

# Hindistan Tipi Çocukluk Çağı Sirozu Vaka Takdimi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

INDIAN CHILDHOOD CIRRHOSIS  
A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LİTERATÜRE

Dr.Süleyman YALÇIN, Dr.Fatih BEŞİŞİK, Dr.Atilla ÖKTEN, Dr.Güngör BOZTAŞ

İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

## ÖZET

*Hindistan Tipi Çocukluk Çağı Sirozu (HÇS) kendine özgü klinik, biyokimik ve histolojik özellikleri olan idiopatik bir karaciğer hastalığıdır. Hindistan ve çevresi coğrafyada, küçük çocuklarda görülen, fatal seyidi ve karaciğerde bakır birikimi ile beraber bulunan bu hastalık geniş siroz spektrumu içinde, nadiren diğer bölgelerden de bildirilmektedir. Hintli olmayanlar arasında bugüne kadar sadece 11 vaka bildirilmiştir. Bu nadir serinin onikincisi, 14 yaşında bir erkek çocuk olan, Türkiye'nin ilk vakası bazı özellikleri ile takdim edilmiştir.*

**Anahtar Kelimeler:** Hindistan tipi çocukluk çağı sirozu,  
Karaciğer bakır düzeyi

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993, 4:81-84

Hindistan Tipi Çocukluk Çağı Sirozu (HÇS) Hindistan, Pakistan, Sri Lanka, Burma gibi Hindistan ve komşuları ülkelerde görülen, sinsi başlangıçlı hızlı seyirli, hepatositlerde bakır içeren granüllerin birikimi ile karakterize, idiopatik bir karaciğer hastalığıdır. Hint asıllı olmayan kişilerde bugüne kadar toplam 11 vaka bildirilmiştir (1,2). Ülkemizde ilk kez, bu hastalığa özgü klinik, biyokimik ve histolojik özellikleri taşıyan bir vakayla karşılaşılmaya üzerine takdimi uygun görülmüştür.

## VAKA TAKDİMİ

Ordu doğumlu 14 yaşındaki erkek hasta (B.G.), halsizlik, hazımsızlık, karında şişkinlik hissi, iştahsızlık şikayetleri ile Aralık 1991'de kliniğimize yatırıldı (Prot no: 2870/1991). Altı ay önce 37.5 C dereceye kadar varabilen ateş, hazımsızlık, iştahsızlık, kuru öksürük tarzında şikayetleri başlayan hastanın bir erkek ve iki kız kardeşi sağ ve sağlıklı olup öz ve soy geçmişinde bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde zayıf, hafif soluk görünümü, subkterik hastanın, sol el sırtı ve sağ kolunda iki adet arteriyel örümcek tesbit edildi. Göz

Geliş Tarihi: 2.9.1992

Kabul Tarihi: 20.12.1992

**Yazışma Adresi:** Prof.Dr.Süleyman YALÇIN  
İstanbul Tıp Fakültesi

Gastroenterohepatoloji BD, Çapa, İSTANBUL

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4

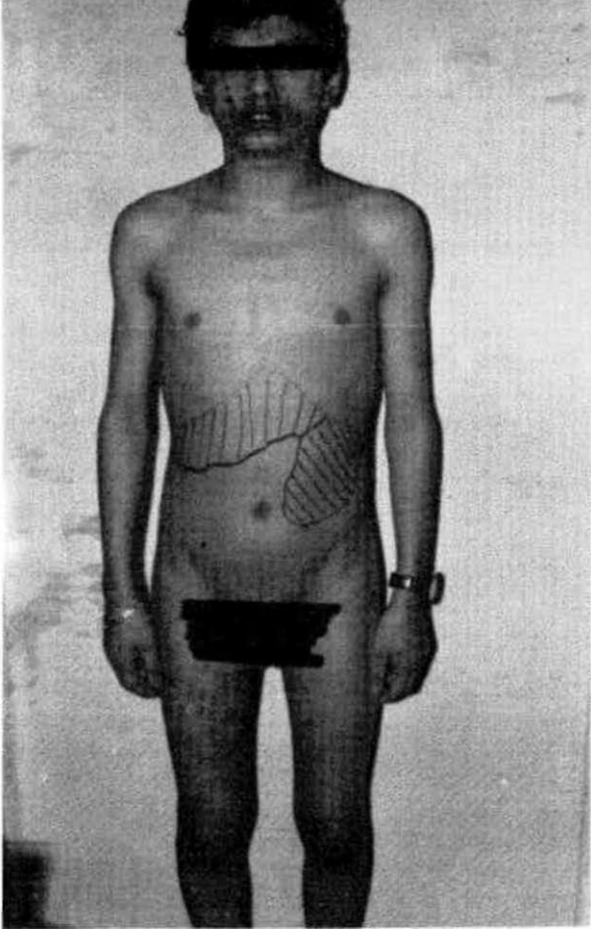
## SUMMARY

*Indian Childhood Cirrhosis (ICC) is an idiopathic form of liver disease with particular clinical, biochemical and histological features. It is included in a broad spectrum of liver cirrhosis and characterized by a striking accumulation of copper containing granules within hepatocytes and fatal prognosis. Eleven case of ICC have been reported among non-Indians up to now. We describe a 14 years old Turkish child, who had all the clinical, biochemical and histologic manifestations of ICC, the first reported case from Turkey and twelfth among non-Indians in world literature.*

**Key Words:** Indian Childhood Cirrhosis, Hepatic copper levels

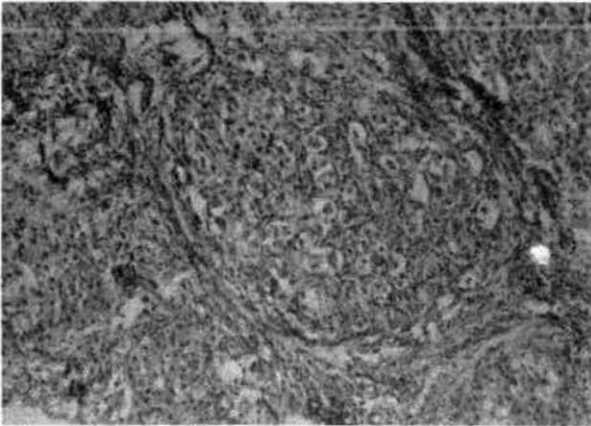
Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4:81-84

muayenesinde Kayser-Fleischer halkası görülmedi. Mitral odağında 2/6 geç sistolik üfürüm duyulan hastanın karnı hafif distandü olup, karaciğer kot kavsinin midklavikuler hatta 6cm, yüzeyi nodüllü, ağrısız, kenarı düzensiz, sert olarak geçmekteydi. Ayrıca, hastanın kot kavsinin 10cm geçen splenomegalisi vardı (Şekil 1). Laboratuvar tetkiklerinde 1 (+) urobilinojenuri ve bilirubinuri; ESR: 103 mm/saat, Hb: 11.6 gr/dl, Htc: %35.7, lökosit: 5010, formül normal, trombosit: 96.000; PT: 18/14 saniye, PTT: 45/32 saniye; SGOT: 162 RFU, SGPT: 117 RFU, Alkali fosfataz: 5 BLU, GGT: 87 U/l, total bilirubin: 2.45 mg/dl, direkt bilirubin: 2.25 mg/dl, total protein: 7.7 gr/dl, albumin: 2.6 gr/dl (%33.8), gamma globulin: 3.12 gr/dl (%40.5), IgG: 3770 mg/dl, IgA: 472 mg/dl, IgM: 392 mg/dl; serum demiri: 35 ug/dl, demir bağlama kapasitesi: 270 ug/dl, ferritin: 231.4 ng/ml, serum alfa 1 antitripsin: 637 mg/dl bulundu. PA akciğer grafisinde diyafragmaların hafif yüksekliliği dışında belirgin bir özellik olmayan hastanın HBV, HDV, HCV serolojik göstergeleri; ANA, AMA, SMA, LKM antikörleri negatif olarak saptandı. Batın ultrasonografisi ve BT tetkikinde diffüz hepatosplenomegali dışında bir özellik izlenmedi. Hastanın yapılan karaciğer biyopsisinde; şiş, hyalen ve balonlu dejenerasyonu hepatositler, bu hepatositleri ufak kümelere ayıran agresif mezenkimal septal yapılar görüldü. Çok sayıda hepatositte Mallory'nin hyalen cisimleri bulunmaktaydı. Yer yer, nekrotik hepatositleri çevreleyen, fo-



Şekil 1. Hastanın önden görünüşünde hepato-splenomegalisi.

kal iltihabi infiltrasyon mevcuttu. Glikojerik ve yağlı dejenerasyon yoktu. Periportal ve perisentral bölgelerde retikülün çatı kollapsı ve fibröz doku birikimi daha belirgin idi (Şekil 2,3). Kuru karaciğer dokusundaki bakırı 1313 ug/gram doku, 24 saatlik idrardaki bakırı 144.4 ug bulunan hastanın idrar tetkikinde aminoasiduri sap-



Şekil 2. Karaciğer biyopsisinin, nodulleşmeli, aktif fibrozlu ve bol Mallory'li görüntüsü (Orta büyültme).

tandı. Üst gastrointestinal sistemin radyolojik ve endoskopik tetkikinde duodenal ülser dışında bir özellik tespit edilmeyen hastanın splenoportografik tetkikinde dalak içi basıncı 500mm su bulundu; portal ven oluşmadı (Şekil 4). PPD 5mm idi.

Hindistan Tipi Çocukluk Çağı Sirozu tanısı konulan hasta, kolşisin, multivitamin preparatı, sukralfat ve antasid tedavisi verilerek kontrollere gelmek üzere taburcu edildi.

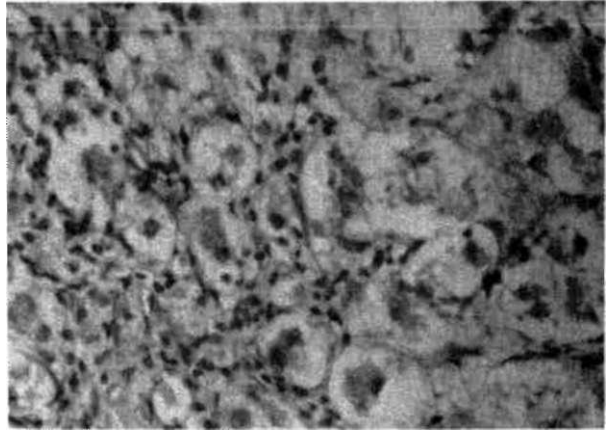
Bir yıllık izleme süresi içerisinde hastanın ikerinde aşkar bir progresyon tespit edildi, asiti ortaya çıktı. Birinci yıl kontrolünde Kayser-Fleischer halkası müsbetleşti. Karaciğer transplantasyonu aday listemize alınan hastanın bu yöndeki ön hazırlıkları sürdürülmektedir.

### TARTIŞMA

Hindistan tipi çocukluk çağı sirozu (HÇS), ilk kez Sen (3) tarafından Kalküta'da tarif edilmiş, daha sonra infantil bilyer siroz, interselluler hepatik fibroz, subakut toksik siroz gibi değişik adlar altında Hindistan, Pakistan, Sri Lanka, Burma ve Malezya'daki Hint göçmenlerinde sebebi bilinmeyen, hızlı seyirli, çocukluk yaşlarında görülen bir karaciğer hastalığı olarak sıkça bildirilmiştir (1-8). İlk kez 1960 yılında Achar (4) tarafından Indian Childhood Cirrhosis -Hindistan tipi çocukluk çağı sirozu- adı verilen hastalığın Doğu Afrika ve İngiltere'de yaşayan Hint'lilerde seyrek olduğu gözlemlenmiştir (9). Bu zamana kadar Hint orijinli olmayan toplam 11 vaka bildirilmiş, literatürde ülkemizin yer aldığı coğrafi bölgeden tanımlanmış başka bir vakaya rastlanmamıştır (1).

En sık 1-3 yaşlar arasında, erkeklerde biraz daha sık olarak görülen hastalık, Hindistan **ç** çocukluk çağı ölüm sebepleri içerisinde dördüncü sırada yer almaktadır (8,9). Özellikle orta gelirli ailelerin çocuklarında görülmekte, Hindu'larda, müslimanlardan daha sık bildirilmektedir (5,8). Aile hikayesi vakaların %7-50'sinde mevcuttur (8).

Hastalığın etyolojisi bilinmemektedir. Malnutrisyon, aflotoksin, bilinen hepatit virüsleri etyopatogenezen sorumlu değildir (5,7,9,11). Hastamızda HAV, HBV,



Şekil 3. Hepatositlerde ağır dejenerasyon ve eozinofilik Mallory'ler, persellüler iltihabi infiltrasyon.



Şekil 4. Splenoportografide splenik ven-koroner veri görülmesine karşın portal ven oluşmadığı.

HCV, HDV, EBV, CMV seroijik göstergeleri menfi olarak bulunmuştur. Düz kas antikorları %45 kadar hastada pozitif olarak bulunabilmekle beraber klinik, biyosimi, histoloji otoimmun hepatitten farklıdır (8,9,12). Genetik bir faktör veya bakır atılımını engelleyen bitkisel bir alkaloid ile birlikte, erken süt çocukluğundan itibaren aşırı bakır tüketiminin hastalığa yol açabileceği ileri sürülmüştür (9,13-17). HÇS, karaciğerde bakır birikiminin en fazla olduğu hastalıklardan biridir (1,9). Wilson hastalığından seruloplasmin düzeyinin normal olması, nörolojik bulguların bulunmaması, kendine özgü klinik seyir ve histolojisi ile ayrılmaktadır (1,8,9). Hastamızda karaciğer doku bakır üst sınırın altı mislinden daha fazla saptanmış, ayrıca Wilson hastalığından ayırıcı tanı kriterlerini taşıdığı tesbit edilmiştir.

Hastalık, sıklıkla sinsiy olarak başlamakta, erken, ara ve geç dönem olarak üç safhadan geçip, subakut seyir ile fatal olarak sonlanmaktadır. Genellikle ne kadar erken yaşta başlar ise o kadar hızlı seyretmektedir (1,5,9). Vakamızda hastalığın nispeten geç yaşta başlamış olması sinsiy ve yavaş seyirden sorumlu olabilir.

Hastalığın erken dönemi, iştahsızlık, hafif ateş, müphem solunum, sindirim sistemi şikayetleri ile karakterizedir. Hastaların çoğunda sarılık yoktur. Karaciğer sert, keskin kenarlı, büyük olarak gelir. Dalak palpabl olabilir. Ara dönemde hafif ikter, hepatosplenomegali, asit, ödem, yüzeysel karın venlerinde belirginleşme görülür. Geç dönemde ise sarılık ve idrar rengi giderek koyulaşır, karaciğer ufalabilir, slotik komplikasyonlar ortaya çıkar. Hasta gastrointestinal kanama, hepatik ensefalo-

pati, sekonder infeksiyonlar ile kaybedilir. Hızlı seyirli vakalarda bu dönemler 1-8 ayda tamamlanır (5,8-10).

Karaciğer fonksiyon testleri hepatosellüler nekrozu yansıtır. Albumin/globulin oranı tersine döner. Serum IgG, IgA, IgM değerleri artmış olarak bulunur. C3, C1q azalmıştır. Aminoasiduri sık bir bulgudur. İdrarla aşırı bakır, çinko kaybı saptanabilir. Karaciğer doku bakır düzeyinin en fazla arttığı hastalıktır. Hücreli immunitel yansıtan deri testleri menfi bulunabilir (18). Hastamızın laboratuvar bulguları, belirtilen bulgular ile uyumluluk göstermektedir.

Otopside karaciğer safra ile boyalı, yeşil renkte, çok sert, yüzeyi düz, granüler veya ince noduler, kenarı keskin olarak izlenir. Kapsül kalın ve opaktır. Safra yollarına ait bir patoloji görülmez (8).

Mikroskopik incelemede, erken dönemde, hepatositler şiş, vakuolleşmiş olarak izlenir. Nekrotik hücrelerin çevresinde iltihabi hücre birikimleri görülür. Hepatositlerin %15'inden daha fazlasında Mallory'nin hyalen cisimleri mevcuttur. Alkoliklerden farklı olarak yağlı infiltrasyon yoktur. Portal inflamasyon minimaldir. Perportal ve perisentral bölgedeki retikülün çatı kollabe olup, bu alanlarda fibröz doku birikimleri saptanır. Geç dönemde agresif mezenkimal reaksiyon daha da belirginleşir, hepatositleri ufak kümelere ayırır. Hepatositlerin glikojen içeriği azalmıştır. Rejenerasyon izlenmez. Hepatositlerde Orcein ile koyu kahverengi boyanmış bakır birikimleri görülür. Kupffer hücreleri belirginleşmiştir, demir ve lipofussin içerirler. Geç dönemde portal alanlardaki safra kanallarında hiperplazi, nötrofil, lenfosit infiltrasyonları saptanabilir, eozinofil, plazma hücresi birikimleri nadirdir (1,5,8-10,19,20). Hastamızın histolojik bulguları HÇS'unun histolojik bulgularını yansıtmaktadır (Şekil 2,3).

Hastalığın tedavisi semptomatik, destekleyici tedavidir. Diyetle alınan bakırın kısıtlanması, kortikosteroidler, penisilamin, oral çinko, etkinliklerinin gösterilememesine rağmen denenmekte olan tedavi modaliteleridir (5,9,21-23). Hastamıza, antifibrotik etkisi olduğu düşünülen kolşisin başlanılmıştır. Hastalığın hızlı seyri sebebiyle bu hastalar erkenden transplantasyon adayı olarak değerlendirilmelidir. Ancak, HÇS'lu hastalarda karaciğer transplantasyonunun erken ve geç sonuçları henüz bilinmemektedir.

Özetle, Türkiye'nin ilk, dünya literatürünün 12. Hindistan dışı etnik orijinli bu vakası, ülkemizde de, özellikle çocukluk yaşlarında başlayan, hızlı seyirli vakalarda HÇS'ununda akla gelmesi gerektiğini göstermektedir. Hastamızın yaşının literatürde bildirilen vakalara göre nispeten ileri olması hastalığın genetik predispozisyon zemininde, ancak tam olarak bilinmeyen, uygun çevresel faktörler varlığında ortaya çıktığı görü, ünü desteklemektedir (1). Hastamızın splenoportografik tetkikinde izlenen portal ven trombozu bu vak'a diğer bir özelliğidir ve transplantasyon adayı olarak düşünülen vakalarda portal sistemi görüntülemenin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Adamson M, Reiner B, Olson JL, et al. Indian childhood cirrhosis in an American child. *Gastroenterology* 1992; 102:1771.

2. Lefkowitz JH, Honig CL, King ME, et al. Hepatic copper overload and features of indian childhood cirrhosis in an american sibship. *N Engl J Med* 1982; 307:271.
3. Sen BC. In. antile cirrhosis. *Indian M Gaz* 1887; 22:338.
4. Achar ST, Raju VB, Sriramachari S. Indian childhood cirrhosis. *J Pediatr* 1960; 57:744.
5. Nayak NC, Ramalingaswami V. Indian childhood cirrhosis. *Clin Gastroenterol* 1975; 4:333.
6. Singh A, Jolly SS, Kumar LR. Indian childhood cirrhosis. *Lancet* 1961; i:587.
7. Sherlock S. Disease of the liver and biliary system. London: Oxford, Blackwell Scin Pub 1989; 516.
8. Ramalingaswami V, Nayak NC. Liver disease in india. In: Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in liver disease*. New York: Grune-Stratton, 1970: 3:14,222.
9. Mowat AP. Liver disorders in childhood. London: Butterworths 1987; 294.
10. Bhave SA, Pandit AN, Pradhan AM, et al. Liver disease in india. *Arch Dis Child* 1982; 57:922.
11. Yadgiri B, Reddy V, Tulpule PG, et al. Aflatoxin and indian childhood cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1970; 23:94.
12. Chandra RK. Immunological picture in indian childhood cirrhosis. *Lancet* 1970; i:357.
13. Nayak NC, Marwah M. Excess hepatic copper and indian childhood cirrhosis: is there a cause-effect relationship? *Hepatology* 1980; 4:9.
14. Popper H, Goldfischer S, Sternleib I, et al. Cytoplasmic copper and its toxic effects. *Studies in indian childhood cirrhosis*. *Lancet* 1979; i:1205.
15. Tanner MS, Portmann B, Mowat AP, et al. Increased hepatic copper concentration in indian childhood cirrhosis. *Lancet* 1979; i:1203.
16. Tanner MS, Bhave SA, Kantarjian AJ, et al. Early introduction of copper-contaminated animal milk feeds as as possible cause of indian childhood cirrhosis. *Lancet* 1983; ii:992.
17. Talbot IC, Tanner MS, Pradhan AM. Liver copper content correlates poorly with the severity of histological abnormality in indian childhood cirrhosis. *Gut* 1985; 25:1138.
18. Chandra RK, Chawla V, Verma IC, et al. Hepatitis-associated antigen and depressed cellular immunity in indian childhood cirrhosis. *Am J Dis Child* 1972; 123:408.
19. Nayak NC, Sagreiya K, Ramalingaswami V. Indian childhood cirrhosis. The nature and significance of cytoplasmic hyaline of hepatocytes. *Arch Pathol* 1969; 88:631.
20. Portmann B, Tanner MS, Mowat AP, et al. Orcein positive liver deposits in indian childhood cirrhosis. *Lancet* 1978; i: 1338.
21. Sharda B, Bhandari B. Oral zinc therapy in indian childhood cirrhosis. *Clin Pediatr* 1983; 22:514.
22. Tanner MS, Sidhaye DG, Bhave SA, et al. Interim results show major improvement in survival in pre-icteric indian childhood cirrhosis treated with D-penicillamine. *Gut* 1984; 26:1134.
23. Tanner MS, Bhave SA, Pradhan AM, et al. Clinical trials of penicillamine in indian childhood cirrhosis. *Arch Dis Child* 1987; 62:1118.