

EKSTRAHEPATİK BİLİYER ATREZİLERDE HİSTOPATOLOJİNİN PROGNOSTİK ROLÜ

Erdener ÖZER*, Başak UÇAN**, Feza AKGÜR**

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı*
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı**

ÖZET

Ekstrahepatik biliyer atrezilerin (EBA) tedavisinde ilk aşamada Kasai portoenterostomisi uygulanmakta, başarısız kalınan olgularda karaciğer transplantasyonu denenmektedir. Bu çalışmada EBA olan dört olgunun uygulanan Kasai operasyonu esnasında alınan karaciğer ve porta hepatis biyopsilerinde izlenen histopatolojik bulgular, klinik takip bulguları ile karşılaştırılmakta ve elde edilen sonuçlar ışığında EBA' da histopatolojik incelemenin Kasai operasyonunun başarı şansı için yönlendirici olduğu ve erken operasyonun prognozu olumlu etkilediği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: ekstrahepatik biliyer atrezi, Kasai operasyonu, prognoz.

SUMMARY

The therapeutic approach in extrahepatic biliary atresia(EBA) consists of Kasai portoenterostomy as a first step and liver transplantation in case of failure. We looked for the correlation between the clinical course and the histopathological findings of liver and porta hepatis biopsies that obtained at the time of the Kasai operation from four patients having EBA. We concluded that the histopathology may have a prognostic significance in EBA and early operation may increase the prognostic positivity.

Key words: Extrahepatic biliary atresia, histopathology, Kasai operation, prognosis

Ekstrahepatik biliyer atreziler (EBA) infantlarda kolestazın en sık nedeni olup, porta hepatis ile duodenum arasındaki safra duktuslarının parsiyel ya da total yokluğu ile tanımlanan, daima intrahepatik safra duktuslarını da ilgilendiren panbiliyer bir hastalıktır. Bu duktuslar, lümeni ve döşeyici epiteli olmayan fibröz artıklar görünümündedir. EBA, herhangi bir nedene bağlı intrahepatik kolestaz gelişen safra akımının kesildiği, ancak duktusların mevcut ve geçirgen olduğu ekstrahepatik biliyer hipoplazilerden ayrı tutulmalıdır (1). Obliteratif olayın yaygınlığına bağlı olarak değişik anatomik tipler tanımlanmıştır. Çoğu olguda porta hepatis kadar komplet atrezi varken, daha seyrek olarak atrezi, hepatis duktusa ya da distal ana duktusa sınırlıdır. Olguların %20' sinde geçirgen bir safra kesesi ve kistik duktus bulunur

ve bu yapıların intrahepatik duktuslarla ilişkisi yoktur. Olguların %2-3' ünde ise, hilumda bulunan intrahepatik duktuslarla ilişkili, ancak ekstrahepatik duktuslarla ilişkisi olmayan dilate biliyer yapılar vardır. Bu son grup "düzeltilebilir tip" olarak adlandırılır. EBA tedavi edilmediğinde sekonder biliyer siroz ve karaciğer yetmezliği ile yaşamın ilk 2 yılı içinde ölüme neden olur (1,2).

EBA'nın insidansı 1:8000 ile 1:120000 arasında değişmektedir. Belirgin bir cinsiyet farklılığı bulunmamaktadır. EBA genellikle izole bir lezyon olmakla beraber, polispleni olgularının % 10' una eşlik eder. Tanı klinik öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının eşliğinde karaciğer iğne biyopsisi ile % 90-95 oranında konulabilmektedir. Kesin tanısı cerrahi sırasında

alınan açık karaciğer biyopsisi ile doğrulanmaktadır (1,2).

OLGU SUNUMU

Olgular sırasıyla 60 günlük erkek, 22 günlük kız, 125 günlük kız ve 65 günlük kız bebeklerdir. Tüm olgulara Kasai operasyonu uygulanmış, preoperatif ve postoperatif 2. ay kan bilirubin düzeyi ve karaciğer fonksiyon testleri, preoperatif karaciğer sintigrafik inceleme ve postoperatif gelişimleri değerlendirilmiştir.

Operasyon sırasında alınan karaciğer ve porta hepatitis biyopsileri %10' luk nötral formalinde tespit edilmiş, standart doku işleminden sonra parafin içine gömülmüştür. Seri kesitler Mayer's H&E ve Van Gieson boyaları ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında incelenmiş ve

portal fibrosis, portal inflamasyon, duktuler kolestaz, portal duktus proliferasyonu, hepatositlerde balonlaşma ve nekroz, porta hepatitis duktus kaybı ve lümen darlığı açısından değerlendirilmiştir. İnflamasyon ve kolestaz gibi portal histopatolojik değişikliklerin şiddeti, inflamatuvar hücrelerin ve safra tıkaçlarının dağılımına göre hafif, orta, şiddetli olarak derecelendirilmiştir. Olgulara ait klinik ve histopatolojik bulgular Tablo I ve II' de özetlenmiştir. Birinci olguda sırasıyla 15.gün, 4. ay ve 5. aylarda kolanjit atağı geliştikten sonra, olgu 6.ayda takipten çıkmıştır. İkinci bebek halen 30 aylık ve dördüncü olgu halen 6 aylık olup takip edilmektedir. Üçüncü olgu ise 10. aydan sonra takipten çıkmıştır.

Tablo I: Olguların klinik ve laboratuvar takip bulguları

OLGU	Bilirubin Değerleri(µmol/L)		Karaciğer Enzimleri (Ü/L)		Sintigrafi Bulguları Preop	Gelişme Persantili Postop	
	Preop	Postop 2.ay	Preop	Postop 2.ay			
1	Total Direkt	17.5 6.7	1.7 1.2	sGOT 1004 sGPT ?	675 328	24. saate kadar barsağa geçiş yok	%50
2	Total Direkt	16.0 4.9	0.7 0.4	sGOT 33 sGPT 9	45 17	16. saate kadar barsağa geçiş yok	%50-80
3	Total Direkt	16.2 11.5	10.7 8.2	sGOT 304 sGPT 420	370 517	24 saate kadar barsağa geçiş yok	< %50
4	Total Direkt	11.8 7.5	2.2 1.6	sGOT 297 sGPT 247	228 ?	24 saate kadar barsağa geçiş yok	< %50

Tablo II: Olgulara ait karaciğer ve porta hepatitis biyopsilerinin histopatolojik bulguları.

OLGU	Portal Fibrosis	Portal İnflamasyon	Duktuler Kolestaz	Portal Duktus Proliferasyonu	Porta Hepatis Bulguları	Hepatosit Değişiklikleri
1	şiddetli	orta	şiddetli	şiddetli	şiddetli	şiddetli
2	yok	hafif	yok	hafif	yok	yok
3	şiddetli	orta	hafif	hafif	şiddetli	şiddetli
4	orta	hafif	şiddetli	şiddetli	hafif	şiddetli

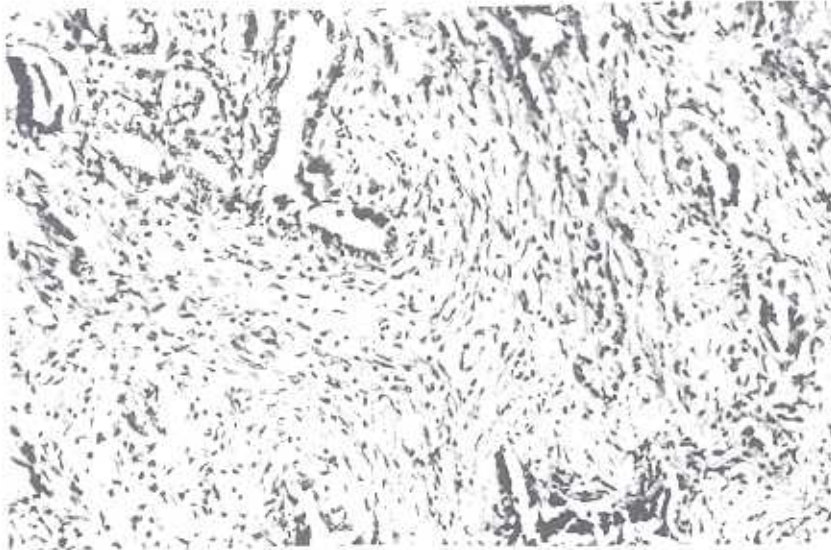
TARTIŞMA

Ekstrahepatik biliyer atrezinin etyopatogenezi konusunda farklı düşünceler vardır. Tan ve arkadaşları (3) hepatik hilumdaki safra duktuslarının gelişim kusuruna bağlı olarak, perinatal dönemde artan safra akımı ile birlikte yoğun inflamatuvar reaksiyonun, mezankimden yoksun bu anormal duktuslarda destrüksiyon ve obliterasyona yol açtıklarını savunmaktadır. Ayrıca Reovirüs serotip 3 enfeksiyonları ile EBA'nın birlikteliği bildirilmekte ve etyopatogenezi bu virüsün rolü tartışılmaktadır (4).

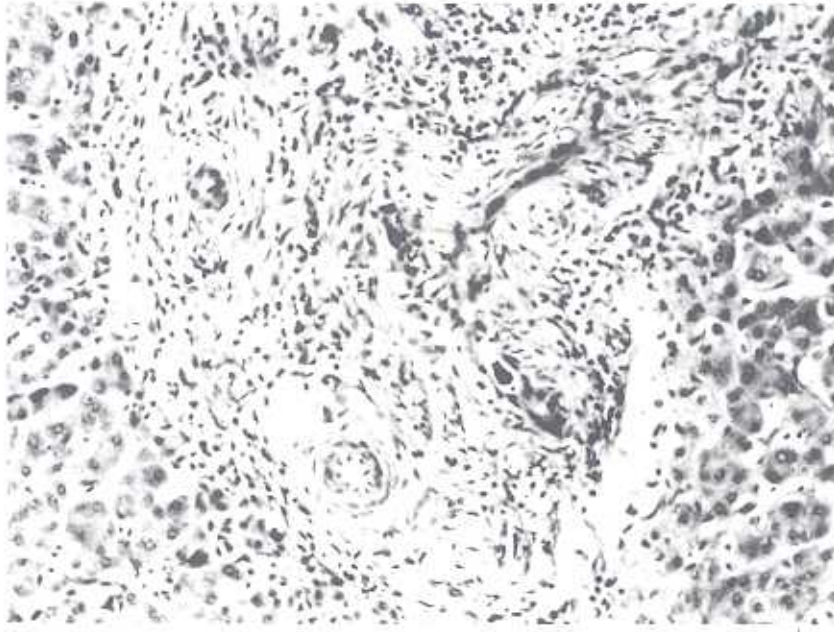
EBA'nın fibrosis ve biliyer traktüste obliterasyona yol açan destrüktif inflamatuvar bir olayın son aşaması olduğu yaygın olarak düşünülmektedir (1,2). Erken dönemde porta hepatisteki duktus artıklarının intrahepatik safra duktusları ile ilişkisi varken, zamanla bu küçük luminal yapılar, yerlerini fibröz dokuya bırakarak genellikle 3-4 ay içinde total olarak obliterasyona uğrarlar. Çalışmamızda geç dönemde opere edilen birinci ve üçüncü olguda fibrosizin şiddetli olduğunu, erken opere edilen

ikinci olguda ise bulunmadığını gözlemledik. Portal inflamasyon açısından olgular arasında farklılık yoktu (Tablo II).

EBA'da histolojik olarak portal alanda, porta hepatiste ve hepatositlerde değişiklik görülmektedir. Portal alanda fibrosis, inflamasyon, duktus proliferasyonu ve kolestaz dikkati çekmektedir. Kolestazın bulunmadığı olgularda portal duktusların proliferasyonu olduğu ve intralobüler duktuslar ile aralarında yeterli fonksiyonel ilişkiyi sayısal olarak sağladıklarını gösterir. Geç dönemde fibrosis, duktuslarda sayıca azalma ve duktusları döşeyen epitel hücrelerinde dejenerasyon daha belirgin hal alır. Hepatositlerde balonlaşma ve nekroz görülebilir. Porta hepatiste duktusların sayıca azalması ve fibrosis sonucu çaplarının 100µ altında oluşunun prognozu olumsuz etkilediği bildirilmiştir (5,6,7). Olgularımızda biz de benzer olarak portal inflamasyon, portal fibrosis, duktuler kolestaz yanısıra porta hepatiste fibrosis ve safra duktus distorsiyonu saptadık (Şekil 1,2).



Şekil 1: Portal alanda enflamasyon, fibrosis ve duktuler kolestaz (Olgu No:1). H&E x 200.



Şekil 2: Porta hepatiste fibrosis ve distorsiyona uğramış safra duktusları (Olgu No:3). H&E. x 200

EBA'nın benzer klinik veren neonatal hepatitlerden ayırıcı tanısında histolojik inceleme tek kesin tanı aracıdır. Safra duktus proliferasyonu EBA'da % 80 iken, neonatal hepatitlerde bu oran %30' dur. Neonatal hepatitlerde hepatositlerde nekroza, lobüllerde yapı bozukluğu ve inflamasyon eşlik eder. Dev hücre formasyonu her iki durumda da görülebilir. Ayırıcı tanıda ender olarak α -1 antitripsin yetmezliği ve metabolik hastalıklar önem taşır. PAS/diastazlı PAS (+) globüllerin varlığı, yağlı değişiklik ve inflamasyonun azlığı EBA' dan uzaklaştırır (1,8).

EBA tedavi edilmediğinde sekonder biliyer siroz ve yaşamın ilk 2 yılı içinde karaciğer yetmezliği ile ölüme götürür. Modern tedavi yaklaşımı kademeli bir stratejiden oluşmaktadır. İlk aşamada Kasai portoenterostomisi uygulanmakta, başarısız kalınan olgularda karaciğer transplantasyonu denenmektedir (2). Portoenterostomi sonrası olguların ancak %20-30' ndan

azı sarıksız bir yaşam sürdürebilirken, palyatif sonuç alınan üçte bir olguda ileri dönemde, 2-15 yaşları arasında transplantasyon uygulanmaktadır. Olguların %30-40' nda ise Kasai operasyonundan yarar elde edilememektedir. Karaciğer transplantasyonu yapılan her 5 olgudan 4' ünde iyi mental ve fiziksel gelişim görülmekte, nüks izlenmemektedir (2,9,10,11). Klinik takip esnasında kan bilirubin düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testleri gibi laboratuvar incelemeleri, büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi, kolanjit ve portal hipertansiyon varlığı önem taşımaktadır (1). İkinci olgumuzda, gerek klinik parametreler, gerek karaciğer ve porta hepatis biyopsilerinde görülen histopatolojik bulgular Kasai operasyonunun yararlı olduğunu göstermektedir (Tablo I, II). Bu olguda operasyonun erken dönemde gerçekleştirilmesinin başarı şansını artırdığını düşünmekteyiz. Diğer olgular arasında birinci olgu kaybedilmiş, üçüncü olgu karaciğer

transplantasyonu beklemekte ve son olgu ise klinik olarak iyi seyretmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız, tedavi edilmediğinde fatal seyreden bir durum olan EBA' da, Kasai operasyonunun erken dönemde uygulandığında başarılı olduğunu ve bu sırada yapılan histopatolojik incelemenin operasyonun başarı şansına ışık tuttuğunu göstermektedir. Olgu sayımız yetersiz olmakla beraber, histolojik

incelemede saptanan portal ve porta hepatik fibrozisin, duktuler kolestazın, balonlaşma ve nekroz gibi hepatosit dejenerasyon bulgularının, operasyonun başarı şansının düşüklüğü ile birliktelik gösterebileceğini düşünmekteyiz. Portal duktus proliferasyonu ve portal inflamasyon gibi bulguların ise, erken dönemde gözlenmeleri nedeniyle, operasyonun başarılı olmasıyla korele olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Alagille D. Extrahepatic biliary atresia. *Hepatology* 1990; 4(1): 7-10.
2. Otte JB, Goyet JW, Reding R, et al. Sequential treatment of biliary atresia with Kasai Portoenterostomy and liver transplantation: A review. *Hepatology* 1984; 20 (1):40-42.
3. Tan CE, Driver M, Howard ER, et al. Extrahepatic biliary atresia: a first trimester event? Clues from light microscopy and immunohistochemistry. *J Pediatr Surg* 1994; 29(6): 808-814.
4. Richardson SC, Bishop RF, Smith AL. Reovirus serotype 3 infection in infants with extrahepatic biliary atresia or neonatal hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9(3): 264-268.
5. Dessanti A, Ohi R, Hanamatsu M, et al: Short term histological liver changes in extrahepatic biliary atresia with good postoperative bile drainage. *Arch Child Dis* 1985; 60:739-742.
6. Tan CEL, Davenport M, Driver M, et al. Does the morphology of the extrahepatic biliary remnants in biliary atresia influence the survival? A review of 205 cases. *J Pediatr Surg* 1994;29(11):1459-1464.
7. Suruga K, Tsunoda S, Deguchi E, Kimura K, Miyano T. The future role of hepatic portoenterostomy as treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1992; 27(6): 707-709.
8. Lai MW, Chang MH, Hsu SC, et al:Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18(2): 121-127.
9. Laurent J, Gauthier F, Bernard O, et al. Long term outcome after surgery for biliary atresia. *Gastroenterology* 1990; 99:1793-1797.
10. Lin JN, Wang KL, Chuang JH. The efficacy of Kasai operation for biliary atresia: a single institution experience. *J Pediatr Surg* 1992; 27(6): 704-706.
11. Hauwen RH, Zwierstra RP, Severijnen RSVM, et al. Prognosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Child Dis* 1989; 64:214-218