

Süt Çocukluğu Dönemi Kolestazlı Hastalarımızda Etyolojik Dağılım

ETIOLOGICAL EVALUATION OF OUR PATIENTS WITH INEANTIL CHOLESTASIS

Prof.Dr.Semra SÖKÜCÜ, Prof.Dr.Günay SANER, Dr.Aygün DİNDAR, Dr.Mehmet GÜLEÇYÜZ

İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. İSTANBUL

ÖZET

Ocak 1986 - Ocak 1990 yılları arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında tetkik ve tedavi amacıyla yatırılan 40 kolestazlı stil çocuğunda etyolojik dağılım incelendi. 19'u erkek (%47.5), 21'i kız (%52.5) olan hastalarda, hastaneye başvuru yaşı ortalama 2.9 ± 1.4 ay idi (sınır 40gün, 9 ay). Akraba evliliği oranı %30 olup, aile öyküsüne olguların % 12.5'inde rastlandı.

İkterin başlangıcı, vakaların %20'sinde 1-4. günlerde, %47'sinde 5-10. günlerde, %33'ünde 10.günden sonra farkedilmiştir.

Etyolojik dağılım incelendiğinde; viral enfeksiyonlar en sık neden olup (%35), bunlarında yarısında cytomegalovirus etken idi. Ekstrahepatik bilier atrezi %25 oranında saptandı. Metabolik hastalıklar %15, idiyopatik neonatal hepatic %12.5, intrahepatik familial kolestaz %12 oranlarında görüldü.

Anahtar Kelimeler. Kolestaz. Neonatal hepatit, Bilier atrezi. Cytomegalovirus. Hepatit.

1 Klin Gastroenterohepatoloji 1991, 2: 130-134

Süt çocukluğu döneminde karaciğer hastalıklarının yol açtığı kolestaz, safra sentezinde ve atılımında bozukluğa veya safra yollarında

Geliş. Tarihi: 10.3.1991

Kabul Tarihi: 30.3.1991

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Semra SÖKÜCÜ
Çapa Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
İSTANBUL

SUMMARY

The frequency of the causes of 40 infants with cholestasis, admitted to the Gastroenterohepatology unit of the Department of Paediatrics, Istanbul Faculty of Medicine were reviewed. We were boys (%47.5), 21 were girls (%52.5). The mean age at admission was 3.6 ± 2.4 months. The rate of consanguinity was 30 percent and family history was positive in %12.5 percent of the cases.

The onset of the jaundice was between 1-4 days in 20 percent, 5-10 days in 47 percent and beyond 10 days of age in 33 percent of the infants.

Viral infection was the most common etiology (35%) in our group. The half of the causes of these viral infections was cytomegalovirus infection. The rate of extrahepatic biliary atresia was 25 percent. The rates of metabolic disorders (15%), idiopathic neonatal hepatitis (12.5%), and intrahepatic familial cholestasis (12.5%) as etiological factors were similar.

Keywords: Cholestasis, Neonatal hepatitis. Biliary atresia, Hepatitis, Cytomegalovirus

Turk J Gastroenterohepatol 1991.2: 130-134

tıkanıklığa bağlı olarak gelişir. Yenidoğan bir bebekte safra asidi sentezi, hepatosellüler tutulma, ekskresyon ve ileal absorpsiyon işlevleri henüz yeterince olgunlaşmamıştır. Bu işlevler kısa süre içinde erişkin düzeylere ulaşır (8). Yenidoğan döneminde 2 mg/dl'yi aşan ve 2 haftanın üzerinde devam eden direkt hiperbilirubinemi durumunda nedene yönelik araştırma gerekmektedir (1).

Nconatal kolcstaz yaklaşık 1:500 oranında görülür. Bebeklikte kolestatik tipte sarılık nedenleri çeşitlidir. İntrahepatik veya ekstrahepatik olabilir. İntrahepatik nedenler arasında viral, bakteriyel ve parazitik infeksiyonlar, metabolik hastalıklar (enzim defektleri, alfa-1 antitripsin yetmezliği, kistik fibroz vs), idyopatik nconatal hepatit, ailevi intrahepatik kolcstazlar (Alagille Sendromu, Byler Sendromu vs.) safra yolları malformasyonları bulunur. Ekstrahepatik nedenler, ekstrahepatik bilier atrezi (EHBA), koledok kisti, safra tıkaçı sendromu, kütle, taş vd. gibi tıkanma durumlarıdır.

Erken tanının tedavide önemli olması nedeniyle intrahepatik ve ekstrahepatik kolcstaz vakalarının erken dönemde ayırıcı tanıya gidilmesi gerekir. Ayırıcı tanı için hepatit işaretleri, TORCH grubu infeksiyonlar (toxoplazmozis, rubella, sitomegalovirus, herpes virüs), sifiliz, listeriozis gibi infeksiyon nedenleri araştırılır. Aminoasid, lipid ve karbonhidrat metabolizma bozuklukları, ter testi, alfa-1 antitripsin düzeyi değerlendirilir. Safra asillerinin ve lipoprotein-X düzeylerinin incelenmesi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Technesium 99m per teknetat İDA ile yapılan kolesinligraside barsağa geçiş araştırılır. Barsağa geçiş ekstrahepatik bilier atrezi durumunu elimine eder. Ultrasonografik inceleme, koledok kisti, ekstrahepatik safra yolları, safra kesesinin durumu ve karaciğer parankimi konusunda bilgi verir. Karaciğer biopsi örneklerinin histolojik incelenmesi ile %80-95 oranında doğru tanıya gidilebilmektedir (2,11). Nconatal karaciğerin immatüritesi nedeni ile çeşitli etkenlere karşı histolojik benzer yanıtların oluşması, histolojik incelemede ayırıcı tanıyı güçleştirmektedir. Bazı durumlarda bugün bile yapılan bir seri laboratuvar incelemelere rağmen doğru tanı konulamamaktadır (10). Bu vakalarda ancak operatif kolanjyografi ile tanı sağlanabilir.

Çalışmamızda, 4 yıllık bir süre içinde tetkik ve tedavi amacıyla yatırılan süt çocuğu kolcstaz vakalarının etyolojik dağılımı incelendi.

MATERYEL VE METOD

Çalışma kapsamına 1986-1990 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzayan sarılık yakınması ile yatırılarak incelenen 40 süt çocuğu alındı. Bütün hastalardan yakınmaların başlangıcı, gelişimi, kliniği

başvurma yaşı (ay olarak), dışkı renk değişiklikleri, akraba evliliği ve aile içi karaciğer hastalıklarının sıklığı açısından ayrıntılı öykü alındı.

Hastalara, karaciğer işlevlerini değerlendirmek için yapılan rutin laboratuvar testleri yanında, etyolojik yönelik spesifik testler uygulandı. Bu amaçla, TORCH (IgM, HBsAg, Anti-HBc (IgM), kan kültürü, Alfa-1 antitripsin düzeyi, ter testi, metabolik tarama (idrarda indirgeyici madde, serum/idrara aminoasitleri) incelemeleri yapıldı. Viral etyoloji gösterenlerden oftalmolojik muayene ve radyolojik inceleme istendi. Karaciğer ve safra yolları ultrasonografik olarak değerlendirildi. Ayrıca infeksiyöz ve metabolik neden saptanamayan tüm hastalara 5 mg/kg, 5 gün fenobarbital verilmesini takiben 99m technesium ile hepatobilier sintigrafı yapıldı.

Klinik, biokimyasal ve radyolojik incelemelerden sonra perkütan karaciğer aspirasyon biopsisi yapılarak, histolojik bulgular diğer inceleme sonuçları ile bir arada yeniden değerlendirildi. Bulguları ekstrahepatik safra kanalı tıkanıklığını destekleyen hastalar "peroperatuvar kolangiogram" yapılmak üzere Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalına gönderildi.

SONUÇLAR

Çalışma grubumuzda 21'i kız (%52.5), 19'u erkek (%47.5), toplam 40 olgu vardı. Kız/erkek oranı 1.10 idi. Başvuruda yaş ortalaması 2.9 ± 1.4 ay olup, en erken başvuru 40 günlük, en geç 9 aylıktı. Akraba evliliği oranı %30, aile öyküsü oranı %12.5 idi.

Hastaların tümü sarılık yakınması ile getirilmişlerdi. İnklerin, olguların %20'sinde doğumdan sonraki 1-4. günler arasında, %47'sinde 5-10. günler arasında, %33'ünde 10.günden sonra başladığı belirtilmekteydi. Byler hastalığı tanısına gidilen 2 hastada ise ilk yakınma şiddetli kaşıntı şeklinde olup, sarılık 5-6. aylarda başlamaklıydı. Fizik muayenede, yalnız hepatomegali olguların %25'inde, hepatosplenomegali %75'inde saptandı. Büyüme geriliği %35 oranında ve geç dönemde başvuran olgularda gözlemlendi. Tablo 1'de, olgulara ilişkin klinik ve laboratuvar özellikler görülmektedir.

Hastalarda etyolojik dağılım Tablo 2'de verilmektedir. Viral infeksiyonlar, 14 vaka (%35) oranı ile en yüksek kolelslaz nedeni olup, bunların yarısında da (7 olgu, %17.5) cytomegalovirus infek-

Tablo 1. Kolestazlı Süt Çocuklarında Klinik ve Laboratuvar Özellikler

	Eksirahepatik kolestaz vakaları		İntrahepatik kolestaz vakaları		
	Eksirahepatik bilier atrezi n= 10	İnfeksiyonları n= 15	Metabolik hastalıklar n = 6	İdiyopatik neonatal hepatit n=5	Ailevi kolestazlar n=4
Yaş (ay)	2.4	2.3	3.1	2.3	5.9
Cins	6K, 4İ;	9İL 6K	5K, 1İ;	3K, 2İ;	3İİ. İK
İlçpaıomegali	3	8	2	4	1
İlçpaıosplenomegali	7	6	4	1	4
Aile hikayesi				2	3
Akrabalık (anne, baba)	3	2	3	2	2
SGOTIU/L	283	192	320	362.5	300
SGITIU/L	206.7	188.8	140	186.2	4.50
Alkali fosfalaz	870	260	230	234.2	199
Gama glulamil trãnspeptidaz IU/L	330	58.6	39	103	168
Total bilirubin mg/dl	10.7	10.8	7.3	7.7	19.8
Direkt bilirubin mg/dl	7.9	7.5	6.1	6.7	16.1/3.7
Total protein g/l	6.6	6.5	5.8	5.6	8.1
Alb/Glob	3.7/2.9	3.5/3.0	3.3/2.5	3.2/2.4	3.76/4.34
Trigliserid mg/dl	211	152	121	154	164
Kolesterol mg/dl	204.5	162.4	224	240	107

Tablo 2. Olgularımızın Etiyolojik Dağılımı

Hastalıklar	Olgu Sayısı (n)	Oran
1. Viral infeksiyonlar		
— Cytomegalovirus		17.5
— Hepatitis B		12.5
— Rubella		5.0
2. Metabolik hastalıklar		
— Galaktozemi		5.0
— Tirozinemi		5.0
— Alfa-1 Antitripsin eksikliği		5.0
3. İdiyopatik neonatal hepatit		15
4. Ailevi intrahepatik kolestazlar		
A- Alagille sendromu		5.0
a) (Sendromik safra kanal azlığı)		
b) Non sendromik safra kanal azlığı		2.5
B- Byler sendromu		2.5
5. Ekstrahepatik bilier atrezi		

siyonu saptandı. 5 olguda HBsAg ve antiTIBC (IgM) pozitif idi. Bu durum 3 hastada, HBeAg pozitifliği ile birlikteydi. Bu hastaların annelerinde

gebelik sırasında geçirilmiş hepatit öyküsü veya taşıyıcılığa ilişkin risk faktörleri tanımlanmıyordu. Hepatit B enfeksiyonu saptanan bebeklerden birinin annesi dışında diğer annelerde hepatit B antijen ve antikor incelenmesi yapılmadı. İncelenen bir annede hepatit B işaretleri negatif bulundu. Doğumsal Rubella enfeksiyonu 2 olguda (%5) kolestaz nedeni idi. Bu hastalardan birinin annesi erken gebelikte geçirilen ateşli bir enfeksiyon tanımlamaktaydı.

Ekstrahepatik bilier atrezi kolestazlı süt çocuklarımızın %10'unda (%25) saptandı. 10 olguda kız ve erkek sayısı eşitti. Bu vakaların hiçbirinde ilave bir doğumsal anomali gözlenmedi.

Metabolik hastalıkların etiyolojik faktörler arasındaki oranı %15 olup, bu hastaların 2'sinde (%5) galaktozemi, 2'sinde (%5) tirozinemi tanısına gidildi. 2 olguda (%5) Alfa-1 antitripsin eksikliği saptandı. Alfa-1 antitripsin düzeyleri sırasıyla 64.5 mg/dl ve 60.5 mg/dl bulundu. Karaciğer biopsi materyelinin histolojik incelenmesinde intrahepatik bilier hipoplazi ile birlikte PAS pozitif granüllerin görülmesi tanıyı destekledi. Fenotip tayini yapılmadı. Halen izlenmekte olan iki hastada

klirik tablo ve laboratuvar bulguları giderek ilerleyici bir özellik göstermektedir.

Kronik kolestazlı hastalarımızın 4'ünde (%10) lamilyal intrahepatik kolestaz tanısı kondu. Hastalardan 2'si Alagiile Sendromu, 1'i Nonsendromik bilier hipoplazi, 1'i Byler Sendromu vakaları idi. 6 olguda (%15) klinik ve histolojik özellikler ile idyopatik neonatal hepatit olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Bebeklikte kolestatik tipte sarılık nedenleri çeşitlidir. Etiyolojiden sorumlu faktörlerin giderek arttığı süt çocuğu kolestazlarında idyopatik neonatal hepatit ve ekstrahepatik bilier atrezinin %60-80 oranında etiolojiden sorumlu olduğu, bunun %35-40'nı neonatal hepatitin oluşturduğu bildirilmektedir (5). Bir araştırmacı grubu 65 vakalık serilerinde 19 vakayı (%30) ekstrahepatik bilier atrezi, 12 vakayı intrahepatik bilier atrezi ve 17 vakayı (%26) idyopatik neonatal hepatit olarak saptamışlardır (2). Ancak son yıllarda birçok infeksiyöz ve metabolik hastalıkların tanınması ve bazı vakaların da takip sırasında tanı almaları ile idyopatik neonatal hepatit oranının giderek azaldığı ileri sürülmektedir. Bizim grubumuzda en sık görülen etiolojik faktör viral infeksiyonlardı. 7 olguda saptanan cytomegalovirus infeksiyonunun gruptaki oranı %17 idi. Avustralya'da yapılmış olan benzer bir çalışmada cytomegalovirus infeksiyonu %7 oranında süt çocuğu kolestazında neden olarak bildirilmektedir (4). Doğumsal cytomegalovirus infeksiyonu yenidoğan bebeklerde %0.2-2.2 oranında görülür. Gebelikten önce infekte olmuş annelerden bebeğe geçme oranı %1-2 iken, anne gebelik sırasında etkeni almışsa bebekte infeksiyon %20-40 oranında görülür. Ancak bu bebeklerin %10-20'sinde sekel kalmaktadır. Doğumsal cytomegalovirus infeksiyonunun doğumsal rubella ve toxoplazmozisten farkı, cytomegalovirus infeksiyonunun gebelikten önce seropozitif olan kadından da fetusa geçebilmesidir. Doğumsal cytomegalovirus infeksiyonlu vakaların çoğu asemptomatiktir; yalnızca %5-10 olguda mikrosefali, periventriküler serebral kalsifikasyonlar, korioretinit, sağırılık, hepalsplenomegali, direkt hiperbilirubinemi gibi bulgular görülebilir (6,12,14). Doğumsal cytomegalovirus infeksiyonu düşündüğümüz. 3 hastamızda, kolestaz bulgularına ek olarak düşük doğum tartısı ve mikrosefali' saptadık. Yalnızca hepalsplenomegali ve sarılıkla

seyreden 4 hastamızda ise perinatal transmisyon düşünüldü.

Serimizde 5 vakada hepatit B infeksiyonu tanısına vardık. Hepatit B infeksiyonunun bebeğe geçişi genellikle doğum sırasında olmaktadır. Perinatal transmisyon için annenin kronik HBsAg taşıyıcısı olması, ya da gebeliğin 3.trimestrinde akut hepatit B infeksiyonu geçirmesi gerekir. Annede yalnızca HBsAg pozitif olduğunda bebeğe geçiş %12.5 iken, HBeAg'nin birlikte olduğu durumlarda geçiş %85 gibi yüksek oranlardadır (7). Hastalarımızın annelerinde gebelikte hepatit veya taşıyıcılığa ilişkin risk faktörleri belirlemedik. Kolestazlı hastalarımızda yüksek hepatit B oranı, gebe kadınlarda tarama testlerine gereksinimi vurgulamakta ve ülkemizde yüksek taşıyıcılık oranı bildiren çalışmaları desteklemektedir (3). 2 vakamızda rubella infeksiyonu tanımlanmış olup kaynaklarda, rubella infeksiyonlarında hepatit %20 oranında bildirilmektedir (7).

Kronik kolestazlı hastalarımızın 5'inde familyal intrahepatik kolestaz tanısına gidildi. Alagiile sendromu olarak değerlendirilen 2 hastada beraberinde doğumsal kalb anomali vardı. Histolojik olarak ağır kolestaz ve intrahepatik safra kanal seyrekliği saptanarak tanı kondu. Ağır intrahepatik kolestazlı bir başka hastada ise ilave anomali gösterilemediğinden nonsendromik bilier hipoplazi vakası olarak kabul edildi. Bir vaka Byler Sendromu vakası olarak tanımlandı. İlk yakınmaların 5 aydan sonra kaşıntı ile başlaması, ondan bir süre sonra sarılık gözlenmesi hastalığın ilerleyici bir karakter taşıması, laboratuvar incelemelerinde diğer kolestaz bulguları yanında kolesterol ve trigliseridin normal veya normale yakın bulunuşu bu hastamızın özelliklerini oluşturmaktaydı. Kardeşlerden biri 5 yaşında, bilier siroz ve karaciğer yetmezliği ile kaybedilmişti. Şimdi 4 yaşında olan hastamızda da bilier siroz gelişmektedir.

Etiyolojik neden gösterilmeyen 5 vakada histolojik değerlendirme ile idyopatik neonatal hepatit tanısı konuldu.

EHBA vakaları %25 oranı ile grubumuzda infeksiyonlardan sonra sıklık olarak ikinci sırada yer almaktaydı. 1970'lerden bu yana bilier atrezinin, kanalların agenezinden değil, ekstrahepatik safra kanallarında edinsel, ilerleyici, inflamatuvar bir harabiyetten kaynaklandığı vurgulanmakta ve bu

durum "infantil obstrüklif kolanjiopati" terimi ile tanımlanmaktadır. İki/bebeklerde hastalığın bebeklerin birinde görülmesi, olayın kalıtsal değil, edinsel olduğunu göstermektedir. Yakın çalışmalarda Reovirus 3 enfeksiyonu ile bilier atrezi ve neonatal hepatit arasında ilişki saptanmıştır. Ekstrahepatik bilier atrezili bazı çocuklarda rubella ve cytomegalovirusun görülmesi viral bir etyoloji lehine yorumlanmakla birlikte, viral etyoloji henüz kanıtlanmamıştır (5,9,13).

EHBA'de son 10 yılda radikal operasyon ile mortalite önemli ölçüde azalmıştır. İlk 3 ayda öpere edilen olgularda %40 oranında yeterli safra drenajı sağlanabildiği, Kasai ve arkadaşları tarafından bildirilmektedir. EHBA'li vakalarımızın geç başvuru yaşı başarılı operasyon şansını olumsuz yönde etkilemekte idi.

Sonuç olarak, hastalarımızın etyolojik dağılımı, viral enfeksiyonların yüksek oranı ile literatürden farklılık göstermektedir. Bu nedenle annelerin gebelik öncesi rubella aşısı ile immünizasyonu ve gebelikte hepatit B açısından taranması doğacak bebeğin korunması için önemlidir.

KAYNAKLAR

- Balistreri WF: Foreword, Neonatal Cholestasis: Issues from the Past, Issues for the Future. Seminars In Liver Disease 1987, 7: 4.
- Balistreri WF: Neonatal Cholestasis, J.Pediatr 1985, 106:2.
- Çakaloğlu Y, Öktem A, Yalçın S: Türkiye'de Hepatit B Virusu Enfeksiyonu, Seroepidemiolojisi (Taşıyıcılık-Seropozitiflik, Prevalansı). Gastroenterohepatoloji 1990, 1: 49.
- Danks DM, Campbell PL, Smith AI and Rogers J: Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. Arch. Dis. Child 1977, 52: 360.
- Desmet VJ: Cholangiopathies: Past, present and future. Seminars in Liver Disease 1988, 7:67.
- Diderholm H: No evidence of hospital-acquired cytomegalovirus infection in a pediatric nurse using restriction endonuclease analysis. Pediatr Infect Dis J 1988, 7: 812.
- Felber S, Sinatra F: Systemic Disorders Associated with Neonatal Cholestasis. Seminars in Liver Disease 1987, 7: 108.
- Fitzgerald JF: Cholestatic Disorders of Infancy. In: The Pediatric Clinics of North America. Ixbenthal Fi. (guest Fditor). WB Saunders company, Philadelphia p.457, 1988.
- Glaser JII, Morcecki R: Reovirus, Type 3 and Neonatal Cholestasis, Seminars in Liver Disease 1987, 7: 100.
- Lilly JR. and Karrer FM: Contemporary Surgery of Biliary Atresia. Pediatr Clin North Am 1985, 32: 1233.
- Mowat AP: Liver disorders in childhood; 2nd edition, Ixmdon, Butterworths. p 37, 1987.
- Pass RF, Little A E, Stagno S, Britt W.I, Alferd CA: Young children as a probable source of maternal and congenital cytomegalovirus infection. N. Engl. J 1987, 316: 22.
- Ryckman FC, Noseworthy J: Neonatal Cholestatic Conditions Requiring Surgical Reconstruction. Seminars in liver Disease 1987, 7: 134.
- Stagno S, Pass RF, Could G, Britt WJ, Henderson RE, Wolton PD, Veren DA, Page F. Alferd CA: Primary Cytomegalovirus infection in pregnancy, JAMA 1986, 256: 14.
- Thaler MM: Liver and Biliary System, in: Textbook of Pediatrics (Eds) Nelson WE, Vaughan VC, Mackay RC. WB. Saunders CA. Philadelphia-Ixmdon, Toronto, p 1959, 1983.