

بررسی علل کلستاز نوزادی: یک مطالعه شش ساله در مرکز طبی کودکان

چکیده

زمینه و هدف: کلستاز نوزادی یکی از بیماریهای مهم کبدی و مجاری صفراوی در شیرخواران می باشد که عدم تشخیص به موقع آن می تواند عوارض غیر قابل جبرانی بر جا گذارد. هپاتیت ایدیوپاتیک نوزاد، آترزی مجاری صفراوی خارج کبدی با سندرم TORCH و کیست کلدوک از علل مهم آن می باشند که فراوانی آنها در مطالعات مختلف متفاوت می باشد. هدف از انجام این مطالعه تعیین کلستاز در دو ماهه نخست زندگی در بیماران بستری در مرکز طبی کودکان می باشد. تا با استفاده از نتایج آن بتوان قدمی در جهت تشخیص زودرس این بیماران برداشت. **روش بررسی:** این پژوهش یک مطالعه توصیفی است که بر روی ۱۰۹ بیمار مبتلا به ایکتر انسدادی که طی سالهای ۸۰-۷۵ بستری شده اند براساس اطلاعات موجود در پرونده های بیمارستان انجام شده است. **یافته ها:** نتایج در بین ۱۰۹ بیمار ۶۳ پسر و ۴۶ دختر وجود داشتند. میانگین سنی بیماران 40 ± 6 روز بود. شایع ترین یافته بالینی در این بیماران به ترتیب زردی- کم رنگ شدن مدفوع و هیپاتواسپلنومگالی بود. فراوان ترین علت کلستاز در این بیماران به ترتیب هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی و پس از آن آترزی مجاری صفراوی خارج کبدی بود که در مجموع ۵۷٪ علل را شامل می شدند. **نتیجه گیری:** در کشور ما نیز هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی و آترزی مجاری صفراوی خارج کبدی شایع ترین علت کلستاز بوده و با توجه به ماهیت متفاوت این دو بیماری می بایست در بیماران مبتلا به کلستاز با تشخیص زودرس بیماری به معالجه به هنگام این بیماران کمک کرد.

کلمات کلیدی: کلستاز، نوزاد، هپاتیت، آترزی مجاری صفراوی، ایکتر انسدادی

غلامحسین فلاحی*

فاطمه فرمند

عنايت اله نعمت خراسانی

۱- گروه گوارش و کبد اطفال

دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول، نشانی: انتهای بلوار کشاورز، مرکز طبی کودکان بخش گوارش - آندوسکوپي
تلفن: ۶۶۹۲۴۵۵
email: Jhfalahi@tums.ac.ir

مقدمه

کلستاز از نظر فیزیولوژیک به توقف یا کاهش جریان صفرا در کانالیکولهای صفراوی گفته می شود که عمدتاً با افزایش بیلی روبین کونژوگه سرم به بیش از 2mg/dl و یا افزایش بیلی روبین کونژوگه به بیشتر از ۲۰٪ بیلی روبین کل گفته می شود. بر خلاف هیپربیلی روبینمی غیر کونژوگه که ممکن است در دو هفته اول تولد فیزیولوژیک و طبیعی باشد افزایش بیلی روبین کونژوگه همیشه پاتولوژیک و غیرطبیعی است.^۱ هیپربیلی روبینمی کونژوگه دوران نوزادی همیشه نیاز به ارزیابی دارد و در هر شیرخواری که با زردی طول کشیده به پزشک مراجعه کند باید نوع بیلی روبین تعیین شود. هدف اصلی از ارزیابی کلستاز دوران نوزادی تمایز اختلالات داخل و خارج کبدی می باشد.^۲ انسداد صفراوی خارج کبدی باید جهت اعمال

مداخله آمیز مثل جراحی و یا درمان حمایتی مناسب از اختلالات داخل کبدی متمایز گردد در مطالعات مختلفی که بر روی کلستاز در ماه های ابتدایی زندگی انجام شده آترزی مجاری صفراوی خارج کبدی (EHBA) و هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی (INH) شایع ترین علت ها را به خود اختصاص داده اند.^{۳-۶} در مطالعات مختلف میزان بروز INH را $1/5000$ تا $1/9000$ در تولد زنده گزارش کرده اند. همچنین دیده شده که این بیماری در جنس مذکر بیشتر است و در بیشتر از ۵۰٪ موارد در هفته اول زندگی درجاتی از زردی در بیمار وجود دارد.^{۷-۹} میزان بروز آترزی مجاری صفراوی را بین $1/8000$ تا $1/10000$ در تولد ذکر کرده اند. این بیماری در کشورهای آسیای جنوب شرقی از شیوع بالاتر برخوردار است. کبد بسیار بزرگ و سفت یافته خوبی برای تشخیص آترزی مجاری صفراوی است.^{۱۰}

نیمی از بیماران در هنگام مراجعه سن کمتر از ۴۵ روز داشتند و از سوی دیگر اکثریت بیماران مورد بررسی در دوره نوزادی علامت دار شده بودند (۶۷٪). زردی شایع‌ترین نشانه و علت اصلی مراجعه این بیماران بود و ۱۰۰ درصد بیماران ایکتریک بودند، بعد از زردی شایع‌ترین نشانه مدفوع بی‌رنگ بوده است (۷۴/۳۱٪). از نظر یافته‌های معاینه فیزیکی، هپاتومگالی در ۶۸/۸٪ و اسپلنومگالی در ۳۴/۸۶٪ موارد ملاحظه گردید. از نظر یافته‌های آزمایشگاهی شایع‌ترین یافته، افزایش ترانس آمینازهای کبدی بود (۷۸٪) که از اهمیت تشخیصی کمی برخوردار است. اندازه‌گیری آنزیمهای کبدی عمدتاً در پیگیری بیماران کاربرد دارند.

از ۱۰۹ پرونده‌ای که بررسی شد در ۸۵ مورد (۷۷/۹٪) وزن هنگام تولد ذکر شده بود که به طور متوسط میانگین وزن هنگام تولد در این بیماران ۲۸۰۰ gr بود. حداقل وزن هنگام تولد ۹۵۰ و حداکثر آن ۳۸۵۰ gr بود. ضمناً با توجه به یافته‌های بالینی و انجام اکوکاردیوگرافی آنومالی‌های قلبی در ۱۳/۷۶ درصد این بیماران گزارش شده بود و در یکی از بیماران که ناهنجاری مادرزادی قلبی داشت فتق اپی‌گاستر نیز دیده شده بود. فتق اینگونال در ۱۰/۰۹ درصد موارد و فتق نافی در ۸/۲۵ درصد موارد گزارش شده بود. چهار بیمار (۳/۶۶٪) نیز هیدروسل داشتند. پدر و مادر ۲۸ بیمار نسبت فامیلی داشتند که از این میان پدر و مادر هفت بیمار نسبت فامیلی دور داشتند و ۲۱ مورد دیگر، پدر و مادرشان نسبت فامیلی نزدیک داشتند. در میان بیماران بستری شده هشت بیمار در افراد نزدیک خانواده سابقه زردی داشتند. از میان ۱۰۹ بیمار مذکور، ۶۷ مورد از نظر Torch بررسی شده بودند که در میان آنها فقط شش مورد (۵/۵٪) تشخیص Torch داده شد. تقریباً در تمامی بیماران بستری شده، کشت خون انجام شد که فقط ۱۸ نفر (۱۶/۵۱٪) کشت خون مثبت داشتند. اما تنها در چهار مورد (۳/۶۶٪) تشخیص سپسیس مطرح شد و در ۱۴ مورد دیگر پس از درمان سپسیس سطح بیلی روبین و آنزیمهای کبدی کاهش نیافته و زردی باقی ماند که با انجام دادن سایر اقدامات تشخیصی، علت‌های دیگری برای کلتاز آنها مطرح شد. کشت ادرار در ۱۴ نفر (۱۲/۸٪) مثبت گزارش شد ولی تنها در سه نفر (۲/۷۵٪) تشخیص UTI مطرح گردید. در سه مورد (۲/۷۵٪) هیپوتیروئیدی مطرح شد که پس از تجویز لووتیروکسین، زردی و سایر علائم بیماران مطرح گردید. سه مورد از ۱۰۹ بیمار، سندرم‌های

آنومالیهای دیگر ارگانها مثل آنومالیهای قلبی و عروقی مال روتاسیون روده - سایتوس اینورسوس و سندرم چند طحالی^{۱۱} همراه با آنزیمی مجاری صفراوی مشاهده می‌شوند. افزایش سطح سرمی کلتسترول کل - آلکالن فسفاتاز و GGT یافته‌های آزمایشگاهی عمده هستند.^{۱۲} از آنجا که وجوه مشترک بین کلتاز با اتیولوژی داخل کبدی و خارج کبدی وجود دارد و از سویی دیگر تفکیک این علتها معمولاً منجر به اتخاذ دو روند درمانی متفاوت می‌گردد تشخیص زودرس اتیولوژی می‌تواند در پیش آگهی بیمار موثر باشد با توجه به اختلاف در میزان فراوانی علل کلتاز در جوامع مختلف در این مطالعه به بررسی علل کلتاز در دو ماهه اول زندگی پرداخته‌ایم.

روش بررسی

این پژوهش یک مطالعه توصیفی است که بر روی ۱۰۹ بیمار مبتلا به کلتاز که طی سالهای ۸۰-۷۵ در بخش گوارش مرکز طبی کودکان بستری شده بودند براساس اطلاعات موجود در پرونده‌های بیمارستان انجام شد. روش انتخاب نمونه‌ها به صورت سرشماری و عبارت بود از تمامی مواردی که تشخیص قطعی کلتاز داشته و بیلی روبین کونژوگه آنها حداقل در دو نمونه آزمایشگاهی بالاتر یا مساوی ۲mg/dl و سطح بیلی روبین کونژوگه آنها بیشتر از ۲۰٪ بیلی روبین توتال ثبت شده بود. معیار ما برای تشخیص قطعی کلتاز عبارت بود از اقدامات پاراکلینیک موجود در پرونده که نهایتاً به تأیید پزشک معالج مربوط رسیده بود. مواردی از پرونده‌ها که تشخیص قطعی در خصوص علت آنها به دلیل فوت بیمار در بیمارستان و یا ناقص بودن پرونده ثبت نشده بود، از مطالعه خارج شدند. مواردی را که پس از انجام بررسی‌های مختلف و اقدامات پاراکلینیک موجود در کشورمان پزشک معالج به نتیجه‌ای نرسیده بود و علت خاص را پیدا نکرده بود به عنوان علت ناشناخته تلقی کردیم. نهایتاً اطلاعات موجود پرونده‌ها در پرسشنامه‌ها وارد گردید و داده‌ها با استفاده از آزمون فرضیه Student t - test تحت آنالیز آماری قرار گرفته و نتایج با استفاده از برنامه Excel پردازش شد.

یافته‌ها

در ۱۰۹ مورد بیمار مورد مطالعه، کلتاز در پسرها شایع‌تر بود به طوری که ۶۳ پسر (۵۷/۷٪) و ۴۶ دختر (۴۲/۲٪) وجود داشت.

جدول-۱: فراوانی علل کلستاز نوزادی در مراجعین به مرکز طبی کودکان

علت	درصد فراوانی	فراوانی
INH	۳۱/۱۹	۳۴
EHBA	۲۵/۶۸	۲۸
گالاکتوزومی	۱۰/۰۹	۱۱
Torch	۵/۵	۶
CF (کیتیک فیروزیس)	۳/۶۶	۴
کمبود α_1 آنتی تریپسین	۳/۶۶	۴
سپسیس	۲/۷۵	۴
UTI	۲/۷۵	۳
هیپوپلازی مجاری صفراوی داخل کبدی	۲/۷۵	۳
هیپوتیروئیدی	۲/۷۵	۳
کیست کلدوک	۲/۷۵	۳
تیروزینمی	۰/۹۱	۱
بدون تشخیص	۴/۵۸	۵
جمع	۱۰۰	۱۰۹

جدول-۲: مقایسه برخی خصوصیات بیماران مبتلا به INH و EHBA در بیماران کلستاز نوزادی در مرکز طبی کودکان (۸۰-۷۵)

خصوصیات نوزادان	EHBA	INH
جنسیت پسر	۳۲/۱۴	۵۸/۸۲٪
دختر	۶۷/۸۵٪	۴۱/۱۷٪
سن شروع زردی (روز)	۲۶	۱۸
متوسط سن تشخیص (روز)	۴۸	۴۵
هیپاتومگالی	۸۹/۲۸٪	۷۰/۵۸٪
اسپلنومگالی	۶۰/۷۱٪	۳۵/۲۹٪
PT نرمال	۲۱/۴۲٪	۷۹/۴۱٪

بحث

در مطالعه حاضر نیز همانند اغلب مطالعات به عمل آمده در سایر نقاط دنیا INH و EHBA شایع‌ترین علت کلستاز را در دو ماهه اول زندگی به خود اختصاص می‌دهند. در یک مطالعه که در عربستان سعودی بر روی ۶۴ شیرخوار انجام شد هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی در ۴۵٪ موارد و EHBA در ۲۶٪ و سندرم Torch در ۱۵٪ موارد علت کلستاز را به خود اختصاص داده بودند.^{۱۲} در مطالعه دیگر نتایج مشابهی به دست آمده است.^{۱۵-۱۳} نکته مهم در این مطالعه آن است که فراوانی هپاتیت در جنس مذکر و فراوانی EHBA در جنس مونث بیشتر است که این نتایج از نظر آماری قابل ملاحظه بود و این

خاص همراه داشتند که یک نفر سندرم داون و دو نفر سندرم آلزایل داشتند. SGPT، SGOT، PT و آلکالن فسفاتاز اندازه‌گیری شد. حداقل میزان SGOT هفت و حداکثر آن ۸۴۰ (متوسط ۱۷۶/۲) بود. در نیمی از بیماران این آنزیم بالاتر از ۱۵۰ بود. حداقل میزان SGPT پنج و حداکثر آن ۴۵۰ (متوسط ۱۴۵/۴) بود. نیمی از بیماران SGOT بالای ۱۰۲ داشتند. کمترین میزان Alk. ph، ۷۲ و بیشترین مقدار آن، ۱۰۵۰ (متوسط ۴۴۶/۳) بود که نیمی از بیماران آلکالن فسفاتاز بالای ۳۶۰ داشتند. در این بیماران کمترین میزان PT، ۱۱ ثانیه و بیشترین میزان، ۱۲۰ ثانیه (متوسط ۲۱/۸) بود. با توجه به جدول ۱ شایع‌ترین علت، هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی بود که ۳۴ بیمار (۳۱/۱۹٪) به آن مبتلا بودند. آترزی مجاری صفراوی خارج کبدی با ۲۸ بیمار (۲۵/۶۸٪) در مقاوم دوم قرار داشت. گالاکتوزومی در ۱۱ بیمار (۱۰/۰۹ درصد)، CF در چهار بیمار (۳/۶۶ درصد)، UTI و کیست کلدوک و هیپوتیروئیدی هر کدام در سه بیمار (۲/۷۵ درصد) گزارش شده بود. سه نفر (۲/۷۵٪) هیپوپلازی مجاری صفراوی داخل کبدی داشتند که دو مورد از آنها به سندرم آلزایل مبتلا بودند. برای شش بیمار (۵/۵٪) تشخیص Torch مطرح شده بود. در پنج بیمار، در نهایت تشخیص خاصی مطرح نشد. از ۳۴ بیمار مبتلا به INH، ۲۰ بیمار (۵۸/۸۲٪) پسر و ۱۴ بیمار (۴۱/۱۷٪) دختر بودند. متوسط سن تشخیص ۴۵ روزگی و متوسط سن شروع زردی، ۱۸ روزگی بود. هپاتومگالی در ۷۰/۵۸ درصد بیماران مبتلا به INH دیده شده بود. از ۲۸ مورد بیماری که به EHBA مبتلا بودند، ۱۹ بیمار (۶۷/۸۵٪) دختر و ۹ بیمار (۳۲/۱۴٪) پسر بودند. متوسط سن تشخیص در این بیماران ۴۸ روزگی و متوسط سن شروع زردی، ۲۶ روزگی بود. در ۸۹/۲۸ درصد بیماران مبتلا به EHBA هپاتومگالی و در ۶۰/۷۱٪ آنها اسپلنومگالی گزارش شده بود. در ۱۴ بیمار از ۱۸ بیمار که کشت خون مثبت داشتند، بعد از درمان آنتی‌بیوتیکی شاهد برطرف شدن زردی و افت بیلی‌روبین و آنزیمهای کبدی به سطوح نرمال نبودیم، در بررسی‌های تکمیلی برای چهار بیمار گالاکتوزومی، برای یک بیمار تیروزینمی، برای سه بیمار INH و برای دو بیمار دیگر EHBA مطرح شده بود. چهار بیمار دیگر هم سطوح پایین α_1 آنتی‌تریپسین داشتند که در نهایت تشخیص احتمالی کمبود α_1 آنتی‌تریپسین برای آنها مطرح شده بود. در میان ۱۱ بیمار که گالاکتوزومی داشتند ۹ بیمار (۸۱/۱۸٪) پسر و دو بیمار (۱۸/۱۸٪) دختر بودند.

۱۵-۱۰٪ علت کلستاز را به خود اختصاص می‌دهد.^۳ که این تفاوت در نتایج قابل تأمل است که در حال حاضر ما توجه خاصی برای آن نداریم. نکته قابل توجه دیگر در این مطالعه آن است که میانگین وزن هنگام تولد در بیماران مورد مطالعه بالاتر از ۲۸۰۰ gr بود که به نظر می‌رسد LBW یافته شایعی در این بیماران نباشد. اما در برخی مطالعات به وجود LBW بعنوان یکی از خصوصیات بارز در کلستاز نوزادی اشاره شده است.^۶ حدود ۷۰٪ کلستاز ناشی از INH و EHBA می‌باشد که با توجه به ماهیت متفاوت این دو بیماری می‌بایستی با اتخاذ تدابیر مناسب به تشخیص زود هنگام اتیولوژی بیماری کمک کرد، برای رسیدن به این مهم توصیه می‌شود آموزش والدین و پزشکان در خصوص توجه به علائم بالینی و ارجاع به موقع بیماران مورد توجه قرار گرفته و دستورالعمل مناسبی در برخورد مرحله به مرحله با کلستاز نوزادی تدوین گردد.

اختلاف‌ها معنی‌دار است و در هر دو مورد ($p < 0.05$) می‌باشد. در برخی مطالعات هم که در کشورهای غربی به عمل آمده نتایج مشابهی به دست آمده است.^{۱۶} در مطالعه بیمارستان مفید تهران در سالهای ۶۸-۷۳ ارجحیت جنسی بین گروه‌ها ذکر نشده است.^{۱۷} نکته جالب توجه دیگر در این مطالعه تفاوت فراوانی هیپاتومگالی در بیماران هیپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی و EHBA است. به طوری که در ۹۰٪ بیماران EHBA و در ۷۰٪ موارد در بیماران INH مشاهده می‌شد که این تفاوت از نظر آماری قابل ملاحظه و معنی‌دار است. ($p < 0.05$) این تفاوت در جنسیت و تفاوت در علائم بالینی می‌تواند یک عامل کلیدی مهم در تشخیص افتراقی بین این دو علامت مهم و شایع کلستاز باشد که باید مورد نظر پزشکان باشد. در مطالعه ما سندرم Torch حدود ۵٪ علت کلستاز را به خود اختصاص داده است. در حالی که در مطالعات مختلف در سایر نقاط دنیا Torch در حدود

References

- Walker WA, Dune PR, Hamilton JR. Pediatric gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, Management. 3rd ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2000.
- Wyllie R, Hyams JS. Pediatric Gastrointestinal diseases, pathophysiology, diagnosis Management. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999.
- Behrman RE, Kliegman RM and Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
- Sherlock S, Dooley JS. Diseases of the Liver and Biliary System. 11th ed. Oxford: Blackwell Publishing Co; 2002.
- Silverman A, Alagille D. Pediatric Clinical Gastroenterology. 4th ed. St Louis: Mosby; 1994.
- Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-prenatal medicine. 7th ed. Philadelphia: Mosby; 2002.
- Suchy F, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver Disease in Children. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1994.
- Molina Merino A, Martinez-Huguet F, Asensi Monzo MT, Brines Solanes J, Codoner Franch P. Cholestatic-type hepatitis in childhood. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 253-6.
- Mowat AP. Liver disorders in childhood. 3rd ed. Oxford: Butterworth Heinemann; 1998.
- Ira shah. Alpha-I Antitrypsin-deficiency pediatric on call 6/11/2000 last update.
- Chen HL, Chang PS, Hsu HC, Lee JH, Ni YH, Hsu HY, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis with high gamma-glutamyltranspeptidase levels in Taiwanese infants: role of MDR3 gene defect? *Pediatr Res* 2001; 50: 50-5.
- Abdullah AM, al Fadel Saleh M, al Madan M, el Mouzan M, Olassope B. Infantile cholestasis in the Central-Eastern Province Saudi Arabia. *J Trop Pediatr* 1997; 43: 138-42.
- Yachha SK, Khanduri A, Kumar M, Sikora SS, Saxena R, Gupta RK, et al. Neonatal cholestasis syndrome: an appraisal at a tertiary center. *Indian Pediatr* 1996; 33: 729-34.
- Matthai J, Paul S. Evaluation of Cholestatic Jaundice in Young Infants. *Indian Pediatrics* 2001; 38: 893-8.
- Indian Academy of Pediatrics. Pediatric Gastroenterology Subspecialty Chapter. Consensus report on neonatal cholestasis syndrome. Pediatric Gastroenterology Subspecialty Chapter of Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr* 2000; 37: 845-51.
- Oliver MR, Pinto A. fetal cholestatic hepatitis in an infant, unusual etiology. *The Canadian Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 217-20.
- امینی مهشید، محکم معصومه. اتیولوژی کلستاز در مراجعین به بیمارستان کودکان مفید در سالهای ۷۳-۱۳۷۸. فصلنامه پژوهشی پژوهنده ۱۳۷۶، سال ۲، شماره ۴: صفحات ۹۷ تا ۱۰۱.

Etiologic assessment of neonatal cholestasis: a six year study in Children Medical Center, Tehran

Fallahi GH*
Farahmand F
NematKhorasani E

Department of Pediatrics

Tehran University of Medical
Sciences.

Abstract

Background: Neonatal cholestasis is an important disease of the liver and biliary ducts in infancy. In neglected cases, the disease has irreversible complications. Idiopathic neonatal hepatitis, biliary atresia, TORCH infections and choledochal cyst are important causes of neonatal cholestasis. The aim of this study was to determine the causes of cholestasis among neonates admitted to the Children's Medical Center of Tehran University.

Methods: This is a descriptive, retrospective study including 109 patients diagnosed with obstructive icterus, from 1994 to 2001. With data collected from hospital records, the inclusion criteria consisted of cholestasis with a conjugated bilirubin of up to 2 mg/dl from at least two laboratory samples (20% of total bilirubin). The definitive diagnosis of cholestasis included the laboratory investigations, which were in the patients' hospital records and documented by their physicians.

Results: Our patients (63 males and 46 females) had a mean age of 40 ± 6 days. The most common clinical findings were icterus, acholic stool and hepatosplenomegaly. The most common cause of cholestasis was idiopathic neonatal hepatitis followed by biliary atresia, which together caused 75% of all the cases in this study.

Conclusions: In our general population, the most common causes of neonatal cholestasis are hepatitis and biliary atresia. In other investigations, the etiology of neonatal cholestasis was different than that of this study. Because the number of different disorders presenting with cholestasis may be greater during the neonatal stage than at any other time of life, early diagnosis and treatment is very important for improved prognosis.

Keywords: Cholestasis, neonate, hepatitis, biliary atresia, obstructive icterus.

* Corresponding author
Children's Medical Center, Gharib
Str., Keshavarz Blvd., Tehran.
Tel: +98-21-66929216
email: Jhfallahi@tums.ac.ir