

PROGRESSEERUV PEREKONDLIK INTRAHEPAATILINE KOLESTAAS (PFIC)

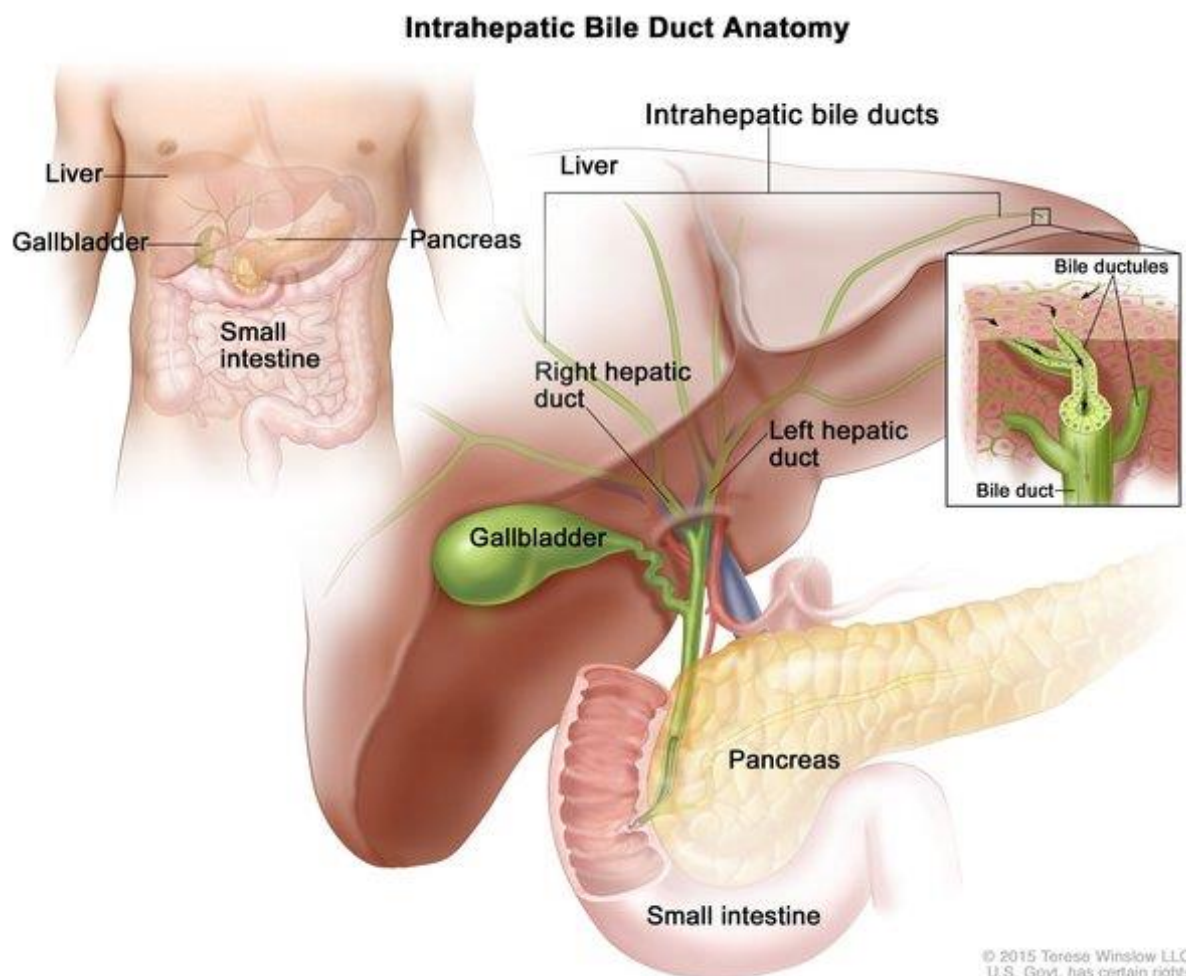
ORPHA: 172 OMIM 211600, 601847, 602347, 615878, 617049, 619484, 619662, 619849, 619868, 620010

Esinemissagedus: täpne levimus ei ole teada, kuid hinnanguline esinemissagedus sünnil on umbes 1:50 000 kuni 1:100 000.

Ülevaade

Progresseeruv perekondlik intrahepaatiline kolestaas (PFIC) on haigus, mis põhjustab progresseeruvat maksahaigust ja viib enamasti maksapuudulikkuseni. PFIC-i esinemise korral on häiritud nii sapi tootmine maksarakkudes kui sapi transport maksast välja.

Intrahepaatilised ehk maksasisesed sapiteed moodustavad võrgustiku, kus transporditakse sappi. Kõige väiksemad juhad e duktulid ühinevad, moodustades parema ja vasaku maksasapijuha, mille kaudu juhitakse sapp maksast välja. Seejärel talletatakse sapp sapipõies ja vabastatakse seedimise käigus. Sapi kuhjumine maksarakkudes põhjustab maksakahjustust. On tuvastatud kolm PFIC tüüpi, mis on seotud maksarakkude ja maksasisese sapi transpordisüsteemiga seotud geenide muutustega.



Joonis 1. Intrahepaatilised sapiteed. MedlinePlus, 2026

Tekkepõhjused

PFIC-il on kolm tuntud tüüpi: PFIC1, PFIC2 ja PFIC3. Neid kirjeldatakse ka kui teatud maksafunktsiooniks vajalike valkude puudulikkust. Igal tüübil on erinev geneetiline põhjus. PFIC1 ja PFIC2 avalduvad tavaliselt esimestel elukuudel, samas kui PFIC3 võib ilmned hilisemas imikueas, lapsepõlves või isegi noores täiskasvanueas. Peamised kliinilised ilmingud on kolestaas (sapi kuhjumine), sügelus ja ikterus (naha ja silmavalgete kollasus).

PFIC1-te põhjustavad *ATP8B1* geeni mutatsioonid. *ATP8B1* geen annab juhised valgu tootmiseks, mis aitab säilitada sapphapete tasakaalu – sapphapete homeostaasi. See protsess on oluline sapi normaalseks eritumiseks ja maksarakkude talitluseks. Arvatakse, et *ATP8B1* valk osaleb ka teatud rasvade liigutamises läbi rakumembraanide. Selle geeni mutatsioonid põhjustavad sapphapete kuhjumist maksarakkudes, kahjustades neid ja viies maksahaiguseni. *ATP8B1* valku leidub kogu kehas, kuid pole selge, kuidas selle puudus põhjustab lühikest kasvu, kuulmislangust ja teisi PFIC1 sümptomeid.

PFIC2-te põhjustavad *ABCB11* geeni mutatsioonid. *ABCB11* geen kodeerib valku nimega sapisoolade eksportpump (BSEP), mis paikneb maksas ja mille peamine ülesanne on viia sapisoolad maksarakkudest välja. Selle geeni mutatsioonid põhjustavad sapisoolade kuhjumist maksarakkudes, mis kahjustab rakke ja põhjustab maksahaigust.

PFIC3-e põhjustavad *ABCB4* geeni mutatsioonid. *ABCB4* geen kodeerib valku, mis transpordib fosfolipiide läbi rakumembraanide. Maksarakkudest väljaspool seonduvad fosfolipiidid sapphapetega. Suured kogused vabu sapphappeid (ilma fosfolipiidideta) on toksilised. *ABCB4* mutatsioonid põhjustavad fosfolipiidide puudust, mistõttu sapphapped jäävad sidumata, nii kahjustavad need maksarakke ja viivad maksahaiguseni.

Mõnel PFIC-i patsiendil ei leita mutatsioone *ATP8B1*, *ABCB11* ega *ABCB4* geenides. Sellisel juhul jääb haiguse põhjus teadmata.

Kliiniline pilt

PFIC1-e tunnused ja sümptomid algavad tavaliselt imikueas ning on seotud sapi kuhjumise ja maksahaiguse välja kujunemisega. Patsientidel esineb tugev sügelus, naha ja silmavalgete kollasus (ikterus), ebapiisav kaalutõus ja väike kasv (kasvuhäire), kõrgeenenud vererõhk maksaveenide süsteemis (portaalhüpertensioon) ning maksa ja põrna suurenemine (hepatosplenomegalia).

Lisaks eelpool välja toodud sümptomitele võivad PFIC1 patsientidel esineda kuulmislangust, kõhulahtisust, pankrease põletik (pankreatiit) ning rasvlahustuvate vitamiinide (A-, D-, E- ja K-vitamiin) madal tase veres. Tavaliselt kujuneb maksapuudulikkus enne täiskasvanuiga.

PFIC2-e sümptomid on tavaliselt seotud ainult maksaga, kuid on raskekujulisemad võrreldes PFIC1-ga. PFIC2 patsientidel kujuneb maksapuudulikkus sageli välja juba esimestel eluaastatel. Lisaks on suurenenud risk hepatotsellulaarse kartsinoomi e maksakasvaja tekkeks.

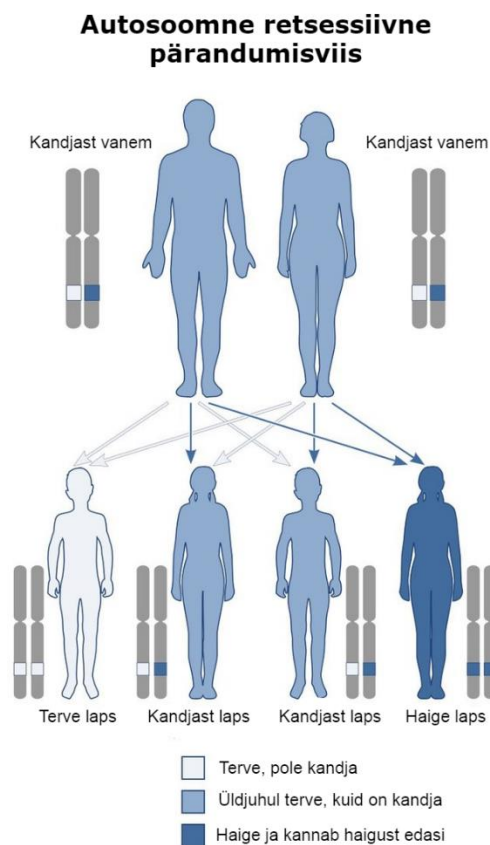
PFIC3 patsientidest esineb enamikul samuti ainult maksa haaratusega seotud sümptomaatika. Sümptomid ilmnevad tavaliselt hilises imikueas või varases lapseas. Harva diagnoositakse

haigus varases täiskasvanueas. Maksapuudulikkus võib tekkida nii lapse- kui ka täiskasvanueas.

Pärandumine

Kirjeldatud muutused päranduvad autosoom-retsessiivselt. Autosoomne tähendab, et muutus on autosoomses kromosoomis, mis on olemas nii mehel kui naisel ning seetõttu mõjutab haigus mõlemat sugu võrdselt. Retsessiivne tähendab, et haigus avaldub, kui haigestunu mõlemad geenialleelid ehk nii emalt kui isalt päritud geenikoopia kannavad muutust. Mõlemal vanemal on muutus ühel geenialleelil ja teine alleel on muutusetu. Seetõttu neil haigus ei avaldu – neid kutsutakse haiguse kandjateks (joonis 1). PFIC muutusega isik pärandab haigust põhjustava muutuse oma lastele:

- Kui tema partner kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust, siis kordusrisk on 50%
- Kui tema partner on samuti homosügoot ehk muutus esineb mõlemas geenikoopias, siis kordusrisk on 100%
- Kui tema partner ei kannata haigusseoselist muutust, siis kordusrisk on väga madal, võrreldav tavapopulatsiooniga



Joonis 2. Autosoomne retsessiivne pärandumisviis. Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2023

Jälgimine ja ravi

Ravi tuleks alustada ursodeoksükoolhappega (UDCA) kõigil patsientidel maksakahjustuse ennetamiseks. Mõnel PFIC1 või PFIC2 patsiendil võib lipiide alandavad ravimid ehk sapphappega seonduvad resiinid samuti leevendada sügelust ja aeglustada haiguse progresseerumist. Siiski vajavad enamik PFIC patsiente lõpuks kirurgilist sekkumist – võimalik on laiendada nii maksasiseseid kui –väliseid sapiteid, vajalikuks võib osutuda ka maksasiirdamine.

Saadaval on ka uus ravim - odeviksibaat, mis on selektiivne sapphappe transporteri inhibiitor. See aitab kaasa sapphappe eemaldamisele organismist ning seeläbi väheneb sapphappe kuhjumisest tingitud intensiivne sügelus ning maksakahjustuse teke aeglustub. Alates 1. jaanuarist 2026 on ravim odeviksibaat Eestis PFIC-i ja Alagille'i sündroomi diagnoosiga patsientidele Tervisekassa poolt hüvitatav.

Jälgimist Hepatotsellulaarse kartsinoomi osas, tuleks alustada juba esimesest eluaastast.

Prognosis

Enamikul PFIC-patsientidest kujuneb täiskasvanueaks välja lõppstaadiumi maksahaigus koos ulatusliku maksafibroosiga e maksakoe armistumisega. Arvestades haiguse progresseeruvat kulgu, on ühel hetkel vajalik maksasiirdamine. Selle võimaluse puudumisel, esineb PFIC patsientidel kõrge suremus.

Kasutatud kirjandus

OMIM

<https://www.omim.org/>

OrphaNet

<https://www.orpha.net>

MedlinePlus

<https://medlineplus.gov/genetics/condition/progressive-familial-intrahepatic-cholestasis/>

A Siddiqi I, Tadi P. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559317/>

Thompson, R. J., Arnell, H., Artan, R., Baumann, U., Calvo, P. L., Czubkowski, P., Dalgic, B., D'Antiga, L., Durmaz, Ö., Fischler, B., Gonzalès, E., Grammatikopoulos, T., Gupte, G., Hardikar, W., Houwen, R. H. J., Kamath, B. M., Karpen, S. J., Kjems, L., Lacaille, F., Lachaux, A., ... Horn, P. (2022). Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 7(9), 830–842. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00093-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00093-0)

Deeks E. D. (2021). Odevixibat: First Approval. *Drugs*, 81(15), 1781–1786. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01594-y>