



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Gastro-enteroloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

13 Aralık 2016 Salı

Yandal Ar. Gör. Uzm. Dr. Nihal Uyar Aksu
Doç. Dr. Ayşen Uncuoğlu



ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ BD OLGU SUNUMU

13.12.2016

Dr. Nihal Uyar Aksu

- 9 yaş 6 aylık erkek hasta
- Başvuru yakınması : AST ve ALT yüksekliği

- Öykü:
- Yaşıtlarına göre kilolu olması nedeniyle Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne getirilen hastanın tetkiklerinde AST: 59 U/L, ALT 72 U/L saptanmış.
- Takipte AST ve ALT değerlerinin normale dönmemesi üzerine Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'ne yönlendirilmiş.

- Özgeçmiş:
- Miadında sezaryen ile 3.500 gr doğmuş.
- Geçirdiği hastalıklar: 5 yaşında ensefalit, adenoidektomi

- **Soygeçmiş:**
- Anne, 37 yaş, S-S
- Baba, 41 yaş, S-divertikülit
- Akrabalık yok
- 1.çocuk: Hastamız
- 2.çocuk: 1 yaş, kız, S-S
- Ailede sürekli hastalık: Hala ve dedede tip 2 DM

- **Fizik muayene:**
- Boy: 143 cm (92 p)
- Ağ: 50 kg (99 p)
- VKİ: 24,5 (98 p)
- Deri altı yağ dokusu artmış. Karın bölgesinde yağlanma ve strialar mevcut.
- Ek özellik yok

Laboratuvar

- BK: 7.400/mm³
- Neu: 2.900/mm³
- Hgb: 13,5 g/dl
- Plt: 272.000/mm³
- PT: 13 sn
- INR: 1,02
- APTT: 29 sn

- AKŞ: 87 mg/dl
- Kreatinin: 0,5 mg/dl
- T. bilirubin: 0,43 mg/dl
- D. bilirubin: 0,15 mg/dl
- AST: 37 U/L
- ALT: 84 U/L
- GGT: 37 U/L
- ALP: 270 U/L
- CPK: 92 U/L
- Albumin: 4,6 g/dl

- Triglycerid: 123 mg/dl
- Total kolesterol: 162 mg/dl
- HDL: 53 mg/dl
- LDL: 84 mg/dl
- VLDL: 24 mg/dl

- Karın US: Karaciğer parankim ekosunda *grade* 1-2 artış, hafif kabalaşma

Patolojik bulgular

- VKİ 98. persantilde
- Karın yağlanması, strialar
- AST ve ALT yüksekliği
- Karın US'de karaciğerde ekojenite artışı

ÖN TANILAR?

TABLE 2. Causes of fatty liver disease in children

General or systemic	Genetic-metabolic causes	Other rare hereditary genetic disorders	Drugs' hepatotoxicity
Acute systemic disease	Cystic fibrosis and Shwachman syndrome	Alström syndrome	Ethanol
Acute starvation	Wilson disease	Bardet-Biedl syndrome	Ecstasy, cocaine
Protein energy malnutrition	α_1 -Antitrypsin deficiency	Prader-Willi syndrome	Nifedipine
Total parenteral nutrition	Galactosemia	Cohen syndrome	Diltiazem
Obesity/metabolic syndrome	Fructosemia	Cantu syndrome (1p36 deletion)	Estrogens
Polycystic ovary syndrome	Cholesteryl ester storage disease	Weber-Christian disease	Corticosteroids
Obstructive sleep apnea	Glycogen storage disease (types I and VI)		Amiodarone
Rapid weight loss	Mitochondrial and peroxisomal defects of fatty acid oxidation		Perhexiline
Anorexia nervosa	Madelung lipomatosis		Coralgil
Cachexia	Lipodystrophies		Tamoxifen
Inflammatory bowel disease	Dorfman-Chanarin syndrome		Methotrexate
Celiac disease	Abeta or hypobetalipoproteinemia		Prednisolone
Hepatitis C	α - and β -oxidation defects		Valproate
Nephrotic syndrome	Porphyria cutanea tarda		Vitamin
Type 1 diabetes mellitus and Mauriac syndrome	Homocystinuria		L-asparaginase
Thyroid disorders	Familial hyperlipoproteinemias		Zidovudine and HIV treatments
Hypothalamo-pituitary disorders	Tyrosinemia type 1		Solvents
Blind loop (bacterial overgrowth)	Bile acids synthesis defects		Pesticides
	Congenital disorders of glycosylation		
	Turner syndrome		
	Organic acidosis		

- HbsAg: Negatif
- Anti-Hbs: Pozitif (>1.000 IU/L)
- Anti HAV igM ve igG negatif
- Anti HCV: Negatif
- Seruloplazmin: 30 mg/dl
- Alfa-1 antitripsin: 141 mg/dl (80-200)
- Ferritin: 83,2 ng/ml

- Protein elektroforezi:
 - Albumin: %61,5
 - Gama: %11,5
- ANA : negatif
- ASMA: negatif
- Anti LKM: negatif

- Hastaya diyet ve egzersiz, Çocuk Endokrin poliklinik takibi önerildi.
- Aralıklı AST-ALT ve karın US ile izlem planlandı.

[illegible]

- 28.08.2014'te karaciğer biyopsisi
- **TANI ➡ KARACİĞER, TRU-CUT BİYOPSİ:**
 - Parankimde midzonal ve perisentral ağırlıklı %30 oranında makroveziküler yağlanma, tek tük polimorfo-nükleer lökositlerle eşlik eden noktasal nekrozlar, bir alanda perivenüler-perisellüler fibrozis.
- **YORUM:** Klinik ve histopatolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması (non-alkolik steatohepatit, NASH) ile uyumludur.

Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (*Nonalcoholic fatty liver disease-NAFLD*)

- NAFLD, viral, otoimmün, genetik karaciğer hastalıkları, alkol veya ilaç kullanımı gibi sebeplere bağı olmayan karaciğer yağlanmasını belirten klinikopatolojik bir tanımdır.
- Basit karaciğer steatozundan steatohepatit, fibrozis ve siroza kadar değışen bulguların hepsini kapsamaktadır.
- Gelişmiş ölkelerde çocuklardaki kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir.

- Şişmanlık prevalansındaki artışa paralel olarak sıklığı artmıştır.
- ABD’de yapılan bir çalışmada histolojik olarak kanıtlanmış prevalansı normal kilolularda %9,6, şişmanlarda %38 olarak saptanmıştır.
- Şişmanlık derecesi ve yaş arttıkça sıklığı artmaktadır.
- Erkeklerde daha sık olduğu bildirilmiştir.

Patogenez

- Şişmanlık (obezite), insülin direnci, tip 2 DM, metabolik sendrom ile kuvvetli olarak ilişkilidir.
- Santral şişmanlığı olanlarda risk daha fazladır.
- Bel çevresi ölçümünün üzerinde durulmaktadır. Bel çevresindeki artış, hepatik fibroziste artışla ilişkilendirilmiştir.
- Fruktoz tüketimindeki artış lipogenez, dislipidemi, insülin rezistansı ve şişmanlığı artırmıştır.

- Aile, epidemiyolojik ve ikiz çalışmaları alkolik olmayan steatohepatit için genetik yatkınlığın var olduğunu göstermektedir.
- Bazı genlerin tek nükleotid polimorfizmlerinin insülin duyarlılığı, lipid metabolizması, karaciğer steatozu ve fibrozis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

- İnsülin direnci VKİ'den bağımsız olarak hepatik yağlanma

Karaciğer tarafından alınan ve trigliseride dönüştürülemeyen serbest yağ asitleri



Endoplazmik retikulum stres yanıt,
mitokondri yoluyla hücre ölümü



Hepatotoksisite (lipoapoptoz)

- Sitokin metabolizmasında disregülasyon
- NASH'li hastaların serumunda TNF- α ve karaciğerde TNF- α mRNA ve TNF- α reseptör-1 sentezinde artış
- Obezlerin bağırsak florası farklı- LPSler gibi bakteriyel ürünlerin translokasyonu, karaciğerde toll-like reseptörleri uyararak fibrozise neden olabilir.

Klinik belirti ve bulgular

- Çoğu çocuk şişmanlık ve belirtsizdir.
- Normal ağırlığı olan çocuklarda da hastalığın görülebileceği unutulmamalıdır.
- Yorgunluk, sağ üst kadranda ağrı olabilir.
- Genellikle, fizik muayenede hepatomegalinin ya da yüksek transaminaz düzeyinin saptanması sonrası yapılan USG'de karaciğerde ekojenite artışının gösterilmesi bu tanıyı düşündürür.

- Akantozis nigrikans
- Seyrek olarak kaşıntı, anoreksi, bulantı, ileri evre karaciğer hastalığında sarılık, asit, GİS kanama ve ensefalopati ortaya çıkabilir.

Laboratuvar

- AST ve ALT düzeylerinde hafif veya orta derecede artış
- İleri evre hastalık da olsa ALT düzeyleri normal olabilir.
- GGT düzeyindeki yükseklik fibrozis için risk faktörüdür.
- Bilirubin, albumin, PT siroz gelişmedikçe normaldir.

- ANA ve SMA bazı hastalarda artmış saptanabilir.
- Hiperinsülinemi
- Hipertrigliseridemi

Görüntüleme

- USG (en sık, duyarlılık, özgüllük düşük)
- BT
- MR
- MR spektroskopi
- MR elastografi
- Fibroscan

Histopatoloji

- Tanının konması, fibrozis ve sirozun şiddetinin belirlenmesi, hepatik steatoz yapan başka bir hastalık varsa saptanabilmesi, prognozun belirlenmesi için altın standart karaciğer biyopsisidir.
- Transaminaz düzeyleri 6 aydan uzun süredir yüksek olan semptomatik hastada uygulanabilir.
- Hepatositlerin %5'inden fazlasında yağlanma söz konusudur.

- Karaciğerde yağlanmayla giden durumları belirtmek için Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin önerdiği tanımlamalar:
 - Basit steatoz; hepatositlerin %5'inden fazlasında mikro veya makroveziküler yağlı infiltrasyon
 - NAFLD; basit yağlanmanın daha selim şekli ve hafif inflamasyon

- Alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH);
 - Erişkin tipinde balonlaşma dejenerasyonu ve lobüler inflamasyonla birlikte olan steatozis vardır, perisinüzoidal fibrozis olabilir veya olmayabilir, portal inflamasyon yoktur.
 - Pediatrik tipinde portal inflamasyonla birlikte makroveziküler hepatoselüler steatozis vardır, portal fibrozis olabilir veya olmayabilir, balonlaşma dejenerasyonu ve perisinüzoidal fibrozis yoktur.
- Siroz; fibrozisin en ilerlemiş şekli

Tanı

- Aile öyküsü, fruktozdan zengin içecek tüketimi ve yaş-cinsiyete göre 95.persantilin üzerinde bel çevresi ölçümünün varlığı ➡ NAFLD?
- Batın US ve karaciğer fonksiyon testleri ile değerlendirme
- Transaminazlarda artış ve/veya US bulguları varlığında diğer karaciğer hastalıkları dışlanmalı

- Ayırıcı tanıda bulundurulması gereken hastalıklar;
 - Enfeksiyöz hepatitler
 - Otoimmün hepatit
 - Toksik karaciğer hasarı
 - Wilson hastalığı
 - α_1 -antitripsin eksikliği

- Biyopsi ne zaman yapılmalı?
 - <10 yaş altı
 - Ailede ciddi NAFLD öyküsü
 - Hepatosplenomegali
 - Anormal laboratuvar testleri (kalıcı hipertransaminazemi, insülin direnci, otoantikörlerin varlığı, ciddi karaciğer hastalıkları için biyokimyasal testlerle sonuca varılmadığında)
 - Farmakolojik tedavi öncesi

Tedavi

- Diyet ve egzersiz
 - Hepatik steatoz ve steatohepatit düzelebilir.
 - ALT değerlerinde düşme, histolojik düzelme
 - Düşük karbonhidratlı diyet ALT düzeyini düşürür.
 - Düşük glisemik indeksli diyet kilo vermede düşük yağlı diyete göre daha etkili
 - Çocuklarda ayda 0,5-1 kg
 - Adolesanlarda ayda 1-3 kg kilo kaybı

- Egzersiz
 - Günde 30-40 dakika
 - Haftada 4,5 saat
 - Haftada 2.000 kcal harcatan
 - Orta derecede
 - Süreklilik gösteren

- Farmakoterapi
- 3-6 ayda kilo verme yetersizse
- Antioksidan ilaçlar
 - Vitamin E
- Ursodeoksikolik asit-UDKA
 - Safra sekresyonunu uyarır
 - Membran stabilizasyonunu ve apoptozisi inhibe ederek sitoprotektif etki
 - Safra asitlerinin sebep olduğu mitokondri hasarını önler

- İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar:
- Çocuklarda tek kullanılan ilaç metformin
 - Karaciğerde glikoneogenezi baskılar
 - İnsülin duyarlılığını arttırır
 - Lipidlerin beta oksidasyonunu arttırır
 - ALT düzeyinde düşme, steatozda düzelme

- Probiyotikler:
- İnsülin direnci ve steatohepatit gelişimini engeller
- Omega-3 yağ asitleri:
- Balık yağı kan trigliserid düzeyini ve karaciğerde depolanan yağı azaltır
- Çoklu doymamış yağ asidinden zengin beslenme insülin duyarlılığını artırır.

- Lipid düşürücü ilaçlar:
- Klofibrat, gemfibrozil, statinler, orlistat
- Önerilmiyor.
- Diğer ilaçlar:
- Pentoksifilin (TNF- α inhibitörü)
- Selenyum
- Beta karoten

- Bariatrik cerrahi
 - Emilim bozucu bypass operasyonları
 - Hacim küçültücü operasyonlar (gastroplasti, mide bandı, tüp gastrektomi)
- KC transplantasyonu: Sirotik evrede NASH, dekompanse siroz