

Olgu Sunumu

Erken Dönemde Kolestaz Bulgusu ile Gelen Kistik Fibrozis Olgusu

Derya ALTAY¹, Tanju ÖZKAN², Taner ÖZGÜR²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi, Elazığ, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi, Bursa, Türkiye

ÖZET

Kistik fibrozis, beyaz ırkta yaşam süresini kısaltan kalıtsal hastalıklar arasında en sık görülenidir. Pankreatik ekzokrin bez fonksiyonu, solunumsal fonksiyon ve birçok organı etkileyen bir hastalıktır. Bu hastalık, transmembran ileti düzenleyici (CFTR) genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Kistik fibrozis infantil dönemde kolestazın nadir bir sebebidir. Bu yazıda neonatal kolestazi olan şiddetli anemi, direkt hiperbilirubinemi, hypoalbuminemi gelişmiş olan ve kistik fibrozis tanısı konan bir infant sunulmuştur. Kolaylıkla yanlış tanı alabilen bu durum, kistik fibroziste oldukça nadirdir. Erken tanı ve uygun tedavi, hastalığın komplikasyonlarını önleyebilir.

Anahtar sözcükler: Kistik fibrozis, kolestaz

ABSTRACT

A Case of Cystic Fibrosis with Cholestasis in the Early Period of Life

Cystic fibrosis is the most common life shortening disease among inherited diseases in Caucasians. It is a disease that affects pancreatic exocrine gland function, respiratory function and numerous organs. This disorder is caused by mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. Cystic fibrosis is the rare cause of cholestasis in infantile period. In this report we describe an infant with cholestasis, developed severe anemia, direct hyperbilirubinemia, hypoalbuminemia diagnosed as cystic fibrosis. This condition is quite rare in cystic fibrosis, which could be misdiagnosed easily. Early diagnosis and appropriate treatment could prevent further complications of the disease.

Key words: Cystic fibrosis, cholestasis

Kistik fibrozis, çocuklarda ve erişkinlerde görülen kalıtsal multisistemik bir hastalıktır. Başlıca özellikleri solunum yollarının obstruksiyonu ve enfeksiyonu ile sindirim bozuklukları ve onun sonuçlarıdır. Beyaz ırkta en sık görülen yaşam kısıtlayıcı otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıktır. Baskın olan patogenetik özellik epitelize yüzeylerin disfonksiyonudur ve başvuru bulgularının ve komplikasyonlarının yaygın, değişken ve bazen karışık yelpazede olmasından sorumludur (1).

Kistik fibrozis 7. kromozomda kistik fibrozis transmembran ileti düzenleyici (CFTR) proteini kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu gelişen bir hastalık olup bu gende 1500'den fazla mutasyon bildirilmiştir. CFTR epitel membranlarda klor kanalı olarak fonksiyon görmesi ile birlikte diğer apikal membranlarda iletkenliği sağlayan yolakları da düzenlemektedir. Kistik fibrozisli hastaların ter kanallarında klor reabsorpsiyonu bozulmuştur. Hem respiratuvar hem de pankreatik kanal epitelinde transport defekti vardır. Hastalarda artmış sodyum absorpsiyonu ve azalmış klor permeabilitesi sonucu hücre zarında negatif bazal potansiyel fark artmıştır. CFTR proteini eksikliğinde elektrolit transportundaki bu değişiklikler bozulmuş sıvı sekresyonunu, rölatif

dehidrasyonu ve solunum sekresyonlarındaki artmış viskoziteye neden olmaktadır (2). Kistik fibrozis CFTR ekspresyonu olan tüm sekretuar hücreler, sinüsler,

akciğer, karaciğer ve üreme organlarında patolojik değişikliklere yol açar. Kistik fibrozisli hastaların başlangıç bulgularının %80'den fazlasında respiratuvar ve pankreatik hastalıklar varken, sadece üçte bir oranında karaciğer tutulumu olduğu bilinmektedir (3). Kistik fibrozis, infantil dönemde kolestazın nadir bir sebebidir (4). Bu yazıda neonatal kolestazi olan ve yapılan tetkikler sonrasında kistik fibrozis tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Kırk beş günlük erkek bebek solukluk ve sarılık sebebiyle hastaneye yatırılarak tetkik edildi. Özgeçmişinden 37 yaşındaki annenin 6. gebeliğinden 2. yaşıyan olarak miadından 15 gün önce sezaryenle 2600 g ağırlığında doğduğu, 5 günlük iken total bilirubini 17 mg/dl olması nedeniyle 2 gün süreyle fototerapi aldığı ve bilirubininin 6.9 mg/dl'ye gerilediği öğrenildi. Bebeğin 20 günlük iken önce ağız kenarında başlayan kızarıklığın kurutlu lezyonlara dönüştüğü benzer lezyonların genital bölgesinde de ortaya çıktığı

¹Yazışma Adresi: Derya ALTAY Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Elazığ, Türkiye

Tel: 0424 233 35 55

Geliş Tarihi/Received: 26.10.2015

e-mail: dr.deryaaltay@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 24.11.2015

tanımlandı. Soy geçmişinden anne ile baba arasında akrabalık olmadığı, annenin üç abortusu ve bir ölü doğumunun sebebinin araştırıldığı ancak bir patoloji bulunmadığı öğrenildi. Hastanın yatışında fizik muayenesinde ağırlık: 3010 g (<3p), boy: 51 cm (<3p), baş çevresi: 36 cm (<3p), ateş: 36.5 °C, nabız: 146/dk, tansiyon arteriyel: 80/40 mmHg, solunum sayısı: 60/dk, genel durumu ve aktivitesi kötü, ciltte perioral ve genital bölgede hiperemik kurutlu lezyonları mevcut olup solukluk ve sarılığı vardı. Takipneik olan hastanın burun kanadı solunumu vardı, göğüs muayenesinde sağ akciğerde solunum sesleri daha az alınıyordu. Kalp ritmik, mezokardiak odakta 2/6° sistolik üfürüm duyuldu. Karın muayenesinde karaciğer kot altı 3 cm palpabl, dalak nonpalpabl idi. Bilateral pretibial gode bırakan 2+ ödem vardı, nörolojik muayenesi doğaldı.

Anemi ve hiperbilirubinemi etyolojisine yönelik yapılan tetkiklerinde hemogramında Hb: 5.2 g/dl, Htc: %15.3, MCV: 88.7 fl, BK: 14300/mm³, Plt: 216000/mm³, retikülosit: %3.3, direkt coombs: negatif, periferik yaymasında hemoliz bulgusu yok, beyaz kürelerde hipersegmentasyon vardı; biyokimyasında glukoz: 93 mg/dl, üre: 10 mg/dl, kreatinin: 0.4 mg/dl, ürik asit: 2.8 mg/dl, albumin: 1.6 g/dl, total bilirubin: 11 mg/dl, direkt bilirubin: 8 mg/dl, AST: 158 U/l, ALT: 51 U/l, LDH: 335 U/l, ALP: 278 U/l, GGT: 141 U/l, Na: 135 mEq/l, K: 5.1 mEq/l, Cl: 104 mEq/l, Ca: 8.6 mg/dl, P: 5.1 mg/dl, amonyak: 26 µg/dl, kan gazı normal, TORCH serolojisi negatif, immünglobulin düzeyleri, α1-antitripsin düzeyi, otoantikoları, tiroid fonksiyon testleri normal idi. Anemisine yönelik bakılan serum demiri: 37 mg/dl (düşük), demir bağlama kapasitesi: 211 µg/dl (düşük), ferritin düzeyi normal (sepsis nedeniyle relatif olarak normal) ve vitamin B₁₂ düzeyi 83 pg/ml (< 179) idi. Demir eksikliği ve vitamin B₁₂ eksikliğinin neden olduğu mikst anemi tablosu düşünüldü. Yüksek GGT, AST ile birlikte serum safra asitleri 152 µmol/l (normal: <15 µmol/l), normalin üzerinde saptandı. Kan aminoasitlerinde esansiyel aminoasitler normalin altında idi. Hastanın anemisi eritrosit süpsansiyonu, hipoalbuminemisi albumin ile desteklendi. Sepsise yönelik olarak sefotaksim ve amikasin antibiyoterapisi başlandı. İdrarda redüktan madde incelemesinde galaktoz görülmesi ve şeker kromatografisinde galaktoz varlığı nedeniyle galaktozemi ön tanısıyla laktoz içermeyen formula başlandı ve anne sütü kesildi. Göz muayenesinde katarakt saptanmadı. Serum galaktoz-1 fosfat üridil transferaz düzeyi normal bulundu ve galaktozemi dışlandı. Tekrarlanan dışkıda sindirim tetkiklerinde yağ sindirimi hafif bozuk ve nişasta sindirimi normal olarak saptandı. Hastanın açılıp kapanan akolik dışkısı olduğu görüldü ve safra yollarının değerlendirilmesi için açlık ve tokluk sırasında ultrasonografi ile görüntüleme yapıldı. Safra kesesinin kontrakte, intrahepatik safra yolları doğal olarak değerlendirildi. Direkt hiperbilirubinemi, akolik dışkılama, transaminaz yüksekliği nedeniyle düşünülen biliyer atreziyi ekarte etmek amacıyla intraoperatif kolanjiografi yapıldı, safra

kesesi ve safra yollarının normal olduğu görüldü. Karaciğer biyopsisinde mikroveziküler yağlanmanın eşlik ettiği dev hücre formasyonları ve hafif portal fibrozis, hepatositlerde, kanaliküllerde ve bazı safra duktuslarının lümeninde safra birikimi tespit edildi. Metabolik hastalık açısından tarama negatifti. Sepsis tedavisi sonrası ekarte edildikten sonra bu tabloya kistik fibrozisin neden olabileceği düşünüldü ve araştırılmaya başlandı. Ter testi 121 mEq/l (normal: <40 mEq/l) olarak kistik fibrozis lehine olduğu saptandı. Fekal elastaz düzeyi düşük olan ve büyüme geriliği, açık renkli, yağlı dışkılama, akciğer enfeksiyonu, sepsis gibi kistik fibrozis kliniğini düşündüren bulgulara sahip hastada kistik fibrozis gen mutasyonu çalışmasında heterozigot F508 delesyonu saptandı. Pankreatik enzim, multivitamin ve ursodeoksikolik asit desteğine başlandı ve enzim replasman tedavisiyle olgunun anemisi ve hipoalbuminemisi düzelmeye başladı. Sağ akciğerinde ateletazi olan hastanın tedavisine nebül dornaz alfa (insan deoksiribonükleazı) eklendi. Kliniği düzelen olgu poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Kistik fibrozis, epitelyal elektrolit transport anormallığı, terde klor konsantrasyonu artışı, pankreatik yetmezlik ve kronik akciğer hastalığı ile karakterize genetik bir bozukluktur. Beyaz ırkta 2400-3500 canlı doğumda bir görülen en sık fatal genetik hastalıktır (5).

Kistik fibrozisli hastaların üçte birinde hepatobiliyer hastalık görülmektedir. Fizik muayenede bulgu olmayabilir veya sadece hepatomegali olabilir, bu da pulmoner havalanma artışı varlığında kolaylıkla gözden kaçabilir (6).

Olgumuzdaki büyüme geriliği, direkt hiperbilirubinemi, hepatomegali, idrarda ve şeker kromatografisinde galaktoz görülmesi başlangıçta galaktozemi tanısını düşündürdü. Kistik fibrozisli pekçok hastada açıklanamayan disakkaridüri olduğu bilinmektedir, safra asitleri, bakteriler, mukus ve membran yapısındaki değişiklikler, renal ekskresyon, tight junction düzeylerindeki defekt gibi pekçok faktör kistik fibrozisteki permeabilite sorununda rol oynayabilmektedir (7). Olgumuzun göz muayenesinde katarakt olmaması ve galaktoz 1 fosfat üridil transferaz düzeyinin normal sınırlarda olmasıyla galaktozemi dışlandı.

Olgumuzda 20 günlükken başlayan dermatit, kistik fibroziste esansiyel aminoasitlerdeki azalma ile ilişkilendirilmiştir ve tedavi ile düzelmeye gözlenmiştir. Literatürde, bizim olgumuzdaki gibi malabsorbsiyona bağlı olarak periorifisyal dermatit ile prezente olan ve nutrisyonel destekle düzelen kistik fibrozis bildirilmiştir (8).

Kistik fibroziste oluşan anemi hakkında az şey bilinmektedir, bir çalışmada aneminin zayıf akciğer fonksiyonları ve vitamin eksikliği ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (9). Olgumuzun başvuru bulguları arasında

yer alan solukluğun nedeni olan şiddetli anemi etyolojisinde demir eksikliğinin eşlik ettiği, vitamin B₁₂ eksikliği gösterilmişse de tedavi yanıtı spesifik ve destek tedavilerine kreon eklenmesi ile gözlenebilmiştir. Dolayısıyla aneminin malabsorbsiyonla ilişkisini düşündürmüştür. Kistik fibroziste ince barsaklardaki bakteriyel overgrowth, besinlerin malabsorpsiyonuna yol açarak yağda eriyen vitaminlerin eksikliği, steatore, karaciğer hasarı, vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı olarak makrositik anemi; inflamasyon ve kan kaybına bağlı olarak mikrositer anemi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (10).

Neonatal hepatit, kistik fibroziste nadir bulgulardan biridir. Shapira ve ark. (4) kolestazlı 12 hastanın 5'inde karaciğer biyopsisinde dev hücre formasyonu olduğunu belirtmişlerdir. Olgumuzun karaciğer biyopsisinde mikroveziküler yağlanmanın eşlik ettiği dev hücre formasyonları saptanmıştır. Bu görünüm steatohepatit yapan karaciğer hastalıkları açısından ayırıcı tanı yapmayı gerektirir.

Kistik fibrozisin karaciğer hastalığını değerlendirmede klinik, yardımcı biyokimyasal, patolojik, radyolojik değerlendirmeler önemlidir. Abdominal ultrasonografi, hepatobiliyer sintigrafi, perkutan karaciğer biyopsisi, endoskopik retrograd kolanjiografi ve manyetik rezonans kolanjiografi kolestazı değerlendirmede yardımcı radyolojik yöntemlerdir. Kistik fibroziste safra sekresyon bozukluğundan dolayı akolik dışkı görülebilmekte ve biliyer atrezi ile karışabilmektedir (3). Olgumuzda da akolik dışkı nedeniyle kolanjiografi yapılmış ve safra yollarının normal olduğu görülmüştür, biyopside görülen hepatositlerde, kanaliküllerde ve bazı safra

duktuslarının lümenindeki safra birikimi kistik fibrozis açısından uyarıcı olmuştur.

Kuloğlu ve ark. (11) yaşları 3 gün ile 8 ay arasında değişen kolestazı olan 50 hastayı retrospektif olarak değerlendirmişler ve %2.7'sinde neden olarak kistik fibrozis tanısı aldığını belirlemişlerdir. Neonatal kolestaz dışında KF ilişkili karaciğer hastalığı bulguları arasında hepatomegali, karaciğer enzim düzeylerinde artış, hepatik steatoz, fokal ve multilobüler biliyer siroz ve portal hipertansiyon ile birlikte multilobüler siroz yer alır (6).

Kistik fibroziste farklı coğrafyalarda farklı mutasyonlar gösterilmiş olmasına rağmen en sık saptanan mutasyon delta F508 mutasyonudur ve daha çok solunumsal problemlerin ön planda olmasına neden olur (2). Hastamızda genetik analiz sonucunda heterozigot F508 delesyonu saptandı. Bu mutasyonun olgumuzdaki akciğer hastalığının daha hafif seyirli olmasında katkısı olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca, genetik analiz ile kistli sayıda mutasyon bakılabildiğinden hastamızda gösterilememiş mutasyonların varlığı da söz konusu olabilir.

Hepatobiliyer tutulumun olduğu olgularda genel destek tedavileri ile birlikte ursodeoksikolik asit tedavisinin yararlı olduğu bildirilmiştir. Olgumuzda da bu tedavi ile sarılık düzelmiştir. Hepatobiliyer tutulumun karaciğer sirozuna ilerlemesi durumunda karaciğer transplantasyonu etkin bir tedavi şeklidir (3).

Olgumuz, kistik fibrozisin galaktozemi gibi metabolik hastalıklar ve biliyer atrezi gibi kolestatik hastalıklarla karışabileceğini, bu nedenle tanı için ayrıntılı bir araştırmanın gerekliliğini vurgulamak için sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- 1- Boat TF, Acton JD. Cystic fibrosis. in: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th edition. Philadelphia: Saunders, 2007: 1803-1817.
- 2- Gaskin KJ. Cystic fibrosis. in: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR. Pediatric Gastrointestinal Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management. Fourth edition. United States: Philadelphia 2004: 1606-1623.
- 3- Colombo C, Russo MC, Zazzaron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43: 49-55.
- 4- Shapira R, Hadzic N, Francavilla R, Koukulis G, Price JF, Vergani GM. Retrospective review of cystic fibrosis presenting as infantile liver disease. Arch Dis Child 1999; 81: 125-128.
- 5- Feranchak AP. Cystic fibrosis liver disease. in: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver Disease in Children. Third edition. New York: Cambridge University Press, 2007: 572-594.
- 6- Atlas AB, Rosh JR. Cystic fibrosis and congenital anomalies of the exocrine pancreas. in: Wyllie R, Hyams JS. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/ Diagnosis/ Management. Third edition. Netherlands: Saunders, 2006: 1023-1033.
- 7- Leclercq-Foucort J, Forget PP, Van Cutsem JL. Lactulose-rhamnose intestinal permeability in children with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1987; 6: 66-70.
- 8- Schmidt CP, Tunnessen W. Cystic fibrosis presenting with periorificial dermatitis. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 896-897.
- 9- Drygalski A, Biller J. Anemia in cystic fibrosis: incidence, mechanisms, and association with pulmonary function and vitamin deficiency. Nutr Clin Pract 2008; 23: 557-563.
- 10- Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. J Cyst Fibros 2011; 10: 29-36.
- 11- Kuloğlu Z, Ödek Ç, Kırsaçlıoğlu CD, Kansu A, Erden E, Girgin N. Yenidoğan kolestazı olan 50 vakanın değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 140-146.