

Konjenital Hepatik Fibrosis ve Caroli Hastalığı (Vaka Takdimi)

Dr. Serap ARSLAN, Dr. Yusuf BAYRAKTAR, Dr. Bedri UZUNALİMOĞLU,
Dr. Burhan KAYHAN, Dr. Hasan TELATAR

Özet: Bu makalede biri konjenital hepatik fibrosis ve Caroli hastalığı, diğeri yalnızca konjenital hepatik fibrosis tanısı alan iki vak'a takdim edilmiştir. Vak'aların ikisi de ikinci dekatta tanı almışlardır. Hepatomegali, portal hipertansiyon ortak özellikleridir. Bu iki vaka nedeniyle konjenital hepatik fibrosis ve Caroli hastalığı tanı yöntemleri tedavi ve özellikleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Intrahepatik safra kanalları, Caroli hastalığı, Konjenital hepatik fibrosis

Konjenital hepatik fibrosis (KHF) geniş fibroz bantlar içinde interlobuler safra kanallarının makroskopik veya mikroskopik multiple kistik formu ile karakterize bir gelişim anomalisidir.

Caroli hastalığı ise intrahepatik safra yollarının konjenital, sakkuler, segmental dilatasyonu ile karakterize nadir bir sendromudur, konjenital hepatik fibrosisin bir komponenti gibi düşünülebilir.

Vak'a 1

26 yaşında A. D. (Prot. No. 97540) erkek hasta Hacettepe Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine karın ağrısı, sarılık nedeniyle başvurarak yatırıldı. Öyküsünde 2 yaşından beri karın şişliğinin dikkati çektiği ve 7 yaşında ilk kez hepatosplenomegalisinin saptanığı öğrenildi. Soygeçmişinde özellik yoktu, anne baba akrabalığı yoktu. Anemi ve portal hipertansiyon bulguları ile 14 yaşına kadar gelen hasta 1976 yılında üst gastrointestinal kanama ile çocuk hastanesine başvurmuş ve sple-

Summary: CONGENITAL HEPATIC FIBROSIS AND CAROLI'S DISEASE

In this paper, we presented two cases: one had congenital hepatic fibrosis and Caroli's disease and the other had congenital hepatic fibrosis only. We reviewed treatment and the methods of diagnosis of the congenital hepatic fibrosis and Caroli's disease.

Key Words: Bile ducts (intrahepatic), Caroli's disease, Congenital hepatic fibrosis.

nektomi, splenorenal sant yapılmıştı. Hastaya iki kez karaciğer biyopsisi yapılmış, birinci karaciğer iğne biopsisi yetersiz, ikinci insizyonel biopsi makronoduler siroz ile uyumlu bulunmuştu.

8 yıl süre ile şikayeti olmayan hasta 22 yaşında gram (-) sepsis nedeniyle yatarak tedavi edilmişti. 26 yaşında, bu kez sağ üst kadranda lokalize karın ağrısı ve sarılık nedeniyle kliniğimize başvuran hastanın fizik muayenesinde; ateş 37,8 C, nabız 78/dak, solunum: 22/dak, boy 1.60 m, ağırlık 53,5 kg. bulundu.

Genel durumu orta, şuur açık, koopere skleralar ve cilt ikterikti. Batın bombe, sağ üst kadranda palpasyonda hassasiyet mevcut, karaciğer orta klaviküler hatta kosta yayını 4 cm geçmekte, murphy noktası hassas hidropik kese ele gelmekteydi. Karaciğer total vertikal uzunluğu 14 cm. idi. Orta hatta insizyon skarı, batında serbest asit mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri tabii idi. Laboratuvar bulgularından karaciğer fonksiyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD.

Tablo I: Vak'aların KCFT Sonuçları.

Vaka No.	Yaş Cins	D. Bil/T. Bil 0.1 - 1.6/0.3 - 1.6 mg/dl	Alt (10-60 iu/l)	Ast (10-42 iu/l)	Alk. Fsof. (25-90 iu/l)	T.S.P/alb. (6,8/3,5 -5.6 gm/dl)	PTZ No: 13
1	26 E	2.6/5.1	114	106	512	7.4/3.7	14"
2	17 E	0.6/1.0	33	37	158	7.5/4.4	15"

Hastamıza ilk geldiğinde yapılan ultrasonografik incelemede intrahepatik major safra kanallarında yaygın ektazi ve multiple akustik gölge veren intrahepatik taş görüntüsü saptandı. Hidropik görünen kese içinde safra çamuru mevcuttu. Koledok kistik dilatasyon göstermekteydi.

Ultrasound eşliğinde koledok ponksiyonu yapılarak 20 cc koyu kıvamda safra alınmış ve hasta klinik olarak rahatlamıştı. Daha sonra hastanın ultrasonografik takibleri sürdürülmüş, zaman zaman kesede saptanan akustik gölge veren çamur (Resim 1-a) ve intrahepatik taş (Resim 1-b) görünümünde bazılarının kaybolduğu görüldü. Endoskopik retrograd kolanjo-pankreatikografi (ERCP) ve intrahepatik safra kanallarının yer yer dilate olduğu dikkati çekti (Resim 2).

Selektif hepatik anjiyografide (Resim 3-a, 3-b) hepatik arter dallarının periferde doğru incelendiği tirbuşon tarzında kıvrımlar olduğu, portal venin belirgin incelendiği görüldü.

Peritonoskopi altında yapılan karaciğer biopsisi örneklerinde geniş bağ dokusu içinde ku-

boidal epitel ile döşeli safra kanalları (Meyemburg kompleksi) dikkati çekti. Mevcut bulgular hepatik fibrosis ve Caroli hastalığı ile uyumlu idi (resim 4-a, 4-b).

Intravenöz pyelografide sağ böbrek kalisiel yapılarında ve sol böbrek üst pol kalikslerinde ektazik değişiklikler mevcut idi (Resim 5).

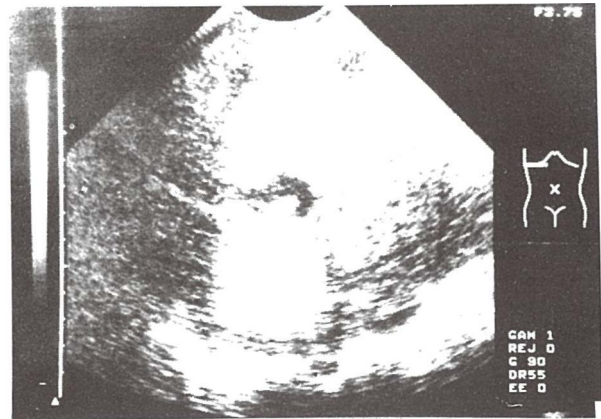
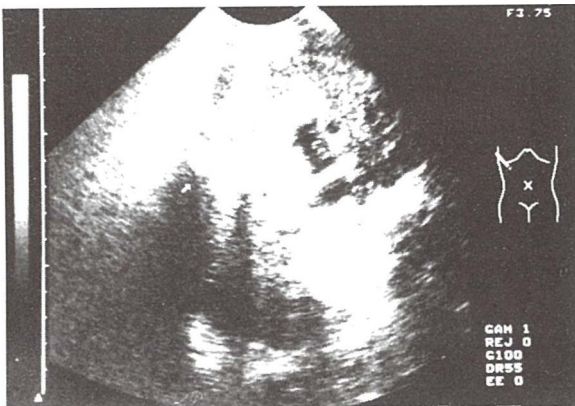
1974 yılında özefagoskopide varisleri saptanmış fakat splenektomi ve şant operasyonunda 12 yıl sonra yapılan endoskopide varis görülmemişti. Hastanın Wilson sirozu ve kronik hepatit yönünden yapılan tetkikleri normal bulunmuş.

Genel durumu düzelen hasta klinik yakın izleme alınmak üzere taburcu edilmiştir.

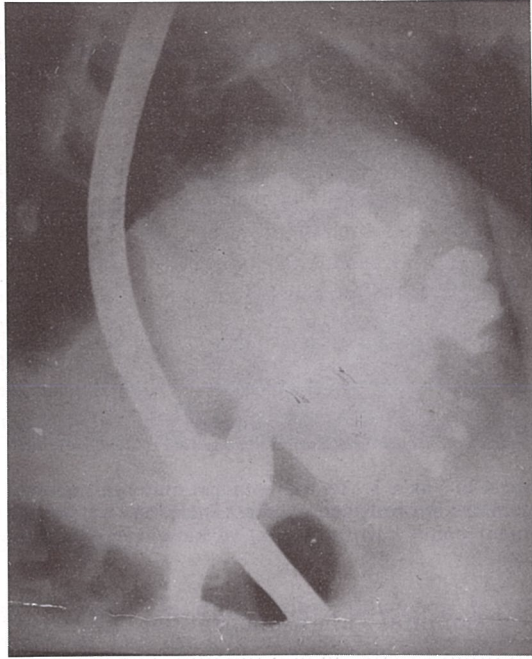
Vak'a 2

17 yaşında H. K. (Prot. No. 777664) erkek hasta karında şişlik ve halsizlik nedeniyle gastroenteroloji kliniğine başvurdu.

3-4 yaşından beri karın şişliğinin olduğu gide-rek arttığı ve gelişmesinin akranlarından geri



Resim 1a-b: Vak'a 1 (A.D) karaciğerin ultrasonografik tetkiki. Safra kesesi içinde safra çamuru ve intrahepatik akustik gölgesi olan imajlar.



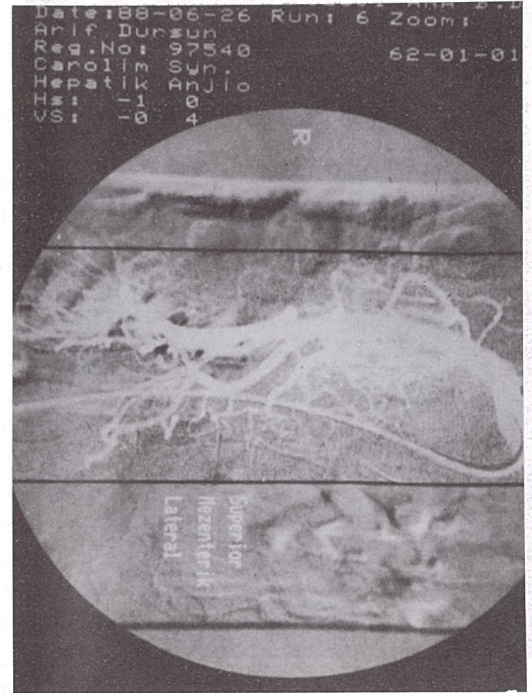
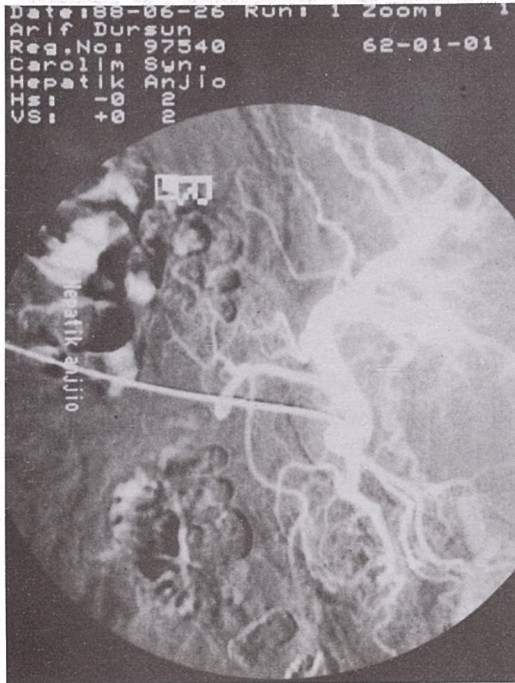
Resim 2: Vak'a 1 (A.D) Endoskopik retrograd kolonjiografi'de kistik dilatasyon gösteren safra yolları

olduğu ifade edilmişti. 3 ay önce hepatosplenomegali ve hematüri saptanmıştı. Ailesinden benzer hastalık tanımlamıyordu, ebeveynlerde akraba evliliği yoktu.

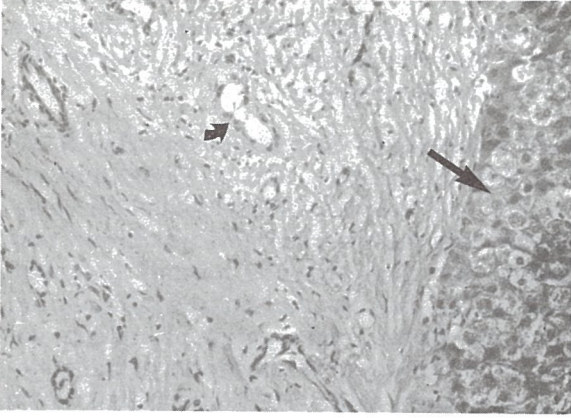
Fizik muayenede; TA: 110/60 mmHg, N 80/dak. Ağırlık 40 kg. Boy: 1.50 m. Genel durumu iyi şuur açık koopere, fiziksel gelişmesi ve sekonder seks karakterleri geri idi. Tiroid normalden bir misli büyük, normal kıvamda, nodül yoktu. Sağ servikal mikro lenf nodülleri mevcuttu. Batın bombe, minimal serbest asit mevcut, karaciğer orta klaviküler hatta kostayı 5 cm geçiyor, total vertikal uzunluğu 14 cm idi. Dalak kosta yayını 13 cm geçiyor, düzgün yüzeyli ve sert idi.

Laboratuvar bulguları: Hb %11.4 gm/dl hematokrit: %34.9, lökosit 3100/mm sedimantasyon 10 mm/st. Periferik yaymada PNL: %64, lenfosit %32, eritrositler normokrom, normositer, yer yer hipokromi mevcut, trombositler yeterli idi.

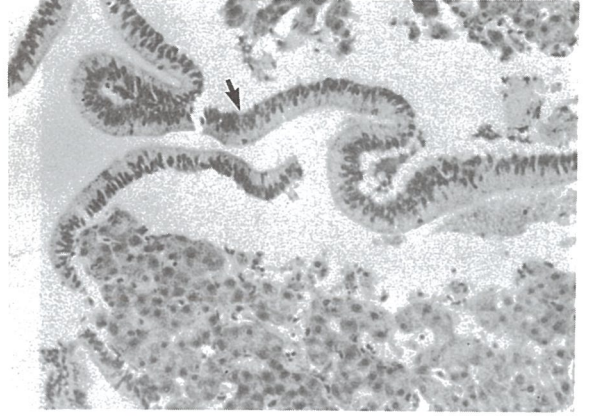
Karaciğer fonksiyon testleri Tablo 1'de özetlenmiştir. HBsAg ve antikoru negatiftir. Serum demir: 6 mol/l (10-28), demir bağlama



Resim 3a-b: Vak'a 1 (A.D) Selektif hepatik anjiografi. Hepatik arter dallarının perifere doğru incelendiği ve tirbuşon tarzında kıvrıldığı görülüyor.



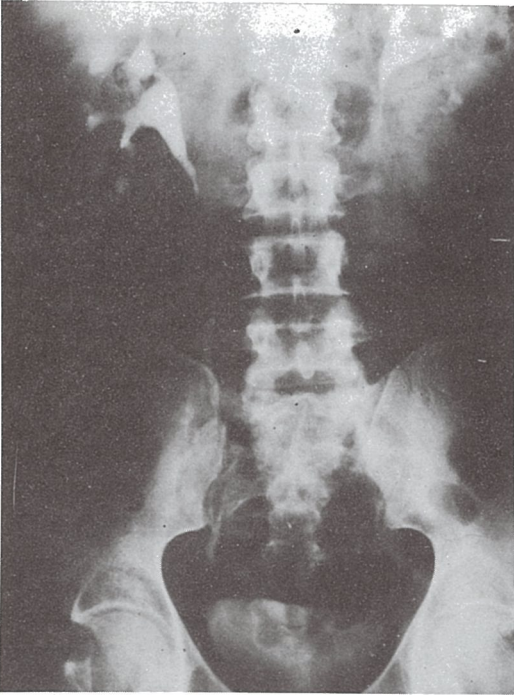
Resim 4-a: Vak'a 1 (A.D) Karaciğer iğne biopsisi. Geniş bağ dokusu içinde kuboidal epitel ile döşeli safra kanalları (kısa siyah ok) (meyenburg kompleksi), komşu karaciğer parankim dokusu (büyük siyah ok).



Resim 4-b: Vak'a 1. Aynı iğne biopsi materyali ucunda fregmanlara ayrılmış geniş safra kanallarına ait yüksek kolumnar epitel katı (siyah ok) ve karaciğer parankim dokusu.

kapasitesi: 92 mol (44-73) saturasyon yüzdesi 6 (23-38). PPD (-), hormon tetkikleri normaldi. Hb elektroforezi: HbF %2.3, HbA2 %1.7, protein elektroforezi: alb. %48,5,12,21, (globulinlerde artma). Karaciğer dalak sintigrafisinde, kronik parankimal fonksiyon bozukluğu,

üst abdominal ultrasonografide; karaciğer normalden küçük, iç eko normal, yer yer hipokoik tubuler görünüm ve ven duvarlarında kalınlaşma mevcuttu. Dalak ileri derecede büyüktür. Splenik ven dalak hilusunda 11 mm idi. Özefagus grafisinde varise ait dolma de-



Resim 5: Vak'a 1: I.V.P. de sağ böbrek kalisiyel yapılarında ve sol böbrek üst pol kalikslerinde ektazik değişiklikler.



Resim 6: Vak'a 2: (H. K) karaciğer iğne biopsisi. Hepatik arter ve portal ven dalı içermeyen yoğun bağ dokusu içinde safra kanalı yapıları (içi boş ok).

Tablo II: Caroli hastalığı ve konjenital hepatik fibrosisin karşılaştırılması (2)

	Caroli hastalığı	Konj. Hepatik fibrosis
Başlama yaşı	Genç-adult	Çocukluk
Kalıtım	Otozomal-resesif	Otozomal-resesif
Başvurunedeni	Ateş, karın ağrısı	Karın şişliği, hepatomegali
Tanı	Abdominal USG ve tanıyı düşünmekle	Karaciğer biopsisi
Histoloji	Dilate intrahepatik safra kanalları	Periportal fibrosis, safra kanallıklarında proliferasyon
Renal hastalık	Renal kist, tübüler ektazi	Tübuler ektazi
Komplikasyon	Taş, kolanjit	Portal hipertansiyon, gastrointestinal kanama, karaciğer yetmezliği.
Karsinoma	%7	%1
Prognoz	Çok ciddi	Fatal
Ölüm nedeni	Kc. apsisi septisemi	Kc. yetmezliği, portal hipertansiyon

fektleri mevcuttu. Özefagoskopide 6/6 varisler görülmüştü.

Peritonoskopide dalak ileri derecede büyük, karaciğer her iki lob ön yüzeylerinde görülen düzensizlik hepatik fibrosis ile uyumlu bulunmuştu, ve alınan karaciğer biopsisinde konjenital hepatik fibrosis saptanmıştır (Resim 6). IVP'de sol böbrek dalak tarafından mediale itilmiş durumda, kalisiel yapılar normaldi. Hastaya splenektomi şant önerilmiş ve takibe alınarak taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Konjenital hepatik fibropolistik hastalık Kerr ve arkadaşları tarafından ilk kez tanımlanmış fakat o zaman klinik semptom ve patomorfolojik değişikliklerin bütün spektrumu ifade edilmemiştir (1). Kistik hastalık kompleks sendromu muhtemelen otozomal resesif ve kalıtsaldır. Çocukluk veya adolesanda öncelikle olmak üzere, her yaşta görülebilir, idyopatik medüller sünger böbrek ve polistik renal bulgularla beraber olabilir (2, 3). Hepatobilier fibropolistik karaciğer hastalığı seyrinde kronik asendan kolanjit, bilier siroz, rekürrent süpüratif kolanjit ve septisemi, karaciğer absesi, portal hipertansiyon, varis kanaması, terminal karaciğer yetmezliği gibi farklı klinik durumlar görülebilir. Karaciğer tümörü ve hepatik mikrohamartom insidansı da bu hastalıklarda yüksektir (1, 3).

Caroli hastalığı ilk kez 1958'de intra hepatik safra yollarının multiple kistik dilatasyonu

olarak Caroli ve Counieaud tarafından tariflenmiştir (4-6). Konjenital hepatik fibrosisin bir parçası olarak düşünülen, safra yollarının konjenital nonobstruktif kavernomatöz ektazisi ile karakterize nadir bir hastalıktır (7, 8, 11). Caroli hastalığı iki tipte gelişir. Tip 1'de kalıtsal olarak bilier sistemde farklı seviyelerde ektatik değişiklikler gösterir. Tip 2'de ise bu ektatik değişikliklerle konjenital hepatik fibrosisin (KHF) kombinasyonu söz konusudur. (1, %). Tip 1 Caroli hastalığı daha nadirdir ve diğer tipe göre yaşamın daha geç döneminde semptomatik hale gelir (10). Üst kadranda lokalize karın ağrısı, sarılık çocukluktan itibaren tekrarlayan yakınmalarıdır. Her iki seks eşit miktarda atake olabilir, KHF ve Caroli hastalığı arasında önemli farklar Tablo 2'de özetlenmiştir. Her iki form Tip 2 Caroli hastalığında bir aradadır.

Bizim vakalarımızdan birincisi Caroli hastalığı + KHF (Tip 2 Caroli Hst.) diğeri KHF ile uyumludur. Gerçekten her ikisinde semptomların başlama yaşı (2 y) çocukluk çağlarına inmektedir, her iki vaka da erkektir ve erişkin yaşta tanı almışlardır. Tip 2 Caroli hastalığı görünümündeki birinci vakada böbrekte ektazik değişiklikler mevcuttur. Her iki Vak'anın da portal hipertansiyonu vardır. 1. vakada sepsis, GIS kanaması, intrahepatik ve safra kesesinde taş teşekkülü, sarılık, kolanjit atakları başlıca sorunları teşkil etmiştir.

Özellikle çocukluk çağında portal hipertansiyon, hepatomegali ve/veya tekrarlayan sarılık ile gelen hastalarda KHF ve Caroli hastalığı

ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Daha önceleri bu hastalarda tanı oldukça güçtü, ancak intraoperatif metodlarla mümkün olmakta idi. Bugün gelişen yeni noninvazif görüntüleme yöntemleri ile (ultrasonografi, komputeze tomografi) ve gelişmiş tekniklerle (perkütan transhepatik kolanjiografi, endoskopik retrograd kolanjiyo-pankreatografi) tanı kolayca, operasyon gereksizsin konulabilmektedir. KHF için karaciğer biopsisi gerekmektedir.

Hastalarımızda da bu tanı yöntemleri kullanılmıştır (Resim 1-2). Peritonoskopi altında karaciğer biopsileri alınmıştır. Karaciğer biopsisinin tanıdaki yeri tartışmasıdır. Histolojik tanının belirlenmesinde, yeterli materyal alınması ve patoloğ ile klinisyenin ön tanı yönünden iyi bir dialog içinde olması önemlidir. Siroz ile KHF ayırıcı tanısında, fibrosisin sirozda lobül içine ilerlemesine karşın, KHF de lobül çevresinde kesin sınırlı kalması ve KHF de rejenerasyon hepatit skar dokusu ve fibrosisin benzerliği histolojik yanılığa yol açabilir.

Safra kanallarının yoğun bağ dokusu içinde kistik dilatasyonu da Caroli hastalığı için diagnostiktir. Meyenburg kompleksleri hepatik arter ve portal ven darlıkları içermez bu özelliği ile sklerozan kolanjitten ayırt edilir.

Her iki vakada hipersplenizm ve portal hipertansiyon gelişmiş, splenektomi endikasyonu ortaya çıkmış, spleno-renal şant sonrası birinci vakada varislerin küçüldüğü gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Teufel J, Farack UM.: Hepatobiliary fibropolycystic diseases. Two cases of Caroli's disease. Scand J. Gastroentrol 1987; 22: (Suppl. 139); 76-80.
2. Jorgenson M.: Three dimensional reconstruction of intrahepatic bile ducts in a case of polycystic disease. Acta Pathol Microbiol Scand of The Liver in an infant. 1972; 80: 201-206.
3. Jorgenson M.: Stereological study of intrahepatic bile ducts. Acta Pathol Microbiol Scand 1974; 82: 21-29.
4. Newman et all.: Caroli's disease. South Med. J. 1986; 79: 1587-90.
5. Terada, Nakanuma.: Solitary cystic dilation of the intrahepatic bile duct: Morphology of two autopsy cases and a review of the literature. Am. J. Gastroenterol. 1987; 82 (12): 1301-5.
6. Hermansen C, Starshak JR, Werlin S. L.: Caroli's Diseases: The diagnostic approach. The journal pediatrics. 1979, 94: 879-882.

Her iki vakada da fiziksel gelişme geriliği mevcuttur. 1986 yılında 24 KHF çocuk hasta üzerinde yapılan çalışmada (12), 11 vakada gelişme geriliği (%45) dikkati çekmiştir. Kronik hastalık ve gelişen portal hipertansiyonun, beslenme sorununda etkin olabileceği düşünülebilir.

Tedavide, komplikasyonların tedavisinden başka enfeksiyonların önlenmesi ve özellikle Caroli hastalarında safra drenajının en iyi şekilde sağlanması gereklidir. Bu amaçla akut kolanjiolit ve dilate safra kanalları ile gelen vakalarda ultrasonografi eşliğinde safra drenajı veya cerrahi drenaj (Ör: koledokejejunostomi) uygulanabilir. Takdim edilen 1. vakada da kapalı drenaj uygulanmış ve iyi sonuç alınmıştır. Ayrıca safra yollarında meydana gelen taşların mobilizasyonu veya operasyonu gerekli olabilir.

Her iki hastalığın da prognozu ciddi olup komplikasyonların yakından takibi gereklidir. Hepatobilier, gastrointestinal komplikasyonların yanı sıra renal yetmezlik de önemli bir komplikasyon olarak gözden kaçırılmamalıdır. Buna rağmen 6. dekada kadar yaşamı devam eden vakalar rapor edilmiştir (5).

Bu iki vak'a nedeniyle KHF ve Caroli hastalığının özelliklerini ve tanısal yaklaşımda yenilikleri gözden geçirerek vak'alarımızla birlikte yazmayı yararlı bulduk.

7. Caroli J.: Disease of the intrahepatic bile ducts. Isr. J. Med. Sci. 1968; 4-21-35.
8. Jackson FC, Maxwell JW.: Intrahepatic diverticulum common hepatic bile duct. Arch. Surg. 1964; 89; 706-8.
9. Andrews Hamlin: anomalies of the biliary tract. J. Edward Berk (ed). Bockus Gastroenterology, Tokyo, WB Saunders Co 1985; pp. 3486-96.
10. Sherlock S: Congenital biliary abnormalities. In: Disease of the liver and biliary system. Blackwell Scientific publications. Oxford. London 1985; pp. 429-435.
11. Simon Beker.: Cyst of the liver In. J.E. Berk; Bockus Gastroenterology, Tokyo, WB Saunders Co. 1985; pp. 3278-87.
12. Koçak N, Özsoylu Ş, Çağlar M, Göğüş S: Congenital hepatic fibrosis in Turkish Children. The Turkish journal. of pediatrics. 1986; 28: 165-9.