



## Nadir Görülen Uzamış Yenidoğan Sarılığı Öyküsü

### A Rare Case of Prolonged Neonatal Jaundice

● Meltem Gümüş<sup>1</sup>, ● Halil Haldun Emiroğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Konya

#### ÖZ

Sarılık yenidoğan bebeklerde sık görülen bulgulardan biridir. Normal fizyolojik bir durum olarak kabul edilir ve genellikle selim, geçici bir durumdur. Serum bilirubin düzeyi yaklaşık 6 mg/dl'nin üzerinde ise gözle görülebilir hale gelmektedir. Term bir bebekte 14 günden sonra devam eden hiperbilirubinemi, uzamış yenidoğan sarılığı olarak tanımlanmaktadır. Patolojik sarılık, gebelik haftası 35 ve üzerindeki bebeklerde serum total bilirubin değerinin bilirubin normogramında % 95 persentil ve üzerinde olması ile tanımlanır.

Bebeklerin çoğunluğu benign ankonjuge hiperbilirubinemiye sahiptir. Ancak bu hastaların küçük bir grubunda morbidite ve/veya mortalite ile sonuçlanabilen konjuge hiperbilirubinemi ve karaciğer hastalığı vardır. Konjuge hiperbilirubinemi her zaman patolojiktir.

Bu yazıda, uzamış neonatal sarılık yaklaşımı gözden geçirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sarılık, karaciğer hastalıkları, yenidoğan

#### ABSTRACT

Jaundice is one of the most common problems in the newborn. It is generally accepted as a physiologic condition and most cases are benign and transient. Serum bilirubin level is above 6 mg/dl in newborns, jaundice is visible. Hyperbilirubinemia, which continues after a period of 14 days in a term neonate, is defined as prolonged neonatal jaundiced. Pathologic jaundice is defined as a bilirubin level above the 95 th percentile in infants larger than 35 gestational weeks.

The vast majority of affected infants have a benign unconjugated hyperbilirubinemia. But in a small portion of this patients have conjugated hyperbilirubinemia and liver disease, which may cause morbidity and/or mortality. Conjugated hyperbilirubinemia in the newborn period is always pathologic.

This present paper reviews the approach to the prolonged neonatal jaundiced.

**Keywords:** Jaundice, infant, liver diseases

#### OLGU

Miadında (40 haftalık, 3400 gram) doğum öykülü 117 günlük erkek bebek sarılık nedeni ile getirildi. Yenidoğan döneminde şikâyeti olmayan hasta, birinci ayından itibaren sarılığının artması nedeniyle başka bir merkezde takibe alınmış ve takibinde sarılık değerlerinde artış ile birlikte gaita renginde açılma olması nedeni ile istenen total bilirubin 6,99 mg/dL, direkt bilirubin 3,63 mg/dL, AST 728 U/L ve ALT 487 U/L saptanarak çocuk gastroenterolojisi polikliniğimize yönlendirilmiş. Anne sütü ile beslenen, doğumdan kısa süre sonra sarılığının başladığı ve halen devam ettiği belirtilen bebeğin soy

geçmişinde ebeveyni aynı köyden olup ailelerinde bilinen herhangi bir kalıtsal hastalık öyküsü yoktu.

#### Hastanın öyküsü dikkate alındığında sarılık, uzamış sarılık mıdır?

Sarılık, doğum sonrası term bebeklerde 2 haftalıktan ve preterm bebeklerde ise 3 haftalıktan sonra da devam ederse uzamış sarılık kabul edilir (1). Term doğum öyküsü olan hastamız 117 günlük iken başvurmıştı (Uzamış sarılık).

**Corresponding Author:** Meltem Gümüş

**Address:** Akademi Mah, Celal Bayar Cd. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Alaaddin Keykubat Yerleşkesi, No:313, 42250 Selçuklu/ Konya

**E-mail:** meltemdorum@gmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 03.03.2020

**Kabul Tarihi/Accepted:** 10.06.2020



**Hastanın başvuru sırasında rutin istenen laboratuvar sonuçları nasıldı?**

Hemoglobin 13.3 g/dL, hematokrit %38,2, lökosit 10800/mL, trombosit 268.000/mL, ALT 487 U/L, AST 728 U/L, GGT 26 U/L, alkalen fosfataz 2136 U/L, CK 65 U/L, LDH 572 U/L, total bilirubin 6,99 mg/dL, direkt bilirubin 3,63 mg/dL, indirekt bilirubin 3,36 mg/dL, total protein 5,9 g/dL, albümin 3 g/dL, üre 12 mg/dL, kreatinin 0,1 mg/dL, ürik asit 3,8 mg/dL, glikoz 90 mg/dL, sodyum 135 mEq/L, potasyum 4,29 mEq/L.

**Sarılığın niteliği nedir?**

Serum direkt bilirubin/Serum total bilirubin düzeyi (3,63/6,99) = %51 %20' nin üstü konjuge hiperbilirubinemidir (Kolestaz) (1).

**Yenidoğan-sütçocuğu dönemindeki bebeklerde kolestat etiyolojisinde hangi nedenler düşünölmelidir? (1-2)**

1. Neonatal hepatit (idiyopatik, sitomegalovirüs, herpes, hepatit B, HIV, parvovirus B19, bakteriyel sepsis, idrar yolu enfeksiyonu)
2. Safra yolu tıkanıklıkları (ekstrahepatik biliyer atrezi, koledok kisti, neonatal sklerozan kolanjit)
3. Metabolik (alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibroz, galaktozemi, tirozinemi, mitokondrial hastalıklar, safra asit sentez kusurları)
4. Genetik bozukluklar (trisomi 18, 21, cat-eye sendromu)
5. Endokrin (hipopitüitarizm, hipotiroidizm)
6. Safra kanal azlığı (Alagille sendromu, nonsendromik safra kanal azlığı)
7. Kolestatik sendromlar (ilerleyici ailesel intrahepatik kolestat tip 1,2,3)

**Yukarıdaki hastalıkları kolestat etiyolojisinde düşöndüğümüzde hasta neonatal hepatit olabilir mi?**

Hastanın CMV Ig M değeri pozitif olması nedeni ile olası CMV Hepatiti düşöndü. Ancak moleküler incelemede CMV DNA 411 kopya/mL bulunması üzerine tablonun CMV Hepatiti olmasından uzaklaşdı. Diğer Hepatotropik ve non-hepatotropik virüs serolojileri negatifti, bakteriyel sepsis veya idrar yolu enfeksiyonu yoktu. Kolestat olmasına rağmen serum GGT düzeyi normal sınırlarda olduğundan idiyopatik neonatal hepatit olamaz (Neonatal hepatit dışlanmıştır) (3).

**Safra yolu tıkanıklığı ile ilişkili bir kolestat olabilir mi?**

Dışkı akolik değildi. Serum GGT düzeyi, ultrasonografi ve MRCP incelemeleri normal sınırlardadır (Koledok kisti, neonatal sklerozan kolanjit veya ekstrahepatik biliyer atrezi dışlanmıştır) (4).

**Metabolik hastalık olabilir mi?**

Göz dibi incelemesinde doğumsal metabolik hastalığı düşöndüren herhangi bir bulgu yoktur.

Göz ön kamara muayenesinde katarakt yoktur. Serum GGT düzeyi normal sınırlardadır. İdrarda indirgen şekerin pozitif bulunarak başlanılan ve idrar örneğinde ince tabaka şeker kromatografisinde galaktoz pozitif saptanması üzerine 2 hafta boyunca devam edilen laktozsuz diyet tedavisine yanıt alınamamıştır. Galaktoz 1 fosfat üridil transferaz enzim aktivitesi normal bulunmuştur (Galaktozemi dışlanmıştır) (5).

Serum GGT ve alfa-1 antitripsin düzeyleri normal sınırlardadır (Alfa-1 antitripsin eksikliği değil) (6).

Ter testi yaptırılmayan hastada kistik fibrozis hastalığına dair klinik ve laboratuvar bulguları yoktu. Gaitada steatokrit değeri yüksek olan hastada gönderilen CTFR Gen mutasyonu negatifti (Kistik fibrozis dışlanmıştır) (7).

Alfa fetoprotein düzeyi 11269 U/mL ile yüksek olarak tespit edilen hastada, İdrar süksinil aseton düzeyi negatif olarak sonuçlanmıştır (Tirozinemi dışlanmıştır) (8).

Serum açlık safra asit konsantrasyonu artmış bulunmuştur (Primer veya sekonder safra asit kusuru öncelikli olarak düşönlmemiştir) (1).

**Tablo endokrin nedeni bir kolestaza bağı olabilir mi?**

Serum TSH ve T4 düzeyleri normal sınırlardadır (Hipotiroidi dışlanmıştır).

Serum kortizol düzeyi normal sınırlardadır (Adrenal yetersizlik dışlanmıştır) (1).

**Hastanın karaciğer biyopsisinde hangi histopatolojik bulgular saptandı?**

Doku kesitlerinde karaciğer parankiminde portal alanlarda yer yer parankime doğru ilerleyen bağı doku artışı ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, immunohistokimyasal LMWCK, CK7 ve CK19 boyamalar ile interlobuler safra duktuslarında azalma (15 periportal alanda 4 duktus), hepatositlerde kolestat ve hafif demir birikimi izlendi.

Histopatolojik görünüm ve immunohistokimyasal bulgular "interlobuler safra duktuslarının azlığı" ile uyumlu özellikler göstermektedir (1).

**Hastanın kolestatının nedeni safra kanal azlığı olabilir mi?**

Ekokardiolojik incelemesinde biküspit aorta ve sekundum ASD bulunan hastanın direkt grafisinde vertebrada kelebek kanadı görünümü yoktu, göz muayenesinde posterior embriyotokson saptanmamış ve GGT normal sınırlarda bulunmuştur (Karaciğer biyopsisi histopatolojisi ile birlikte Alagille sendromu veya nonsendromik safra kanal azlığı dışlanmıştır) (9).

**Hastanın tanısında kolestatik sendromlar düşönlmeli mi?**

Hastanın kolestatı olmasına rağmen serum GGT düzeyi normal olduğundan öncelikle ilerleyici ailesel intrahepatik kolestat (PFIC) grubu hastalıklar etiyolojide düşönlmelidir (1).

**PFIC grubu hastalıklardan hangisi olamaz?**

PFIC tip 3, ABCB4 tarafından kodlanan çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein 3 (MDR-3) genindeki bozukluğa bağlı olup yüksek GGT düzeyleri ile diğer 3 alt gruptan ayrılır (PFIC 3 dışlanmıştır) (1,10,11).

**Moleküler genetik inceleme sonucu nedir?**

ABCB11 geni; NM\_003742.4 c.3268c>T (p.(R1090\*)) (p.Arg1090Ter) homozigot mutasyon tespit edilmiştir.

**TANI****İlerleyici Ailesel İntrahepatik Kolestaz (PFIC) Tip 2**

PFIC grubu kolestatik hastalıklar otozomal resesif geçişli olup 3 farklı alt grubu vardır. Tip 1 (Byler hastalığı) ATP8B1 (FIC 1) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve serum GGT düzeyleri düşük veya normaldir. Kolestaza ek olarak pankreatit, ishal, sensorinöral sağırılık ve kısa boy gibi ekstrahepatik bulgular da bulunabilir. Tip 2, ABCB 11 genindeki mutasyona bağlı gelişen kanaliküler safra tuzunun dışarıya atım pompası (BSEP) yetersizliği sonucu gelişir. BSEP proteini hepatosit kanaliküler membranından eksprese edilmekte olup yoğun konsantrasyon farkına karşı ATP bağımlı olarak primer safra asitlerinin safra kanalikülüne ana taşıyıcısıdır. BSEP proteininde meydana gelen mutasyonlar sonucu safra tuzu atılımında ve safra akımında azalma, hepatosit içerisinde safra tuzlarının birikimi ve hepatosit hasarı ortaya çıkmaktadır. Serum GGT düzeyleri düşük veya normal, alfa-fetoprotein ise yüksek bulunur. Hastamızda da GGT normal ve alfa-fetoprotein yüksek idi. Tip 4, 2014 yılında tight junction proteinindeki mutasyonlar sonucu geliştiği saptanan PFIC alt grubudur ve bugüne kadar 12 hastada tanımlanmıştır; serum GGT yine düşük veya normal sınırlardadır. Koagülasyon parametreleri normal olmasına rağmen subdural hematoma veya kronik solunum yolu hastalığı gibi ekstrahepatik bulgular eşlik edebilir (1).

Karaciğer histopatolojik incelemesinde PFIC tip 2'de karaciğerin yapısı tip 1'e göre daha çok bozulmuş olup inflamasyon ile birlikte lobüller ve portal fibrozis daha belirgindir. Hepatosellüler nekroz ve dev hücre transformasyonu da daha sıktır (10,11). PFIC tip 2, karaciğer naklinden yarar görebilirken, tip 1'de nakil sonrası ekstrahepatik bulgular artabilmektedir.

Hastamız klinik özellikleri (kolestazın yenidoğan döneminde başlayarak persistan seyir göstermesi, ekstrahepatik bulguların eşlik etmeyişi, serum ALT düzeylerinin normalin üst sınırına göre yaklaşık 10 katı kadar artması, çok yüksek alfa-fetoprotein düzeyi, karaciğer yetmezliğinin erken dönemde gelişmesi) ve karaciğer histopatolojisinde saptanan bulguları ile PFIC tip 2 hastalığı ile uyumlu bulunmuştur. PFIC alt gruplarına yönelik moleküler genetik çalışma yapılarak ABCB11 geninde homozigot mutasyon tespit edilmiştir.

Hastamız halen 12 aylık olup karaciğer yetersizliği bulguları mevcuttur. Nakil adayı olarak izlenmektedir.

**ETİK BEYANLAR**

**Aydınlatılmış Onam:** Bu çalışmaya katılan hasta(lar)dan yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

**Açıklama:** Yazı daha önce başka bir dergide yada kongrede yayınlanmamıştır.

**Teşekkür:** Biyokimyasal testler için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalına, Histopatolojik değerlendirme için Patoloji Bilim Dalına, Genetik çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Ana Bilimi Dalı'na teşekkür ederiz.

**KAYNAKLAR**

- Hartley J. The Jaundiced Baby. In: Kelly DA, ed. Diseases of the liver and biliary system in children. 4th ed. Birmingham: John Wiley & Sons Ltd; 2017 p.99-126.
- Moyer V, Freese DK, Whittington, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39: 115-28.
- Suchy FJ. Neonatal Cholestasis. Pediatr Rev 2004; 25: 388-96.
- Aydoğdu S, Özgenç F, Atik T, Ünal F, Tokat Y, Yağcı RV. Biliary atresia in Turkish Children. Pediatr Int 2004; 46: 158-61.
- Demirbas D, Brucker WJ, Berry GT. Inborn Errors of Metabolism with Hepatopathy. Metabolism defects of Galactose, Fructose and Tyrosine. Pediatr Clin North Am 2018; Apr 65: 337-352.
- Patel D, Teckman JH. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Liver Disease. Clin Liver Dis 2018; Nov 22: 643-55. doi: 10.1016/j.cld.2018.06.010. Epub 2018 Aug 22.
- Moyer K, Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. Curr Opin Gastroenterol 2009; May; 25: 272-8.
- Andre N, Foquelaure B, Jubin V, Ovaert C. Successful treatment of severe cardiomyopathy with NTBC in a child with tyrosinemia type I. J Inher Metab Dis 2005; 28: 103-6.
- Meena BL, Khanna R, Bihari C, Rastogi A, Rawat D, Alam S. Bile duct paucity in childhood-spectrum, profile and outcome. Eur L Pediatr 2018 (Aug); 177: 1261-69. doi: 10.1007/s00431-018-3181-3. Epub 2018 Jun 4.
- Evason K, Bove KE, Finegold MJ, et al. Morphologic Findings in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 2 (PFIC2): Correlation With Genetic and Immunohistochemical Studies. Am J Surg Pathol 2011; 35: 687-696.
- Tümgör G. Kolestaz ve Kaşıntı: Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz? J Curr Pediatr 2016; 14: 88-95.