

# Çocuklarda Kronik Aktif Hepatit (47 Vakanın Analizi)

CHRONIC ACTIVE HEPA TITIS İN CHILDREN  
(ANALYSIS OF 47 CASES)

Dr.Şinasi ÖZSOYLU, Dr.Aysel YÜCE, Dr.Nurten KOÇAK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji Ünitesi, ANKARA

## ÖZET

Çocukluk çağında kronik aktif hepatit tanımlanan 47 vakanın klinik, laboratuvar ve prognozları sunulmuştur. Hastaların 34'ünde HBsAg negatif, 13'ünde pozitif idi. Hastalar en sık karın şişliği, sarılık ve ateş yakınmaları ile başvurup %91.5 oranında hepatomegali, %82.9 splenomegalive %48.9 sarılık mevcuttu. AST yüksekliği %80.9, ALT yüksekliği %74.5 oranında saptandı. Otoantikör pozitifliği oranı düşüktü. Klinik ve laboratuvar bulguları HBsAg pozitif ve negatif olan gruplarda farklı bulunmadı. Hastaların yedisinde karaciğer biyopsisinde KAH bulgularıyla birlikte siroz mevcuttu. 25 hastaya prednisolon tedavisi uygulandı. 8 hastada 6ay-1 yıl sonra klinik ve laboratuvar olarak düzelme görülürken, kolşisin alan bir hastada 1 yıl sonra histopatolojik bulgularda değişiklik gözlenmedi. Bulgular, ilgili literatür bulgularıyla karşılaştırıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik aktif hepatit, Otoimmün kronik aktif hepatit, Siroz, Hepatit B

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993,4:133-136

Kronik hepatitler altı aydan uzun süren kronik karaciğer inflamasyonu olup, başlıca kronik persisten, kronik lobüler ve kronik aktif hepatit (KAH) olmak üzere üç gruba ayrılır (1). Değişik klinik ve immünolojik özellikler gösteren KAH, siroz ve karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilen bir klinikopatolojik antitedir. Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği nadiren bu antiteyi taklit edebilirse de, hepatit B virusu (HBV) ile ilgili ve otoimmün nedeni olan iki büyük grubu vardır. Bazı ilaçlar (nitrofurantoin, INH, oksifenasetin, metil dopa) da

Geliş Tarihi: 26.4.1993

Kabul Tarihi: 23.5.1993

Yazışma Adresi: Dr.Şinasi ÖZSOYLU  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik Gastroenteroloji Bölümü,  
06100 ANKARA

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4

## SUMMARY

Clinical and laboratory findings and prognosis of 47 patients with chronic active hepatitis in childhood were presented. In 34 of patients HBsAg was negative, in 13 positive. The most common complaints of patients were abdominal distention, jaundice and fever. In 91.5% of patients hepatomegaly, in 82.9% splenomegaly and in 48.9% icterus were determined. AST was increased in 80.9%, ALT was increased in 74.5% of patients. Autoantibodies were determined in a few patients. Clinical and laboratory findings were not different in HBsAg positive patients and in HBsAg negative patients. In seven of the patients liver biopsy showed cirrhosis in addition to chronic active hepatitis. Prednisolone was applied to 25 patients. Clinical and laboratory findings improved in eight of them after 6-12 months. In a patient treated by colchicine, no histopathologic improvement was determined. Results were compared with the relevant literature.

**Key Words:** Chronic active hepatitis, Autoimmune chronic active hepatitis, Cirrhosis, Hepatitis B

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4:133-136

KAH'e neden olabilir (1). Ayrıca son yıllarda hepatit C virüsünün (HCV) ve kızamık virüsünün da KAH ile ilgili olabileceği ve tip 2b KAH'in HCV'ye bağlı olabileceği düşünülmektedir (2-4).

KAH patogenezi, etyoloji, immünolojik bulguları ve tedavisi ile ilgili çalışmalar daha çok erişkin yaş grubunda yapılmıştır. Çocuklarda hastalığın bulguları ve seyrinin farklı olabileceği bilinmektedir. Bu çalışmada Hacettepe Çocuk Hastanesi Hepatoloji bölümünde 1970-1992 yılları arasında KAH tanısıyla izlenen çocukluk çağında 47 hastanın klinik, laboratuvar bulguları ve prognozları sunulmuştur.

## MATERYEL VE METOD

Klinik bulguları ile KAH düşünülen hastalardan Vim-Silverman iğnesi ile yapılan perkütan karaciğer

biyopsisinde portoportal köprüleşmeler, "piece meal" nekrozlar, portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu görülen 47 hasta değerlendirilmeye alınmıştır.

Hastaların 34'ünde hepatitis B yüzey antijeni (HBsAg) negatif, (%72,3) 13'ünde ise pozitif idi (%27,7). HBsAg negatif olan hastaların yaşları 9 ay-18 yıl arasında (median 5.5 yıl), HBsAg pozitif olanlarda 1.5-18 yıl arasında (median 6 yıl) değişmekte idi. Onbeş kız hastadan 13'ü HBsAg negatif, ikisi HBsAg pozitif ve 32 erkek hastanın 21'i HBsAg negatif, 11'i HBsAg pozitif idi.

Hastalarda total kan sayımı, alanın transferaz (ALT), aspartat transferaz (AST), total protein, albumin, bilirubin rutin laboratuvar yöntemleri ile tayin edilmişti. Protrombin zamanı (PT) Quick ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) Rodman ve arkadaşlarının yöntemleriyle çalışıldı. HBsAg ve anti-HBs 1981 yılına kadar counter immünoelektroforez, daha sonra ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) tekniği ile, anti-nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikorları, antimitokondrial antikor, latex immünofloresans tekniği ile çalışıldı. Alfa-1 antitripsin immünoelüzyon, seruloplazmin parafenildiamin hidroklorid'in serum ile oksidasyonu yöntemi ile çalışıldı.

Yirmibeş hastaya (19 HBsAg negatif, 6'sı HBsAg pozitif) 2 ay 1 yıl (median 6 ay) süreyle 2 mg/kg/günde tek dozda oral Prednisolon verildi. Sarılığın, hepatosplenomegallnin kaybolması, ALT, AST düzeylerinin normale dönmesi düzelme olarak değerlendirildi.

Bulguların karşılaştırılmasında khi-kare ve Fisher'in kesin khi-kare testleri kullanıldı.

## BULGULAR

Hastalar en sık karın şişliği, sarılık, ateş, karın ağrısı yakınmaları ile başvurdu. Fizik incelemede 43 hastada (%19.5) karaciğer kosta altında 2-9 cm arasın-

Tablo 1. Hastaların yakınmaları

	HBs(+) (n=13)(%)	HBs(-) (n=34)(%)	Toplam (n=47)(%)
Karın şişliği	5(38.5)	22(64.7)	27(57.4)
Sarılık	9(69.2)	14(41.7)	23(48.9)
Ateş	3(23.1)	13(38.2)	16(34.0)
Karın ağrısı	3(23.1)	11(32.3)	14(29.8)
Halsizlik	4(30.8)	9(26.5)	13(19.1)
İshal	3(23.1)	3(8.8)	6(12.8)
İştahsızlık	2(15.4)	3(8.8)	5(10.6)
Artralji	2(15.4)	3(8.8)	5(10.6)

Tablo 2. Hastaların önemli klinik bulguları

	HBs(+) (n=13)(%)	HBs(-) (n=34)(%)	Toplam (n=47)(%)
Hepatomegali	13(100.0)	30(88.2)	43(91.5)
Splenomegali	11(84.6)	23(67.6)	34(72.3)
Büyüme geriliği	10(76.9)	18(52.9)	28(59.6)
Sarılık	9(69.2)	14(41.2)	23(48.9)
Asit	1(7.7)	6(17.6)	7(14.9)
Döküntü (makülopapüler)	—	5(14.7)	5(6.4)
Spider nevüs	1(7.7)	2(5.9)	3(6.4)

da palpabildi. Yirmisekiz hastada (%59.6) büyüme geriliği, 23 hastada (%48.9) iktar mevcuttu. Hastaların yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları HBsAg negatif ve pozitif olan hastalarda Tablo 1, 2 ve 3'de özetlenmiştir. İki grup arasında yakınmaları ve klinik bulgular açısından İstatistiksel olarak önemli bir fark bulunamadı (p>0.05).

Tablo 3. Vakaların laboratuvar bulguları

	HBs(+)(n=13) (%)	HBs(-) (n=34) (%)	Toplam (n=47) (%)
Anemi (Hb 10mg/dl)	2(15.4)	12(35.3)	14(29.8)
Lökopeni (BK 5000/mm <sup>3</sup> )	—	7(20.6)	7(14.8)
Trombositopeni	1(7.7)	—	1(2.1)
AST > 50 U/L	11(84.6)	27(79.4)	38(80.9)
ALT > 50 U/L	10(76.9)	25(73.5)	35(74.5)
Hiperbilirubinemi	9(69.2)	14(41.2)	23(48.9)
PT uzunluğu (>14sn)	4(30.8)	16(47.1)	20(42.6)
PTT uzunluğu (>50sn)	—	—	—
Hipoproteinemi (<6gm/dl)	—	5(14.7)	5(10.6)
Hipoalbuminemi (<3gm/dl)	—	7(20.6)	7(14.9)
LE celi	- / 5	1/21(4.8)	1/26(3.8)
Coombs	- / 4	2/19(10.5)	2/23(8.6)
ANA	- / 4	1/19(5.3)	1/23(4.3)
Anti-DNA	- / 2	1/12(8.3)	1/14(7.1)
Anti-düz kas	- / 3	2/14(14.3)	2/17(11.8)
Latex	1/4	5/17(29.4)	6/21(28.7)
Kİ (plazma h.)	—	11/32(34.4)	11/32(34.4)

**Tablo 4.** Vakaların kortikosteroid tedavisine cevapları

	HBs(+) (n-13)(%)	HBs(-) (n-34)(%)	Toplam (n-47)(%)
Tedaviye cevap	5(26.3)	3(50.0)	8(32.0)
Tedaviye cevapsızlık	14(73.7)	3(50.0)	17(68.0)
Toplam	19	6	25

Laboratuvar incelemelerinde 14 hastada (%29.8) anemi, 7 hastada (%14.9) lökopeni, 38 hastada (%80.9) AST yüksekliği, 35 hastada (%74.5) ALT yüksekliği, 23 hastada (%48.9) hiperbilirubinemi saptandı. LE cell, ANA, anti-DNA, anti-düz kas, Coombs, Latex pozitifliği hastaların sırasıyla da HBsAg (+) ve HBsAg (-) gruplar arasında farklı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Karaciğer biyopsisinde kronik aktif hepatit bulguları ile birlikte yedi hastada (beşi HBsAg negatif, ikisi HBsAg pozitif) siroz da saptandı.

Hastalardan birisi tanı konulduktan 10 gün sonra hepatik koma tablosu ile kaybedildi. Kontrole gelen 29 hastanın üçü tedaviyi uygulamadı. Bu hastalardan ikisinde bir yıl sonra klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme gözlemlendi. Kolşisin verilen bir hastanın bir yıl sonraki kontrol biyopsisinde değişiklik gözlenmedi. Prednisolon verilen 25 hastanın 19'unda HBsAg (-), altısında HBsAg (+) idi. Birinci grupta beş hasta (%26.3) 6 ay-1 yıl arasında, ikinci gruptaki üç hasta ise (%50) 6-7 ayda olmak üzere toplam sekiz hastada (% 32) tedavi ile klinik ve laboratuvar düzelme gözlemlendi (Tablo 4). İki grubun tedaviye cevabında istatistiksel olarak fark bulunmadı.

## TARTIŞMA

İlk kez 1950 yılında Waldenstrom tarafından genç kadınlarda tanımlanan (5) ve önceleri plazma hücreli hepatit (6), lupoid hepatit (7) olarak bilinen KAH ile ilgili çalışmalar daha çok erişkin yaş grubundadır ve özellikle otoantikörlerin varlığı ile giden otoimmün KAH'in orta yaşlı kadınlarda sık görüldüğü bilinmektedir. Çocuklarda KAH vakaları küçük seriler halinde tanımlanmış olup, literatürde en genç hasta 8 aylıktır (8). Hastalarımızın en küçüğü ise HBsAg negatif 9 aylık bir bebektir.

KAH genellikle uzun süre semptomsuz seyreder. Tesadüfen tanımlanıp, kronik ilerleyici bir hastalık olarak seyredebilirse de, akut hepatit ve nadiren de fulminant hepatit tablosu ile de başvurabilirler (9,10). Hastalarımızın hemen yarısında karın şişliği, sarılık varken, bir kısmında karın ağrısı, ateş, halsizlik, iştahsızlık gibi nonspesifik yakınmalarla başvurdu. Otoantikörleri pozitif olan bir hasta ise perikardit tablosu ile görülmüştür. Literatürde KAH'de plevral effüzyon tanımlanmış olup perikardit vakasına rastlanmamıştır (11).

Hastaların %27.7'sinde HBsAg pozitif idi. Erişkin yaş grubunda bir seride bu oran %7.7 (12) iken, Vajro

ark. (13) ve Tınaztepe ve ark. (14) çocuklukta KAH vakalarında HBsAg pozitifliğini sırasıyla %50 ve %60 olarak bildirmişlerdir. KAH erişkinlerde daha çok otoimmün özellik gösterirken, çocuklarda HBV'a bağlı vakaların daha sık olduğu görülmektedir.

Kanda otoantikörlerle seyreden otoimmün KAH tip 1'de ANA, LSP'nin (karaciğere özgül protein) bir komponenti olan asialoglukoproteine karşı otoantikörler, anti-düz kas antikorları, tip 2'de ise karaciğere özgül karaciğer-böbrek membran (LKM,) 'a karşı antikörler gösterilmiştir (15,16). Hastalarımızda karaciğere özgül antikörler araştırılmamıştır. HBsAg negatif olan üç hasta otoantikörler pozitif olduğundan otoimmün KAH olabileceği düşünüldü. Diğer HBsAg negatif hastalarda antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı ve ilaca bağlı KAH öykü ve bazı özel testlerle ekarte edilirken, bakılmadığı için tip 2 otoimmün KAH ve HCV'e bağlı KAH araştırılmadı.

KAH'li hastalarda birlikte siroz görülme oranı oldukça yüksektir. Çeşitli çalışmalarda HBV'e bağlı KAH vakalarında %3.2-32 arasında değişen oranlarda siroz geliştiği gösterilmiştir. (13,17,18). Yaşın büyük, hastalığın ciddi-ağır, HBV replikasyonunun devamlı olduğu hastalarda daha fazla siroz görüldüğü, ancak bunun hastalığın süresiyle ilgili olmadığı, hatta sirozun hastalığın başlangıcından itibaren görülebileceği bildirilmiştir (13,18,19). Otoimmün KAH'de siroz gelişmesi daha fazladır (%53,9-89 oranında) (13,19). Hastalarımızın yedisinde (%14.9) başlangıçta siroz saptanmış olup, iki grupta da siroz hemen aynı oranda görülmektedir.

Otoimmün KAH'in tedavisinde immünoşüresif ilaçlardan (Steroid, azatiopirin) yararlanılmaktadır. Bu hastalarda tedavi ile tam remisyona sağlanabileceği, ancak tedavi kesildikten sonra bir kısmında relaps geliştiği bildirilmektedir (19,20). HBV'e bağlı KAH'de ise daha çok a interferon tedavisi önerilmekte idi. Ancak kontrollü çalışmalarda tedavi alan ve kontrol grubu arasında fark olmadığı ilaç kesildikten sonra HBV reaktivasyonu olduğu bildirilmiştir (21,22). Bortolotti ve ark. (23) ve Giusti ve ark. (24) HBsAg pozitif KAH vakalarında steroidin tek başına veya azatiopirin ile birlikte kullanılabileceğini bildirirken Laskus ve ark. (25) kısa süreli kortikosteroid tedavisinin daha yararlı olacağını göstermişlerdir. Steroid tedavisi alan hastalarımızda %32 oranında (8/25) klinik ve laboratuvar düzelme gözlemlenmiş, ancak tedavi ile düzelme HBsAg (+) grupta daha da fazla görülmüştür. Literatürde HBV'e bağlı kronik hepatit vakalarında spontan remisyona tanımlanmışken (24), spontan remisyona gösteren iki vakamızda da HBsAg negatiftir.

HBsAg pozitif ve negatif hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular farklılık göstermediği gibi tedaviye cevabın da iki grupta farklılık olmaması ilerleyici bir hastalık olan KAH'in otoimmün ve HBV'e bağlı tiplerinde immünoşüresif tedavinin yararlı olabileceğini, erken tanı ve tedavi ile siroz gelişmesinin geciktirilebileceğini işaret etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system, 9 th Ed., Oxford, Blackwell Scin., Pub., 1993, 293-321.
2. Lenzi M, Ballardini G, Fusconi M, et al. Type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Lancet* 1990; 335:258-59.
3. Czaja AJ, Taswell HF, Rakete, J, Schimek C. Frequency of antibody to hepatitis C virus in asymptomatic HBsAg-negative chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1992; 14:88-93.
4. Robertson DAF, Zhang SL, Guy EC, Wright R. Persistent measles virus genome in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1987; 2:9-11.
5. Waldenstrom J, Leber. Blutproteine und nahrungseiweiss stof wechs-Krki S Sonderband XV, Tagung, Bad Kissingen, 1990; 8.
6. Good RA. Plasma Cell hepatitis and extreme hyperglobulinemia in adolescent female. *Am J Dis Child* 1956; 92:508-11.
7. Mackay IR, Taft LI, Cowling OC. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956; 2:1323-1325.
8. Reznik VM, Mendosa SA, Self TW, Coriswold WR. Hepatitis-B associated vasculitis in an infant, *J Pediatr* 1981; 98:252.
9. Maggiore G, Porta G, Bernard O, et al. Autoimmune hepatitis with initial presentation as acute hepatic failure in young children. *J Pediatr* 1990; 116:280-82.
10. Porta g, Gayotto LC, Alvarez F. Anti-liver-kidney microsome antibody-positive autoimmune hepatitis presenting as fulminant liver failure. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1990; 11:138-40.
11. Lee HS, Yang PM, Liu BF, et al. Plevral effusion coinciding with acute exacerbations in a patient with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1989; 96:1604-1606.
12. Tanner AR, Dellipianl AW. Chronic active hepatitis: a sixteen year survey at a district general hospital. *Postgrad Med J* 1989; 65:725-28.
13. Vajro P, Hadchouet P, Hadchouel M, et al. Incidence of cirrhosis in children with chronic hepatitis. *J Pediatr* 1990; 117:392-95.
14. Tinaztepe K, Koçak N, Tinaztepe B, et al Çocukluk çağında kronik aktif hepatitis (plazma hücreli hepatitis). *Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1973; 16:353-69.
15. Maddrey WC, Subdivisions of idipathic autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1987; 7:1372-3.
16. Paradis K, Dib A, Homberg JC, et al. Detection of antiendoplasmic reticulum antibody-positive autoimmune hepatitis in children, using an ELISA technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7:816-22.
17. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural histroy and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32:294-98.
18. Bortolotti F, Galzia R, Cadrobbi P, et al. Liver cirrhosis associated with chronic hepatitis B infection in childhood, *J Pediatr* 1986; 108:224-27.
19. Vegnente A, Larcher VF, Mowat AP, et al. Duration of chronic active hepatitis and the development of cirrhosis. *Arch Dis Child* 1984; 59:330-35.
20. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, et al. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr* 1984; 104:839-44.
21. Lok ASF, Wu PC, Lai CL, Leung EKY. Long-term follow-up in a randomised controlled trial of recombinant a2-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1988; 2:298-302.
22. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, et al. Randomised controlled trial of recombinant human a-interferon in patients with chronic heoatitis 3. *Gastroenterology* 1988; 95:1318 25.
23. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, et al. Chronic active hepatitis type B in childhood: Longitudinal stduy of 35 cases. *Gut* 1981; 22:499-504.
24. Giusti G, Piccinino F, Sagnelli E, et al. Immunosuppressive therapy of HBsAg-positive chronic active hepatitis in childhood. A multicentric retrospective study on 139 patients. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1988; 7:17-21.
25. Laskus T, Cianciara J. Loch T, Slusarczyk J. Short-term corticosteroid therapy for chronic active hepatitis B. *Digestion* 1990; 47:115-20.