

# İdiopatik neonatal (dev hücreli) hepatit\*

Kaan Demirören<sup>1</sup>, Ümran Çalışkan<sup>2</sup>, Zafer Bağcı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çumra Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çumra, Konya

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

**Amaç:** İdiopatik neonatal (dev hücreli) hepatit; intrahepatik kolestatik sarılığın önemli sebeplerinden biri olup etiyojisi bilinmemekte ve karaciğer biyopsi materyalindeki tipik bulgularla kendini göstermektedir. Biz idiyopatik neonatal hepatit tanısı almış; sarılık nedeniyle getirilen, aralıklı akolik gaita çıkışı ve hepatosplenomegalisi mevcut iki aylık bir erkek hastayı, nadir bir olgu olduğu için sunmaktayız. **Olgu sunumu:** Hastanın indirekt bilirubini 16, direkt bilirubini 8 mg/dl, AST'si 813, ALT'si 442 IU/L olarak bulundu. Karaciğer ultrasonografisinde safra yollarında bir patoloji izlenmedi. Hepatobiliyer sintigrafi bulguları ile biliyer atrezi ve neonatal hepatit ayırt edilemedi. Viral ve bakteriyel ajanlar, alfa-1 antitripsin, alfa-fetoprotein, kan ve idrar aminoasitleri, ve ter testi için yapılan laboratuvar testleri normal sonuç verdi. Karaciğer biyopsisinde akut hepatit, fokal karaciğer nekrozu ve yoğun dev hücre yapıları tespit edilirken; CMV enfeksiyonuna ya da alfa-1 antitripsin eksikliğine dair bir bulgunun olmadığı görüldü ve dev hücreli neonatal hepatit tanısı kondu. Tedavisi için koleretik, orta zincirli trigliseridlerden oluşan özel formüllü mama ve yağda eriyen vitaminler başlandı. Halen 8 aylık olan hastanın indirekt bilirubini 8.6 mg/dl, direkt bilirubini 4.4 mg/dl, AST'si 380 IU/L olup ilk değerlere göre önemli derecede düşüş göstermiştir. **Sonuç:** İdiopatik neonatal hepatitte sporadik olgularda tam iyileşme yaklaşık olarak % 75 iken ailesel olanlarda % 25'ten daha azdır. Kolestatik 6-12 ay gibi bir sürede çözülmezse genellikle progresif karaciğer hastalığı ve siroz ile sonuçlanmaktadır. Bu olgu nedeniyle idiyopatik neonatal hepatit gözden geçirilerek tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: İdiopatik neonatal hepatit, kolestatik, dev hücre, hiperbilirubinemi

## Idiopathic neonatal (giant cell) hepatitis

**Objective:** Idiopathic neonatal (giant cell) hepatitis, one of the important causes of intrahepatic cholestasis, of unknown etiology, presents with typical liver biopsy appearance. We presented a two months old boy, diagnosed as idiopathic neonatal hepatitis, with jaundice, intermittently acholic stool and hepatosplenomegaly, because of an uncommon case. **Case report:** Blood levels of indirect and direct bilirubin, AST and ALT were increased (16 mg/dl, 18 mg/dl, 813 IU/L, 442 IU/L, respectively). Hepatic ultrasonography showed no pathologic finding in bile ducts. Neonatal hepatitis could not be distinguished from biliary atresia by sintigraphic technique of hepatobiliary system. Laboratory studies performed for bacterial and viral agents, alpha-1 antitrypsin, alpha-fetoprotein, blood and urine amino acids, and sweat test were normal. Liver biopsy showed acute hepatitis, focal liver necrosis and diffuse giant cell manifestation. But, there was no finding of CMV infection or alpha-1 antitrypsin deficiency. Therefore, the diagnosis of neonatal giant cell hepatitis was made. A choleric, a special formula with medium-chain triglycerides and fat-soluble vitamins were begun for treatment. Now, the patient is 8 months old, and blood levels of indirect bilirubin, direct bilirubin and AST are significantly lower than the first levels (6 mg/dl, 4.4 mg/dl and 380 IU/L, respectively). **Conclusion:** Complete recovery of idiopathic neonatal hepatitis is about 75% of sporadic cases, and less than 25% of familial cases. If cholestasis couldn't resolve by 6-12 months, it usually results in progressive liver disease and cirrhosis. We reviewed and discussed idiopathic neonatal hepatitis for this case.

Key words: Idiopathic neonatal hepatitis, cholestasis, giant cell, hyperbilirubinemia

Genel Tıp Derg 2003;13(4):175-178

\*Bu yazı 14-18.05.2001 tarihlerinde yapılan XXXVII. Türk Pediatri Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr. Kaan Demirören, Cumhuriyet mah 11.cad  
Gülbağçe Ap 5/9 Elazığ.

E-posta: kaandem@hotmail.com.

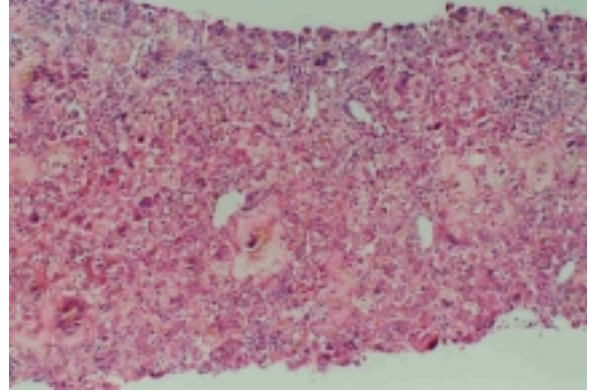
Uzamış neonatal kolestatik intrahepatik veya ekstrahepatik nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Neonatal intrahepatik kolestatik bir çok spesifik sebebi tanımlanmasına rağmen halen olguların % 50'sinde bir sebep ortaya konamamıştır (1). İdiopatik neonatal (dev hücreli) hepatit olarak adlandırılan bu tipte sporadik ya da ailesel olgular bildirilmiştir (1,2). Bu makalede; nadir görüldüğü için, idiyopatik

neonatal hepatitli bir olgu literatür bilgileri gözden geçirilerek sunulmaktadır.

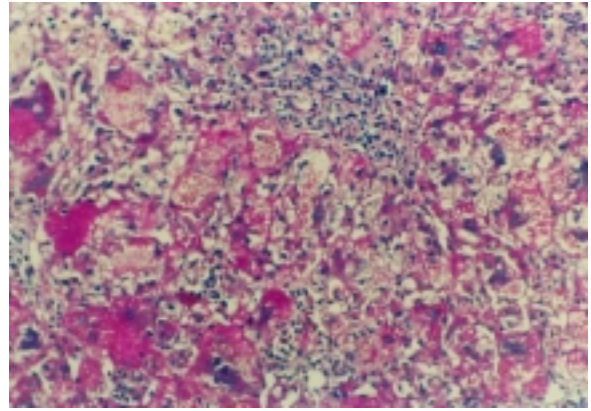
## Olgu sunumu

Zamanında, 3500 gram olarak, normal yolla, problemsiz doğan erkek bebek için iki aylıkken sarılık nedeniyle başvuruldu. Sarılığının doğuştan beri mevcut olduğu, son bir hafta içinde ise artış gösterdiği ve hiç bir tedavi almadığı öğrenildi. Özgeçmiş ile soygeçmişinde önemli bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde skleralar ile cilt ikterik idi. Karaciğer 4, dalak 2 cm kot kavşını geçmiş olarak palpe ediliyordu. Diğer sistemi muayeneleri ile vital bulguları normaldi. Tam idrar tetkikinde bilirubin (+), redükten madde (-), ürobilinojen (-) ve diğer parametreler normal idi. Tam kan sayımında hemoglobin 9.21 g/dl, lökosit sayısı 8780/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 166000/mm<sup>3</sup> olup periferik yayması normal görünümdeydi. Direkt Coombs testi (-), retikülosit sayısı % 0.12, PT 11.1, PTT 35.9 sn bulundu. Kan biyokimyasında indirekt bilirubin 16 mg/dl, direkt bilirubin 8 mg/dl, AST 813 IU/L, ALT 442 IU/L, alkalen fosfataz 671 idi. Ayrıca serum GGT, LDH ve kolesterol düzeyleri hafif derecede yüksek olup total protein ve albümin değerleri normaldi. Gaitası ara ara düzelmekle beraber akolik özellik göstermekteydi. Hepatit A, B, C belirleyicileri, anti-HIV, salmonella ile brucella aglütinasyon testleri, VDRL, TORCH grubu (Toxoplasma, rubella, cytomegalovirus, herpes) antikorları negatif bulundu. Tiroid fonksiyon testleri, alfa-1 antitripsin, kan ve idrar aminoasitleri, alfa-fetoprotein ve ter testi normal bulundu. İdrarda inklüzyon cisimcikleri negatif idi. Batın ultrasonografisinde (USG) karaciğer ile hafif bir dalak büyüklüğü rapor edildi. Hepatobiliyer sistem sintigrafisinde radyoaktif maddenin karaciğerden safra yollarına geçişi izlenmedi. Ancak bu bulgunun esas olarak biliyer atreziyi düşündürmekle beraber neonatal hepatiti ekarte ettirmeyeceği rapor edildi. Kesin tanı için yapılan perkutan karaciğer iğne biyopsisinde akut hepatiti gösterir bulgular, parenkimal fokal nekroz odakları ve yoğun dev hücre görünümü izlendi (Şekil 1 ve 2). Materyalin dev hücreli neonatal hepatit ile uyumlu olduğu, CMV enfeksiyonuna ya da alfa-1 antitripsin eksikliğine dair bir bulgusunun olmadığı rapor edildi. Hastada mevcut bulgularla idiopatik neonatal dev hücreli hepatit düşünüldü. Bunun üzerine hastaya tedavi için

özel formüllü mama, koleretik ve yağda eriyen vitaminler (vitamin A, D, E ve K) başlandı. Hastamız halen 8 aylık olup indirekt bilirubini 8.6 mg/dl, direkt bilirubini 4.4 mg/dl, AST'si 380 IU/L, ALT'si 495 IU/L olarak takip edilmektedir. Genel durumu iyi olan hastanın büyüme ve gelişmesi de normal şekilde seyretmektedir. Hastanın doppler USG ve kontrol karaciğer biyopsisi ile takibi planlandı.



Şekil 1. Duktal proliferasyon bulunmayan hepatik dokuda yapısal bozulma, iltihabi infiltrasyon, dev hücre gelişimi. H-E, X25.



Şekil 2. Lobuler dejenerasyon ve yapısal bozulma ile sınırsız dev hücre gelişimi. Safra duktus proliferasyonu bulunmayan portal mesafelerde ve lobulde iltihabi infiltrasyon, bir miktar safra stazi. H-E, X50.

## Tartışma

İdiopatik neonatal dev hücreli hepatit; kolestatik sarılığın nedeni bilinmeyen bir tipi olup karaciğer biyopsi materyalindeki tipik bulgularla kendini gösterir. Neonatal intrahepatik kolestazların % 50'sini oluşturur (1). Kolestazın derecesi değişkendir ve % 10 olguda ekstrahepatik nedenlerden ayrımı

yapılamayabilir. Karaciğer biyopsisi genellikle 6-8 haftadan sonra tanısaldır ve 4 haftadan önce yapılırsa yanlış tanıları yol açabilir (1).

Beslenme bozukluğu, kusma, gelişme geriliği, parsiyel veya intermitan akolik gayta intrahepatik kolestazın tipik klinik bulgularıdır. Ayrıca intrauterin büyüme geriliği ve prematürite de eşlik edebilmektedir (1,2). Hastaların çoğunluğu olgumuzda olduğu gibi erkektir. Hepatomegali ve % 50 oranında splenomegali, hastamızda olduğu gibi, beklenen klinik bulgularıdır (2). İdiopatik neonatal hepatit tanısını koymadan önce safra yollarının bütünlüğü gösterilerek cerrahi bir durum olup olmadığı ekarte edilmelidir. Bu amaçla sintigrafik yöntemler ile USG yardımcı olacaktır (1). Safra yollarının bütünlüğü gösterilememişse ve tipik karaciğer biyopsisi bulguları yoksa laparotomi ve intraoperatif kolanjiografi yapılmalıdır (1). Olgumuzda sintigrafik olarak safra yollarının bütünlüğü gösterilememişse de; neonatal hepatitin diğer olası nedenlerinin ekarte edilmesi, USG'de intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarına ait bir patolojinin görülmemesi ve tipik karaciğer biyopsi bulgularının varlığı nedeniyle laparotomi ve kolanjiografi yapılması düşünülmemiştir.

İntrahepatik kolestazın diğer nedenleri arasında enfeksiyonlar önemli bir yer tutmaktadır. TORCH grubu enfeksiyonları, hepatit B virüsü, E.coli, B grubu streptokoklar ve üriner sistem enfeksiyonları uzamış kolestaza yol açabilirler (1,2). Olgumuzda TORCH grubu enfeksiyonlar ve hepatit virüsleri için yapılan tetkikler normaldi. Neonatal hepatite sıklıkla sebep olabilen cytomegalovirus (CMV) (3,4) için antikor testi ile birlikte idrarda ve biyopsi materyalinde inklüzyon cisimciklerine de rastlanmadı. Bakteriyel bir enfeksiyonu düşündürecek fizik muayene ya da laboratuvar bulgusu yoktu. İdrar tetkiki de enfeksiyonla uyumlu değildi ve karaciğer enzimleri ile bilirubin düzeyleri bir üriner sistem enfeksiyonunda olabileceğinden çok daha yüksekti.

Neonatal hepatite benzer tablolara yol açabilecek galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı, herediter tirozinemi gibi spesifik enzim yetersizliklerine ait (1,2) mental durum, göz bulguları, heredite hikayesi, kan glikoz seviyesi, idrarda redüktan madde varlığı gibi deliller hastamızda yoktu ve kan-idrar aminoasitleri de normaldi.

Kistik fibrozisde safra kanalı tıkanıklığına bağlı fokal bilier siroz gelişebilir. Karaciğerde yağlanma ve fibrozis kolestaza eşlik edebilir (1,2). Olgumuzda ter testi de normal olunca kistik fibrozis düşünülmedi. Alfa-1 antitripsin eksikliği ilk 3 ayda klinik verir ve 1-3 yaşlarda portal hipertansiyon ve sirozla sonuçlanır. Protein elektroforezinde alfa-1 bandı yoktur (1,2). Olgumuzda kan alfa-1 antitripsin düzeyi normal bulunmuştur. Alfa-1 antitripsin eksikliği histolojik olarak idiyopatik tipte olduğu gibi; dev hücreli hepatit görünümü verebilmesine rağmen, hastamızda diastazlı ve diastazsız PAS boyamaları ile karaciğer biyopsi materyalinde inklüzyonlara (2) rastlanmamış olması da bundan uzaklaştırmıştır.

İdiopatik neonatal hepatit ile Byler hastalığı benzer klinik ve biyopsi bulguları verir (1,2). Ancak Byler hastalığında aile hikayesi mevcuttur. Hastamızda aile hikayesi olmadığı için Byler düşünülmedi. Alagille sendromunda da ailevi özellik olup tipik yüz görünümü, kalp, kemik, göz anomalileri mevcuttur ve biyopside interlobuler safra kanallarında azalma görülmesi ile tanısı konur (1,2).

Hipoksik iskemik ensefalopati de benzer bir klinik tabloya yol açabilmekle beraber (5) olgumuzda buna dair bir klinik ve anamnez bilgisi yoktu. Neonatal lupus eritematozusta da dev hücreli hepatit görülebilir (6,7). Ancak beraberinde trombositopeni, ciltte döküntü ya da konjenital kalp blokları genellikle mevcuttur. Olgumuzda bu bulgular mevcut değildi.

Tedavide koleretikler, orta zincirli trigliseridlerden oluşan özel formüller ve yağda çözünen vitaminlerin suya karıştırılabilen formları kullanılır. Anlamli kolestaz yani direkt bilirubin 1 mg/dl'nin üzerinde olduğu sürece bu tedaviye devam edilmelidir (1).

Hastaların % 75'i önemli bir hepatik fibroz gelişmeden düzelir. Ancak ailede neonatal hepatit hikayesi mevcutsa düzelmeye oranı % 25'lerden daha az olmaktadır (8).

Uzun dönemde prognoz kolestazın süresi ile ilgilidir. Kolestaz 6-12 ay gibi bir sürede çözülmezse genellikle progresif karaciğer hastalığı ve siroz ile sonuçlanır. Neticede bilirubin değerleri yükselir, asit görülür ve karaciğer yetmezliğine girilir (1). Bunun yanısıra idiyopatik neonatal hepatit tanısı alıp seri biyopsilerle takip edilen bir olguda iki yıl sonra hepatoselüler karsinoma geliştiği de bildirilmiştir (9).

Hepatik dekompensasyon ortaya çıktığında karaciğer transplantasyonu yararlı olacaktır.

Sonuç olarak; yenidoğanın karaciğerindeki gelişimsel farklılık kolestaza yatkınlık oluşturmaktadır. Bu nedenle de büyük çocuklarda ve erişkinlerde kolestaza yol açmayacak bir çok sebep yenidoğanda önemli bir sorun oluşturabilmektedir. Bu da kolestazın etiyolojik açıdan ayırımını yapmayı güçleştirmektedir (10). Ailesel olmayan idiopatik neonatal hepatitli olgularda yapılan bir çalışmada (11) histolojik olarak sınıflandırılan olgularda klinik bulguların farklı oluşu sebebiyle alta yatan etiyolojinin heterojenite gösterdiği ileri sürülmüştür. Ayrıca yapılan otopsi çalışmalarında intrauterin ya da akkiz bir enfeksiyonun kanıtı olabilecek bulgulara rastlanmıştır (12). Tüm bunlar da göstermektedir ki, idiopatik neonatal hepatite; keşfedilmeyi bekleyen bir veya birden çok metabolik ya da enfeksiyöz sebepler yol açmakta olmalıdır.

#### **Teşekkür**

Yazarlar patolojik değerlendirme için Sayın Prof.Dr.Özden Tulunay'a teşekkür ederler.

#### **Kaynaklar**

1. Sokol RJ, Narkewicz MR. Liver & Pancreas. In: Hay WW, Hayward AR, Levin MJ, Sondheimer JM, editors. Current Pediatric Diagnosis & Treatment. 15th edition. New York: McGraw-Hill, 2001:569-608.

2. Sökücü S. Karaciğer ve safra yolları hastalıkları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri, 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:820-62.
3. Chang MH, Hsu HC, Lee CY, Wang TR, Kao CL. Neonatal hepatitis: A follow-up study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1987;6:203-7.
4. Lai MW, Chang MH, Lee CY, Hsu HC, Kau CL. Cytomegalovirus-associated neonatal hepatitis. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi 1992;33:264-72.
5. Vajro P, Amelio A, Stagni A, Paludetto R, Genovese E, Giuffrè M, DeCurtis M. Cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. Acta Paediatr 1997;86:895-8.
6. Evans N, Gaskin K. Liver disease in association with neonatal lupus erythematosus. J Paediatr Child Health 1993;29:478-80.
7. Laxer RM, Roberts EA, Gross KR, Britton JR, Cutz E, Dimmick J, et al. Liver disease in neonatal lupus erythematosus. J Pediatr 1990;116:238-42.
8. Kneepkens CM, Douwes AC. Idiopathic neonatal hepatitis. Tijdschr Kindergeneesk 1993;61:141-6.
9. Moore L, Bourne AJ, Moore DJ, Preston H, Byard RW. Hepatocellular carcinoma following neonatal hepatitis. Pediatr Pathol Lab Med 1997;17:601-10.
10. Emerick KM, Whittington PF. Molecular basis of neonatal cholestasis. Pediatr Clin North Am 2002;49:221-35.
11. Nishinomiya F, Abukawa D, Takada G, Tazawa Y. Relationships between clinical and histological profiles of non-familial idiopathic neonatal hepatitis. Acta Paediatr Jpn 1996;38:242-7.
12. Shet TM, Kandalkar BM, Vora IM. Neonatal hepatitis: An autopsy study of 14 cases. Indian J Pathol Microbiol 1998;41:77-84.