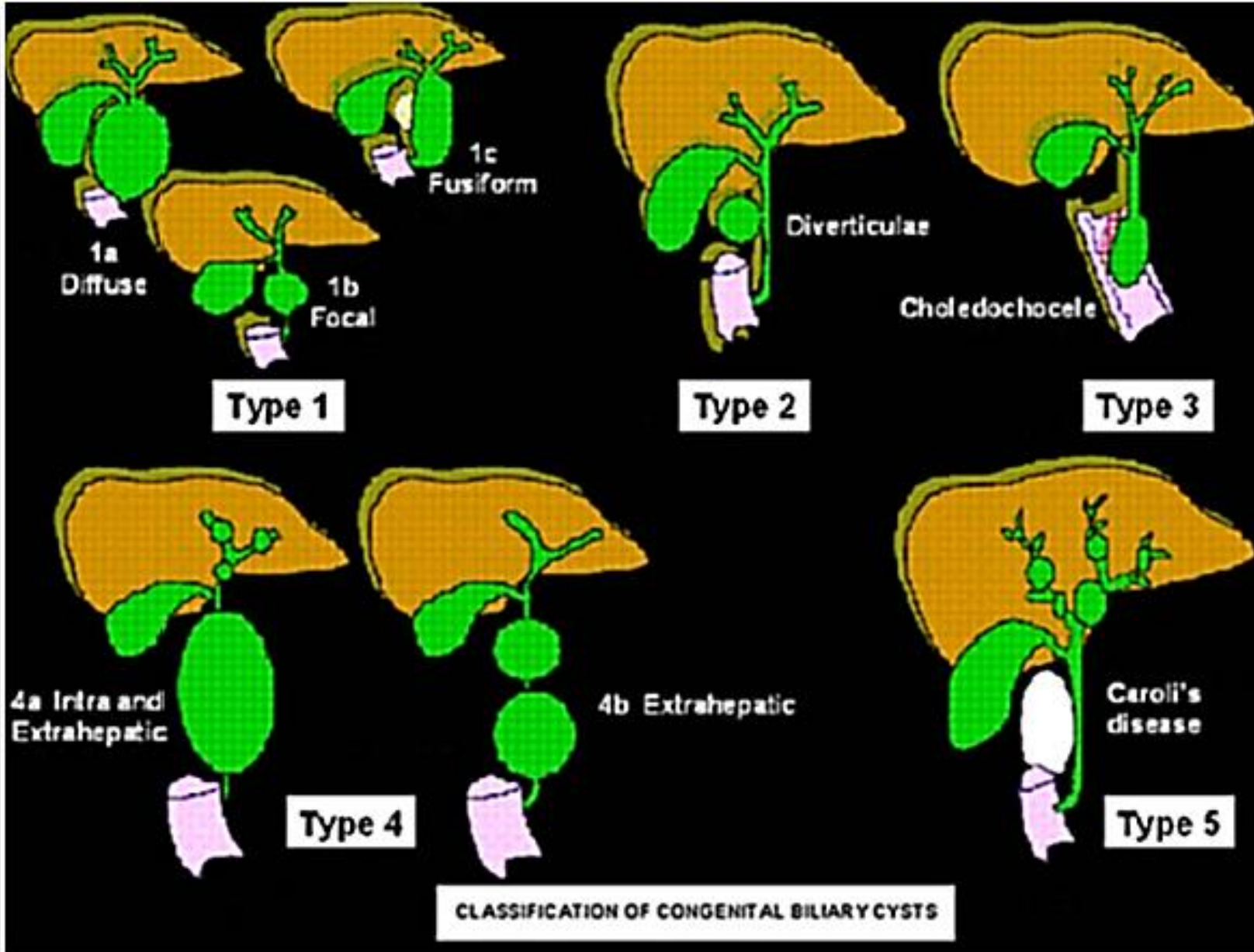
Evaluation of Patients with Caroli Disease



Koledok kisti

- 1/13.000-100.000
- K/E oranı 4/1
- Hepatik divertikulum oluşumu esnasında defektler
- Pankreatikobiliyer duktal sistemin düzenlenmesinde defektler
- Pankreatik enzimlerin safra yoluna reflüsü

- Konjenital anomalilerle ilişkilidir
 - Konjenital kalp hastalıkları
 - Duodenal atrezi, kolonik atrezi,
 - Gastroşizis
 - Annuler pankreas, pankreas kisti
- Malignite: <18 yaş → %0.42
Erişkin → %11.4



Tip 1: (%40-85)

IA: Koledokta kistik dilatasyon

IB: Koledok distalinde fokal segmental dilatasyon

IC: Koledok ve ana hepatik kanalda fuziform dilatasyon

Tip 2: (%18-20) Ekstrahepatik safra kanal divertikülü

Tip 3: (%1.4-5.6) Koledokosel (koledok intraduodenal bölümünde)

Tip 4: (%18-20)

IVA: İntra ve ekstra hepatik safra kanallarında birden çok dilatasyon

IVB: Ekstrahepatik safra kanallarında birden çok dilatasyon

Tip 5: İntrahepatik safra kanallarında kistik genişlemeler (Caroli hastalığı)

Koledok kisti

Klinik

- Karın ağrısı, sarılık
- Batın içi kitle
- Kolanjit, pankreatit
- Portal hipertansiyon
- Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk

Tedavi

- Koledoko kistoduodenostomi
- Roux-en Y kistojejunostomi
- Kist eksizyonu

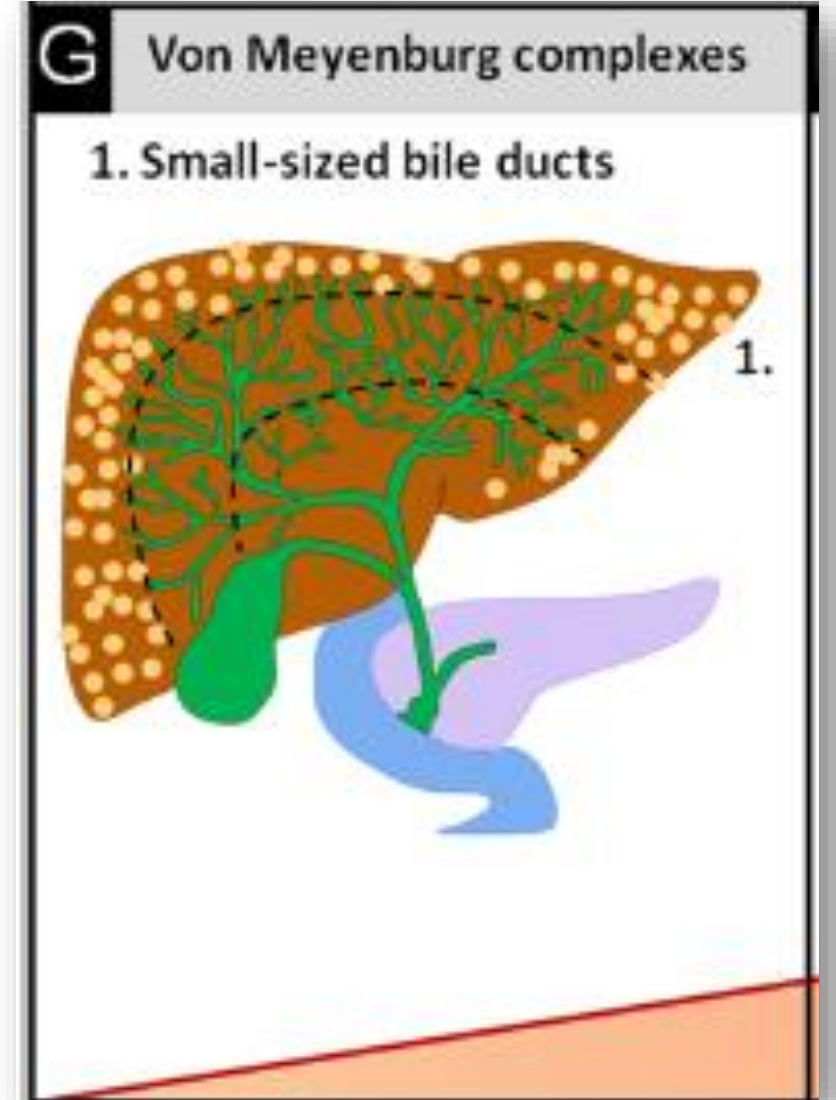
Karaciğerin kistik hastalıkları

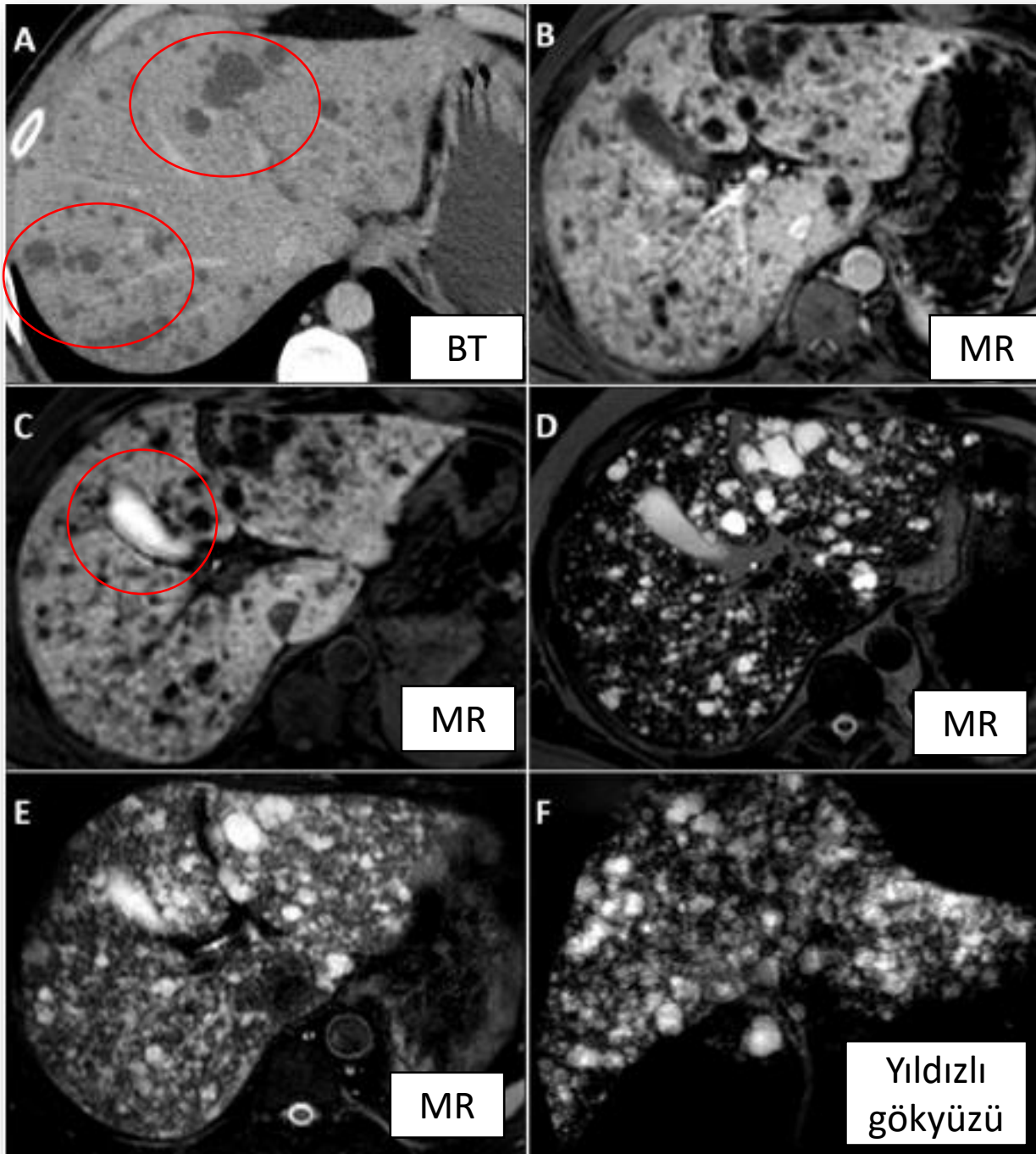
- Karaciğer kistleri → %2.5-18
- Küçük- orta boyutta intra-hepatik safra kanalları
 - 1- Von Meyenburg kompleks (karaciğer hamartomu)
 - 2- Polikistik karaciğer hastalığı (PCLD)
 - 3- Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ADPKD)

Karaciğerin kistik hastalıkları

1. Von Meyenburg kompleks (karaciğer hamartomu)

- Periferik safra duktuslarında
- Subkapsüler yerleşimde dağınık, çoklu, tek tip ve genellikle 10 mm'den küçüktür
- Lezyonlar ağırlıklı olarak kistikdir,
- Nadiren solid veya mix tip olabilir
- Genellikle semptom vermez, müdahale ve takip gerekmez
- Nadiren
 - Karaciğer test bozukluğu, kolestaz
 - Hepatomegali
 - Karın ağrısı, sarılık, ateş, kolanjit





- **Ayırıcı tanı**
- Basit karaciğer kisti
- Mikroabse
- Metastatik lezyon
- Peribiliyer kist
- Caroli hastalığı

Karaciğerin kistik hastalıkları

2. Polikistik karaciğer hastalığı (PCLD)

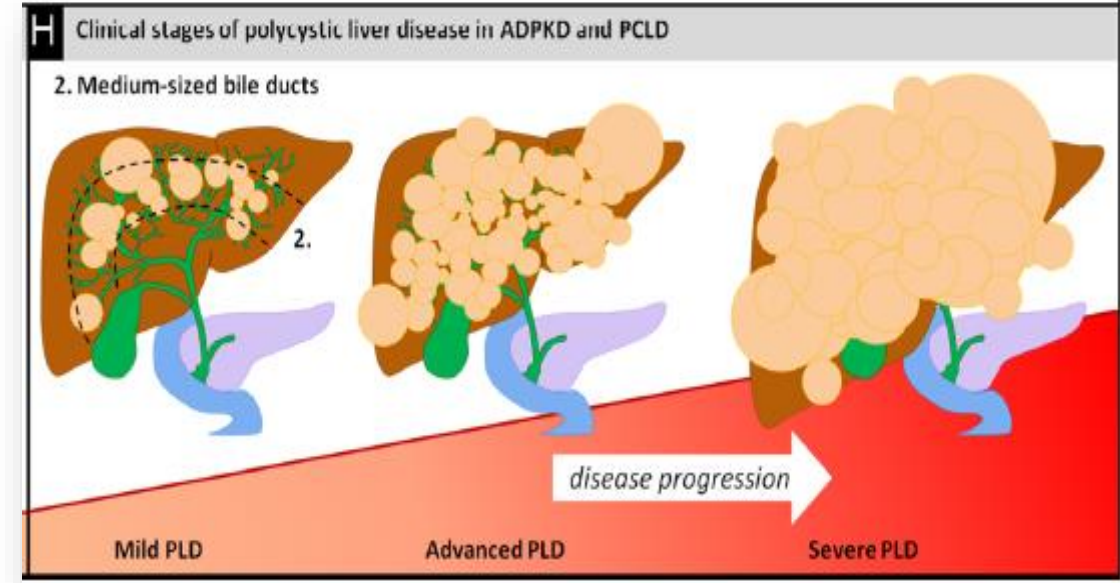
- 1/158.000
- Kadınlarda daha sık (hormonel)
- %20 genetik
 - Protein kinaz C substrat (PRKCSH), SEC63, LRP5 mut)
- Kolanjiositlerde silium defekti
- Orta büyüklükteki safra kanalları

- Böbrek kisti yoktur
- **Klinik:** Asemptomatik
- Kitle etkisi, kist enfeksiyonu, kanama, ağrı
- **Tedavi:** Somatostatin analogları, rezeksiyon, transplantasyon

Karaciğerin kistik hastalıkları

3. Otozomal Dominant polikistik böbrek hastalığı (ARPKD/ADPKD))

- % 0.1-0.25
- Kolanjiositlerde silium defekti
- PKD 1 mutasyon (polisistin 1, %80-85),
- PKD 2 mutasyon (polisistin 2, %10-15),
- Karaciğer kistleri %83-94
- <10 yaş, %30'u son dönem böbrek hastalığı



Karaciğerin kistik hastalıkları komplikasyonları

1- Kanama

- Akut gelişen ağrı, kusma
- USG, MR

2-Enfeksiyon

- Batın hassasiyeti, ateş
- AFR artışı

3- Ruptür

- Akut başlangıçlı ağrı

4- Portal hipertansiyon ve asit

- Kistin bası etkisi
- Hepatik ven akımında azalma
- Tromboz
- Portal ven akımında azalma

5-Sarılık

6- Son dönemkaraciğer hastalığı

Sonsöz

- Çocuklarda CHF'a bağlı ciddi portal HT komplikasyonları görülür ve ileri dönemde karaciğer transplantasyonu gerekebilir
- ARPKD tanılı hastalar nakil öncesi karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından iyice değerlendirilmelidir.
- Kistik karaciğer hastalığı olan hastaları kolanjit atakları açısından dikkatli takip etmeliyiz.
- Düşük oranda bile olsa kolanjiokarsinom riski açısından dikkatli olunmalıdır.



Teşekkür ederim