

## OLGU SUNUMU

Ünal Uluca<sup>1</sup>  
Ercan Sivash<sup>2</sup>  
Melih Engin Erkan<sup>3</sup>  
Selim Kervancıoğlu<sup>4</sup>  
Metin Karakök<sup>5</sup>  
İlhan Tan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Diyarbakır

<sup>2</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Yenidoğan BD, Gaziantep

<sup>3</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nükleer Tıp AD, Düzce

<sup>4</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Radyoloji AD, Gaziantep

<sup>5</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Patoloji AD, Gaziantep

### Yazışma Adresi:

Dr. Ünal Uluca  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Diyarbakır  
Tel: 05065023095  
E-mail: uni\_unal@yahoo.com

### Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878  
konuralptipdergi@duzce.edu.tr  
konuralpgeneltip@gmail.com  
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

## Nadir Bir Neonatal Karaciğer Yetmezliği Nedeni: Neonatal Hemokromatozis

### ÖZET

Neonatal hemokromatozis (NH) yenidoğan döneminde ekstrahepatik siderozis ile birliktelik gösteren, nadir görülen ciddi bir karaciğer hastalığıdır. Hepatosellüler yetmezlikle karakterize bu hastalık yaşamın ilk gününden itibaren koagülopati, hipoglisemi, hipoalbuminemi, düşük fibrinojen, trombositopeni, anemi, direkt ve indirekt hiperbilirubinemi ile kendini gösterir. Yazımızda annesi ile arasında Rh uygunsuzluğu bulunan, birinci gün sarılığı farkedilen ve kan değişimi yapılmak üzere sevk edilen, ancak neonatal hemokromatozis tanısı konan bir vakayı sunduk ve konu ile ilgili son gelişmeleri gözden geçirdik.

**Anahtar kelimeler:** Neonatal Hemokromatozis, Sarılık, Rh Uygunsuzluğu

## A Rare Cause of Neonatal Liver Failure: Neonatal Hemochromatosis

### ABSTRACT

Neonatal hemochromatosis (NH) is a severe rare liver disease in neonatal period associated with extrahepatic siderosis. This disease is characterized by hepatocellular insufficiency that presented with jaundice, hypoglycemia, hypoalbuminemia, low fibrinogen levels, thrombocytopenia, anemia, direct and indirect hyperbilirubinemia from the first days of life. Herein we reported a case with Rh incompatibility whose jaundice was noted at the first day of life and referred to our hospital for exchange transfusion, but thereafter diagnosed as NH and reviewed the literature in the view point of the latest developments related to the topic.

**Key words:** Neonatal Hemochromatosis, Jaundice, Rh Incompatibility

## GİRİŞ

Neonatal hemokromatozis (NH), ekstrahepatik siderozis ile birliktelik gösteren nadir görülen neonatal dönemin ciddi karaciğer hastalığıdır (1). Olguların çoğunda intrauterin gelişme geriliği, oligohidroamnios ve prematürite mevcuttur (2,3). Nadiren karşılaşılan ve hepatosellüler yetmezlikle karakterize olan bu hastalık yaşamın ilk gününden itibaren koagülopati, hipoglisemi, hipoalbuminemi, düşük fibrinojen düzeyleri, trombositopeni, anemi, direkt ve indirekt hiperbilirubinemi ile kendini gösterir (4,5). Tıbbi tedavide kullanılan antioksidan ve demir şelatörlerinin ciddi yan etkileri vardır ve etkili bir tedavi sağlamamaktadırlar. Olguların prognozu kötüdür ve sıklıkla karaciğer transplantasyonuna gereksinim duyulur (4). Yazımızda neonatal hemokromatozisli bir olguyu sunduk ve konu ile ilgili olarak literatürde bildirilen güncel gelişmeleri gözden geçirdik.

## OLGU

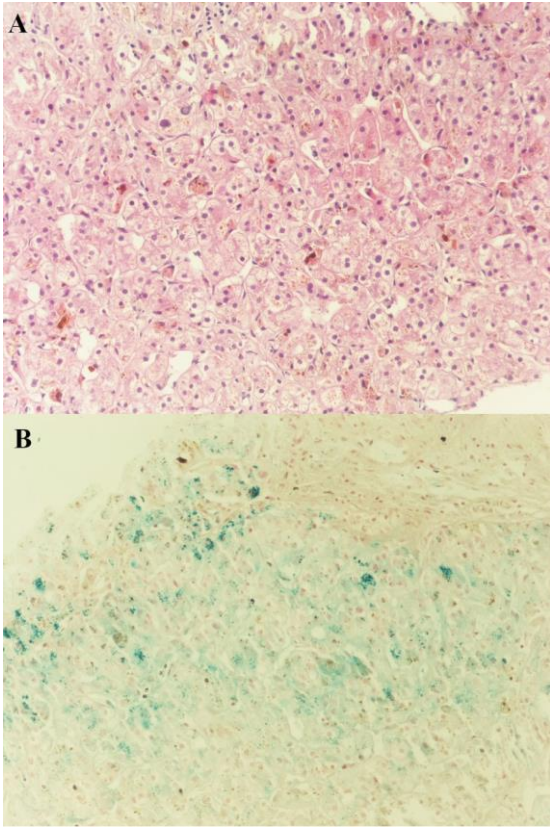
Yirmi beş yaşındaki annenin 5. gebeliğinden 4. canlı doğum olarak 41. gebelik haftasında postmatürite nedeniyle indüksiyon uygulanan, ancak fetal distres gelişmesi üzerine sezaryen sekiyo (C/S) ile doğurtulan olgumuz (1.dk APGAR'ı 8, 5 dk. APGAR'ı 9) 2600 g ağırlığında bir erkek bebek olarak doğmuş. Öyküsünden anne ile bebek arasında Rh uygunsuzluğu olduğu öğrenilen hastanın hayatının ilk gününde sarılığının fark edildiği ve kan değişimi gerekli olabileceği düşünülerek hastanemize sevk edildiği öğrenildi. Aile öyküsünde anne ve babanın birinci derecede akraba oldukları, bir kız kardeşinin ise bir yaşında iken karaciğer ve dalak büyümesi sonrası tanı konmadan öldüğü öğrenildi. Fizik muayenesinde bebeğin cildi ikterikti. Karaciğer yaklaşık 4 cm ve dalak yaklaşık 5 cm olarak ele geliyordu. Ayrıca umbilikal herni ve bilateral hidrosel mevcuttu. Anne kan grubu 0 Rh negatif, bebek kan grubu 0 Rh negatif, direkt Coombs testi negatif C-reaktif protein (CRP) 3,17 mg/dL (0-5) tam kan incelemesinde hemoglobin 18 g/dL, beyaz küre 13300/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 49000/mm<sup>3</sup>, periferik yayma incelemesinde nötrofil %44, toksik granülasyon yok, lenfosit %40, bant %12, immatür/matür nötrofil oranı %27, trombositler kümeli, normoblast yok, eritrosit morfolojisi normal, parçalanmış eritrosit ve hemoliz bulgusu bulunmamaktaydı. Biyokimyasal incelemede; üre 96 mg/dL (5-15), kreatinin 0.74 mg/dL, albumin 3.2 g/dl, ürik asit 10.2 mg/dl, total bilirubin 15.1 mg/dL, direkt bilirubin 10.9 mg/dL, alanin amino transaminaz 222 U/L, aspartat transaminaz 409 U/L, ferritin 2646 ng/mL, protrombin zamanı 17.2 sn (11-14), INR 1.2, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 28.8 sn, trigliserit 280 mg/dL, alfa fetoprotein >300 mg/dL, tandem mass metabolik taraması normal, transferin saturasyonu %65 olarak saptandı. Trombositopeni, direkt hiperbilirubinemi ve immatür/matür lökosit oranında sola kayma (İ/M: %26) izlenen olguda enfeksiyon olabileceği

düşünüldüğü için 100 mg/kg/gün den ampisilin ve 5 mg/kg/gün dozunda gentamisin başlandı. Lomber ponksiyonda menenjit bulguları olması (BOS'ta glikoz düzeyi 53 mg/dL, protein 81 mg/dL, aynı anda bakılan kan şekeri düzeyi 112 mg/dL, direkt mikroskopik bakıda 10 nötrofil, 6 lenfosit saptandı) nedeniyle ampisilin dozu 200 mg/kg/gün'e yükseltildi. Alınan idrar ve BOS kültürlerinde üreme olmadı. Takiplerinde CRP yükselme eğiliminde olmasından ve kan kültüründe *Enterococcus faecalis* üremesinden dolayı antibiyotik tedavisine ampisilin yerine 50 mg/kg/gün imipenem eklendi. Tedavisinin 15. günü BOS değerleri, kan kültürü ve diğer enfeksiyon parametreleri normal olan bebeğin antibiyotik tedavisi sonlandırıldı. Enfeksiyonunun düzelmesine rağmen direkt hiperbilirubinemi ve karaciğer enzim yüksekliği düzelmeyen hastanın abdominal ultrasonografik incelemesinde hepatosplenomegali dışında özellik saptanmadı, intra ve ekstrahepatik safra yolları normaldi. Hepatobiliyer sintigrafisi normal, ferritin ve alfa fetoprotein düzeyleri yüksek bulunan olgunun yapılan abdominal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde, T2A'lı serilerde, demir birikimi nedeni ile karaciğer parankim yoğunluğunda diffüz olarak azalma izlendi (Resim 1).



**Resim 1.** Abdominal MRG'de T2A'lı koronal kesitte, demir birikimine bağlı karaciğer parankim intensitesinin diffüz olarak azaldığı izlenmektedir.

Patolojik tanı için bukkal mukoza ve tükrük bezinden yapılan biyopsi sonucu negatif geldi. Bunun üzerine yapılan karaciğer biyopsisinde ise grade 1 hepatosellüler siderozis, hepatosellüler ve intrakanaliküler safra pigment birikimi, intrasinüzoidal retiküler lif artışı saptandı. Biyopsi sonuçları neonatal hemokromatozis ile uyumlu olarak rapor edildi (Resim 2). Hasta karaciğer nakli yapabilecek başka bir sağlık merkezine sevk edildi, ancak hastanın takibinde 1.5 aylık iken eksitus olduğu öğrenildi.



**Resim 2.** Grade 1 hepatosellüler siderozis, hepatosellüler ve intrakanaliküler safra pigment birikimi, intrasinüzoidal retiküler lif artışı görülmekte

### TARTIŞMA

Neonatal hemosiderozis, yenidoğan döneminde karaciğer yetmezliği nadiren gözlenen bir durumdur ve sıklıkla mortalitesi yüksektir. Metabolik bozukluklar, viral enfeksiyonlar, perinatal enfeksiyonlar, hipotansiyon, şok, hematolojik bozukluklar, konjenital lösemi ve hemofagositik lenfositosis erken çocukluk döneminde karaciğer yetmezliğine neden olabilir (6,7). Metabolik ve enfeksiyöz nedenlere bağlı karaciğer yetmezliği birkaç hafta da ortaya çıkarken, NH'in-utero dönemde başlar. Prematür bebeklerde bile NH'e bağlı son dönem karaciğer hastalığı izlenebilir (8). Bizim hastamızda hayatın ilk 24 saatinde anne ile Rh uyumsuzluğuna bağlı ortaya çıkan sarılık ve sepsis düşündürülen bulgular mevcuttu. Hastalığın nüksetme özelliği olduğundan alloimmün bir hastalık olabileceği düşünülmüştür. Yüksek doz intravenöz immünglobulin hastalığın şiddetini azaltabilir ve sağ kalımı artırabilir. Ancak nüksleri engellemez (9). Biz hastamızda yüksek doz immünglobulin uygulamadık, çünkü başlangıçta sarılığını açıklayacak Rh uyumsuzluğu ve septik tabloyu açıklayacak menenjit mevcuttu. Tanı daha sonra yapılan karaciğer biyopsisi ve MR görüntüleme ile konduğu için ve kesin tanı aldığı sırada klinik durumunda düzelme olduğu için IVIG verilmemiştir. Neonatal hemokromatozlu çocuk doğuran annelerin takip eden diğer doğumlarında yaklaşık %60-80 oranında tekrar NH'li doğum yapma ihtimalleri vardır (10). Hastalısız çocuk

sahibi olan kadınlarda NH'li doğumdan sonra hastalığın tekrarlama oranı yine yükselmektedir. Ayrıca aynı kadının farklı eşlerden olan çocuklarında da hastalığın tekrarladığı görülmüştür (10). Neonatal hemokromatozlu çocuk sahibi olan kadınların kız kardeşlerinin NH'li çocuk sahibi oldukları rapor edilmemiştir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda NH konjenital ve ailesel bir hastalık olarak kabul edilmekte, ancak herediter geçişli bir hastalık olmadığı bildirilmektedir. Bizim hastamızın anne ve babası birinci dereceden akraba olması ve öyküsünde karaciğer ve dalak büyüklüğü nedeni ile tetkik edilirken tanı konmadan ölmüş olan bir kız kardeşinin bulunması o kardeşinde de NH olduğunu düşündürmektedir.

Siroz hemen hemen tüm olgularda gelişir. Özellikle lobül ve santral ven çevresinde fibrozis dikkati çeker. Rejeneratif nodüller de izlenebilir. Rezidüel veya rejenerasyona uğrayan hepatositlerde dev hücreler, psödoasiner transformasyon ve safra kanaliküllerinde tıkaçlar oluşabilir. Rezidüel hepatositler genellikle kupffer hücrelerinin tersine siderozis gösterir. Siderozis demir boyasıyla boyanarak kontrast verir ve lobüle görünümündedir. Akut ve kronik inflamasyonda dikkat çekici düzeyde olaya eşlik eder (11). Hastamızın hepatosellüler siderozis, hepatosellüler ve intrakanaliküler safra birikimi ve sinüzoidler içinde retiküler lif artışı saptandığı için NH olarak tanı almıştı. Neonatal hemokromatoz hemen hemen her zaman şiddetli fetal karaciğer hasarıyla birliktelik gösterir (1). Ortaya çıkan bulgular genellikle karaciğer ve multiorgan yetmezliği ile ilgilidir. Pankreasta demir birikimi sonucu yenidoğan diyabeti gelişebilmektedir (12). Birçok bebek kültür negatif olsa bile sepsis olarak değerlendirilebilir. Hipoglisemi, koagülopati, hipoalbuminemi, ödem ve/veya assit, oligüri izlenebilir. Sarılık hayatın ilk birkaç günü içerisinde gelişir. Konjuge ve non-konjuge bilirübin birçok vakada yükselir. Total bilirübin ise genellikle 30 mg/dL'yi geçer. Serum aminotransferaz seviyesi karaciğer hasarının büyüklüğü ile ters orantılı olarak düşer. Alfa-fetoprotein ise karakteristik olarak oldukça yüksektir, genellikle 100,000 ile 600,000 ng/mL (normal yenidoğan için <80,000 ng/mL'dir) seviyelerine kadar yükselir (1,10). Yeni doğanda şiddetli karaciğer hastalığı ile ekstrahepatik siderozun izlendiği tek durum NH'dir. Karaciğerde sideroz diğer neonatal karaciğer hastalıklarında da izlenebilir. Burada ekstrahepatik siderozisin izlenmesi asıl tanı koydurucu bulgudur. Karaciğerde demirin boyanmaması tanıyı ekarte ettirmez. Karaciğerde yalnızca hepatositler etkilenir. Ekstrahepatik siderozisin tespiti için bukkal mukozadan biyopsi yapılabilir veya MR ile özellikle pankreas olmak üzere ekstrahepatik sideroz görüntülenebilir. T2 ağırlıklı MRG'da siderozis olan dokularda sinyal intensitesinde azalma izlenebilir (13,14). Bizim olgumuzda

bukkal mukozada demir birikimi gösterilemedi, ancak hem karaciğer MRG bulgusu olarak hem de biyopsi materyalinde demir birikimi gösterildi. Ayrıca hastamızın laboratuvar tetkikleri karaciğer fonksiyon testleri, ferritin ve direkt bilirubin yüksekliği, uzamış protrombin zamanı ve INR ve yüksek alfa-fetoprotein ve transferrin saturasyonu değerleri ile tamamıyla hemosideroz ile uyumlu sonuçlar vermiştir.

Antioksidan ve demir şelasyon tedavisi, ekschange transfüzyon ve intravenöz immünglobulin tedavilerinin başarılı olduğu vaka düzeyinde bildirilse de genel olarak bu tedaviler ile yaşam süresinin uzun olmadığı bildirilmiştir (11,15). Yoğun medikal tedaviye rağmen başarı elde edilemeyen üç haftalık bir olguda karaciğer sol lob segment II ve III nakli ile başarı elde edilmiş ve acil durumlarda bu tarz bir yaklaşımın uygun olacağı ileri sürülmüştür (16). Her iki gözünde ciddi retinal ödemi olan karaciğer yetmezlikli NH'lı bir bebekte karaciğer transplantasyonu sonrası çekilen bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde retinal ödemin düzeldiği gösterilmiştir (17). Bizim

olgumuzda histopatolojik ve görüntüleme yöntemleriyle ekstrahepatik organ tutulumu ispatlanamamasına rağmen, hastalığın klinik prezentasyonu, doku örneklemeğinde hepatik siderozun izlenmesi, erken dönemde şiddetli karaciğer yetmezliğinin olması, alfa-fetoprotein değerlerinin yüksek seyretmesi ve daha önce benzer şekilde şüpheli kardeş ölümü öyküsünün olması olguya NH tanısı koydurmuştur. Neonatal hemokromatoz patogeneğinde alloimmünizasyonun rol oynadığı konusunda kuvvetli deliller mevcuttur. Olguda NH'ye diğer IgG aracılı alloimmün bir rahatsızlık olan Rh uyumsuzluğu eşlik etmiştir. Bilgimize göre daha önce Neonatal Hemokromatozis ile Rh uyumsuzluğunun birlikteliği bildirilmemiştir (18). Bu durum NH'li çocuk doğurma açısından yüksek riskli gebelerde hastalığın ortaya çıkmasında kolaylaştırıcı bir faktör ve olayın habercisi olabilir. Ultrason ile antenatal dönemde hemosiderozun ikincil bulgularının görüntülenmesine ek olarak Rh uyumsuzluğunun varlığı NH riskini öngörmeye dikkate alınabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Knisely AS, Mieli-Vergani G, and Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32(3):877-89.
2. Saenz MS, Van Hove J, and Schärer G. Neonatal liver failure: a genetic and metabolic perspective. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(2):241-45.
3. Ekong UD, Melin-Aldana H, and Whittington PF. Regression of severe fibrotic liver disease in 2 children with neonatal hemochromatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(3):329-33.
4. Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2007;27(3):243-50.
5. Pearson L, Bissinger R, Romero KR. Neonatal hemochromatosis. *Adv Neonatal Care* 2009;9(2):72-6.
6. Dhawan A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev* 2005;81(12):1005-10.
7. Tekin A. Kan ve Kan Ürünleri Nakli ile Bulaşan Enfeksiyonlar. *Konuralp Tıp Dergisi* 2011;3(2):38-45
8. Whittington PF, Kelly S, Ekong UD. Neonatal hemochromatosis: fetal liver disease leading to liver failure in the fetus and newborn. *Pediatr Transplant* 2005;9(5):640-5.
9. Tzur T, Sheiner E, Wiz'netzer A. Neonatal hemochromatosis: a neonate alloimmune disease. *Harefuah* 2009;148(10):694-7,734.
10. Whittington PF, Hibbard JU. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet* 2004;364(9446):1690-8.
11. Silver MM, Valberg LS, Cutz E, et al. Hepatic morphology and iron quantitation in perinatal hemochromatosis: comparison with a large perinatal control population, including cases with chronic liver disease. *Am J Pathol* 1993;143(5):1312-25.
12. Cetinkaya S, Kunak B, Kara C, et al. A case report of neonatal diabetes due to neonatal hemochromatosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(5):521-4.
13. Lee WS, McKiernan PJ, Kelly DA. Serum ferritin level in neonatal fulminant liver failure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85(3):F226.
14. Smith SR, Shneider BL, Magid M, et al. Minor salivary gland biopsy in neonatal hemochromatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(6):760-3.
15. Rodrigues F, Kallas M, Nash R, et al. Neonatal hemochromatosis: medical treatment vs. transplantation: the King's experience. *Liver Transpl* 2005;11(11):1417-24.
16. Sharma A, Cotterell AH, Maluf DG, et al. Living donor liver transplantation for neonatal hemochromatosis using non-anatomically resected segments II and III: a case report. *J Med Case Reports* 2010;19;4:372.
17. Maldonado RS, Freedman SF, Cotten CM, et al. Reversible retinal edema in an infant with neonatal hemochromatosis and liver failure. *J AAPOS* 2011;15(1):91-3.
18. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000;342(1):9-14.