



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Gastroenteroloji BD
Olgu Sunumu

26 Eylül 2017 Salı

Uzman Dr. Nihal Uyar Aksu





ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ BD OLGU SUNUMU

26.09.2017

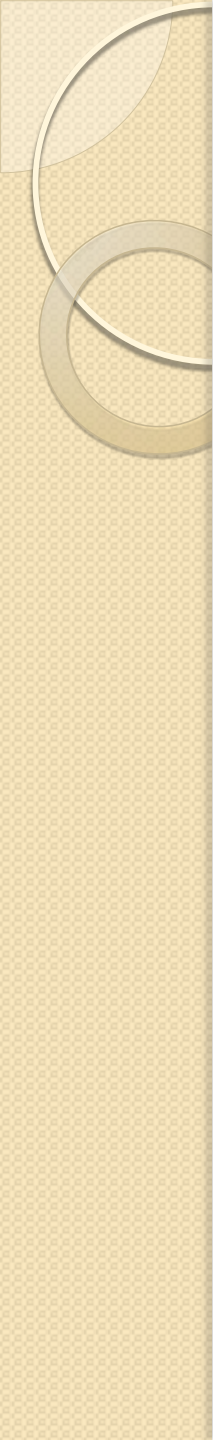
Dr. Nihal Uyar Aksu

15 yaşı 5 ay kız hasta

- **Yakınma:** Karaciğer enzimlerinde yükseklik

Öykü

- Hastaya Nisan 2015'te sivilceleri nedeniyle izotretinoin tedavisi başlanmıştır. Tedaviye başladıktan 9 ay sonra aile kendiliğinden kontrol amaçlı tahlil yaptırmıştır.
- Başka bir sağlık merkezinde yapılan 18.01.2016 tarihli incelemede AST 277 U/L, ALT 272 U/L saptanmıştır. İzotretinoin tedavisi kesilmiştir.

- 
- Ayda bir, iki-üç ayda bir transaminaz düzeyleri takip edilmiş. AST düzeyi 83-171 U/L, ALT düzeyi 88-215 arasında seyretmiş. Hastanın bu süreçte herhangi bir şikayeti olmamış.
 - Nisan 2016'da yapılan karın ultrasonunda karaciğer parankim ekosu kabalaşmış, dalak boyutları artmış olarak saptanmış.

- 
- En son 24.07.2017’de bize başvurusundan kısa bir süre önce yapılan incelemelerinde AST 352 U/L, ALT 331 U/L, GGT 82 U/L saptanmış. Batın US’de karaciğer parankim ekosu hafif kabalaşmış, heterojen görünümde saptanmış. Karaciğer parankim hastalığı, kronik hepatit düşünülmüş. Hasta ileri inceleme amacıyla tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş

- 3500 gr, C/S, miad doğum

Soygeçmiş

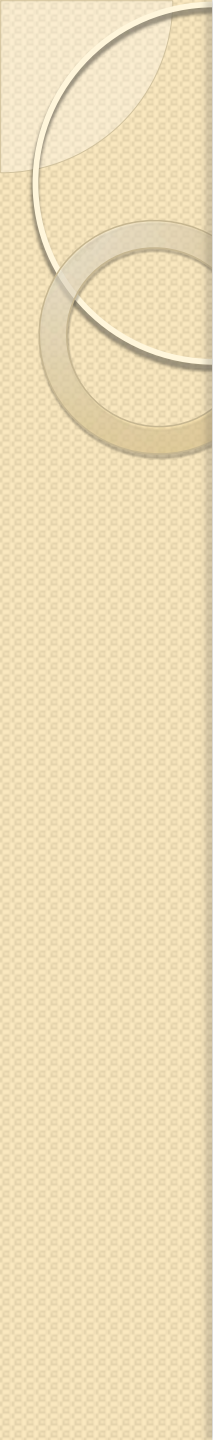
- Anne, 45 yaş, sağ
- Papiller tiroid kanseri nedeniyle opere olmuş.
- Baba, 50 yaş, S-S
- 1. çocuk: Hastamız
- Akrabalık: Yok
- Ailede sürekli hastalık: Yok

Fizik muayene

- Vücut ağırlığı: 71 kg (>97 p)
- Boy: 172 cm (96 p)
- Vücut kitle indeksi: 24 (85p)
- Fizik muayenede karaciğer sağ lob kot altı 2 cm ele geliyor. Karaciğer sol lobu ele gelmiyor.
- Traube kapalı.

Patolojik bulgular

- Transaminaz yüksekliği
- Batın US'de karaciğer parankim ekosunda kabalaşma, heterojen görünüm(Karaciğer parankim hastalığı, kronik hepatit?)
- Hepatosplenomegali



ÖN TANILAR?

Laboratuvar

- Beyaz küre: 4595/mm³
- Neu: 2764 /mm³
- Hb: 10,33 g/dl
- Hct: %32,85
- MCV 70,9 fl
- Trombosit: 153200/mm³
- PT: 15 sn
- INR: 1,17
- APTT: 32,5 sn

- 
- T. bilirubin: 0,9 mg/dl
 - D. bilirubin: 0,39 mg/dl
 - AST: 231 U/L
 - ALT: 245 U/L
 - GGT: 56 U/L (6-42)
 - ALP: 125 U/L (35-104)
 - LDH: 185 U/L (135-214)
 - CPK: 58 U/L
 - Albumin: 4,5 g/dl
 - HbsAG: Negatif
 - Anti Hbs: Negatif
 - Anti HAV igM ve igG: Negatif
 - Anti HCV negatif

- Total IgA. 186 mg/dl (69-649)
- Total IgG: 3321mg/dl (696-2765)
- Seruloplazmin: 24,9 mg/dl
- ANA: Pozitif
- ASMA: Negatif
- LKM-1: Pozitif
- AMA: Negatif
- Anti TTG IgA: Negatif
- Alfa-1 antitripsin düzeyi:1,91 g/l (0,9-2)
- Protein elektroforezi:
 - Albumin: %40,2 (52-65)
 - Gamma: %37,4 (10,7-20,3)

- 
- Karaciğer biyopsisi:
 - Patoloji:
 - Portal bölgelerin çoğunda polimorfonükleer lökositlerin de eşlik ettiği mononükleer ağırlıklı yangısal infiltrasyon, yaygın güve yeniği nekrozları, duktuler proliferasyon, parankimde Kupffer hücre hiperplazisi, portal bölgelerde genişleme, porto-portal fibrozis alanları.

- 
- Karaciğer kuru doku bakır: 35 mcg/gr (<250)
 - MRCP
 - Hepatosplenomegali,
 - Perportal alanda ödem ile uyumlu sinyal artışı.

- Hastaya 2x20 mg metilprednizolon tedavisi başlandı.

Tedavi öncesi 1 hafta sonra

AST: 141 U/L  39 U/L

ALT: 151 U/L  62 U/L

Otoimmün Hepatit

- Hepatositlere karşı gelişen otoimmün, ilerleyici, inflamatuvar karaciğer hasarıdır.
- Histopatolojik olarak portal alanlarda yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu (arayüz hepatiti), serolojik olarak transaminaz ve immünglobülin G yüksekliği ve otoantikorların varlığı ile seyreder.

- 
- Hastalık çoğunlukla kızlarda görülür.
 - En sık ergenlik öncesi dönemde görülür.
 - Saptanan otoantikörlara göre iki tipi vardır:
 - Tip 1: Antinökleer antikor (ANA) ve/veya anti düz kas antikoru (anti-SMA) pozitifliđi
 - Tip 2: Anti karaciğer-böbrek mikrozomal antikor tip 1 (anti-LKM1) ve/veya anti karaciğer sitozol tip 1 (anti-LC1) pozitifliđi

- 
- Tip 1 daha sıktır. Çoğunlukla ergenlik döneminde belirti verir.
 - Tip 2 daha erken yaşlarda hatta nadir olarak süt çocukluğu döneminde bile belirti verir.
 - Diğer otoimmün hastalıklar birlikte görülebilir.

Etiyoloji ve Patogenez

- Etiyolojisi net bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörler üzerinde durulmaktadır.
- Genetik geçişin tek veya çok sayıda genin çevresel faktörlerle etkileşimiyle olduğu düşünülmektedir.
- Otoimmün hepatite yatkınlığı 6. kromozomun kısa kolunda bulunan histokompatibilite lökosit antijenleri (HLA) belirler.

- 
- CD4 T hücrelerine peptid yapıda antijen sunumunda rol oynayan HLA sınıf II major histokompatibilite kompleks (MHC) molekülleri T hücre aktivasyonuna neden olarak otoimmün hepatitin patogenezinin sorumlu tutulmaktadır.

- 
- Portal alanı infiltre eden ve parankime ilerleyerek otoimmün hepatitin tipik bulgusu olan arayüz hepatitine neden olan hücreler, çoğunlukla α/β T hücre reseptörleri taşıyan T hücreleridir.
 - CD4 T lenfositler (çoğunlukla)
 - CD8 T lenfositler
 - Doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, B lenfositler karaciğer hasarına yol açan diğer hücrelerdir.

- 
- Otoantijenik peptidin HLA sınıf II molekülleri tarafından tanınması ve antijen sunan hücreler yoluyla naif CD4 T-helper (Th0) lenfositlere sunulması otoimmün olayı başlatan tetikleyici faktördür.
 - Otoantijenin tanınma süreci düzenleyici T hücreleri (T-regs) tarafından denetim altındadır. Bu düzenleyici mekanizma zayıflarsa otoimmün atak başlar ve sitokinlerin salınımıyla karaciğer hasarı gelişir.

Klinik belirtiler ve bulgular

- Halsizlik, bulantı-kusma, iştahsızlık, karın ağrısı ve sarılık gibi belirtilerle akut viral hepatite benzeyen akut başlangıç gösterebilir.
- Yorgunluk, tekrarlayan sarılık, baş ağrısı, iştahsızlık, ağırlık kaybı ve amenore gibi belirtilerle sinsi başlangıçlı, kronik seyirli olabilir.

- 
- Daha nadir olmakla birlikte hastalar sarılık olmadan özofagus varislerine bağlı hematemez, kanama diyatezi, splenomegali gibi portal hipertansiyon komplikasyonları ile başvurabilir.
 - Transaminaz düzeylerinde yükseklik ise tesadüfen saptanabilir.

Tanı

- Akut hepatit ya da kronik karaciğer hastalığı belirti ve bulgularına neden olabilecek daha sık görülen diğer nedenlerin dışlanması tanıda esastır.
- Tanı koymayı kolaylaştırmak amacıyla bir skorlama sistemi geliştirilmiştir.

- 
- Transaminaz ve bilirubin yüksekliğine rağmen alkalen fosfatazda belirgin yükselme olmaması dikkat çekicidir.
 - IgG düzeyinde yükselme tanı ve takipte kullanılır.
 - Otoantikör varlığı tanıda ve OİH'in tipini belirlemede çok önemlidir.

- 
- ANA ve/veya ASMA=Tip 1
 - Anti-LKM1 ve/veya LC-1=Tip 2
 - Anti soluble karaciğer (anti-SLA) %50 oranında tip 1 ve tip 2 hastalarında saptanabilir.
 - Anti mikrozomal antikor (AMA) primer biliyer sirozun göstergesidir.

- 
- Karaciğer biyopsisi:
 - Portal alanlarda yoğun mononükleer ve plazma hücre infiltrasyonu ve bu inflamasyonun portal alan çevresindeki sınırlı bölgeyi aşarak parankime uzanması (arayüz hepatiti)
 - Ölen hepatositlerin yerini dolduran fibröz dokunun artması ve lobüllerin içine doğru ilerlemesi (köprüleşme nekrozu)
 - Hepatosit rejenerasyonu ile rozet oluşumu

Ayırıcı tanı

- Kronik viral hepatitler
- Akut enfeksiyöz hepatit
- Sklerozan kolanjit
- Wilson hastalığı
- α_1 -antitripsin eksikliği
- Metabolik karaciğer hastalıkları
- İlaça bağlı hepatotoksisite

Tedavi

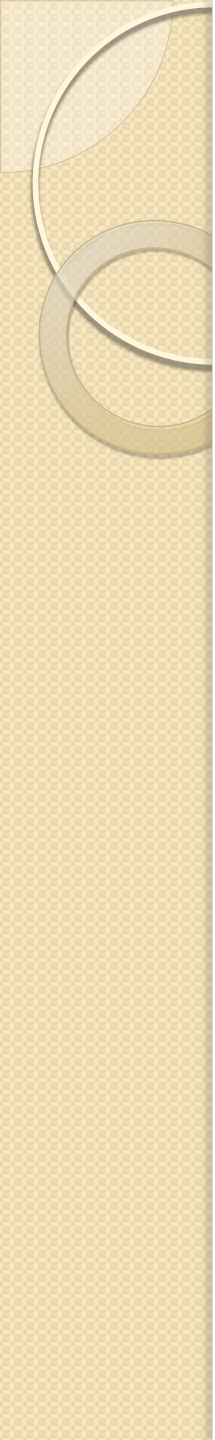
- Standart tedaviye metilprednizolon ile başlanır.
- Azatiyoprin
- Mikofenolat mofetil
- Siklosporin A ya da takrolimus
- Tedavi sırasında relaps %40 oranındadır.

- 
- Tedavinin kesilmesi?
 - En az 3 yıl tedavi alması
 - Son 1-2 yıldır transaminaz düzeylerinin normal seyretmesi
 - IgG düzeyinin normal olması
 - Otoimmün belirteçlerin negatif ya da çok düşük titrede olması
 - Karaciğer biyopsisinde inflamasyonun olmaması ya da minimal olması
 - Çocuğun hemen ergenlik öncesi yaşta veya ergenlik döneminde olmaması

İzlem ve Prognoz

- Siroz gelişimi tip 1’de daha sık görülmektedir.
- Tanı anında siroz gelişmiş olsa dahi hastaların çoğu tedaviye iyi yanıt vermektedir.
- Tedaviye yanıtın en iyi göstergesi transaminazlarda azalmayla birlikte serum IgG düzeyinde düşme ve otoantikör titrelerinin azalmasıdır.

- 
- Bazı hastalarda remisyon sağlanamamakta, remisyon sağlananlarda ise %40 oranında relaps görülebilmektedir.
 - Hastaların %10-20'sinde karaciğer nakli gerekmektedir.
 - Fulminan karaciğer yetmezliği, immunsupresif tedaviye yanıtızsız son dönem karaciğer hastalığı ve siroz komplikasyonları karaciğer nakli endikasyonlarıdır.



Teşekkürler...