

Ekstrahepatik biliyer atrezili bir çocukta hipertrofik osteoartropati

Zarife Kuloğlu¹, Aydan Kansu², Filiz Ekici¹, Fulya Demirçeken¹,
Ercan Tutar², Nurten Girgin³

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Kuloğlu Z, Kansu A, Ekici F, Demirçeken F, Tutar E, Girgin N. (Department of Pediatrics, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Hypertrophic osteoarthropathy in a child with extrahepatic biliary atresia. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 189-193.

Hypertrophic osteoarthropathy (HO) is a syndrome characterized by clubbing of the fingers and toes, periosteal reaction and arthritis. It is rarely seen in childhood. There are a few reports in the literature of pediatric patients biliary atresia who developed HO. It has been suggested that pulmonary arteriovenous shunting plays an important role in the pathogenesis. Steroid and nonsteroid antiinflammatory therapy can be helpful in symptomatic patients. Here, we present a girl patient diagnosed as biliary atresia who developed HO in follow-up. We want to emphasize that children with chronic liver disease who present with finger clubbing or soft tissue hypertrophy of the fingers should be a warning for hepatic hypertrophic osteoarthropathy (HHO). Furthermore, HHO should be considered in differential diagnosis in the cases of arthritis and arthralgia.

Key words: children, hypertrophic osteoarthropathy, liver failure, extrahepatic biliary atresia.

ÖZET: Hipertrofik osteoartropati (HO) çocuklarda çok seyrek görülen, el-ayak parmaklarında çomaklaşma, periostal reaksiyon ve artrit/artralji ile karakterize bir sendromdur. Literatürde HO gelişen çok az sayıda biliyer atrezili çocuk hasta bildirilmiştir. Patogenezde pulmoner arterio-venöz şantların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Semptomatik hastalarda steroid ve nonsteroid anti-enflamatuvar tedavi yararlı olabilir. Burada biliyer atrezi tanısı ile izlenirken HO gelişen bir kız hasta sunularak, kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda el-ayak parmaklarında çomak parmak veya parmak yumuşak dokusunda hipertrofinin HO için uyarıcı olduğunu ve artrit ve artralji varlığında ayırıcı tanıda HO'nun da düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: hipertrofik osteoartropati, karaciğer yetmezliği, ekstrahepatik biliyer atrezi.

Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda sık görülen kemik komplikasyonları rikets ve osteoporoz; seyrek görülen bir başka kemik komplikasyonu ise hepatik hipertrofik osteoartropatidir (HHO)^{1,2}. Hipertrofik osteoartropati (HO) çocuklarda çok seyrek görülen, el ve ayak parmaklarında çomaklaşma, periostal reaksiyon ve artrit/artralji ile karakterize bir sendromdur¹. HHO biliyer atrezi ve primer biliyer siroz başta olmak üzere kronik karaciğer hastalıklarında görülebilir². HHO ilk kez 1895'de biliyer atrezili iki kız çocuğunda tanımlanmıştır³. Daha sonraki yıllarda bildirilen

çocuk hasta sayısı çok azdır²⁻⁴. Burada biliyer atrezi tanısı ile izlenirken HO gelişen bir kız hasta sunulmaktadır.

Vaka Takdimi

Postnatal dördüncü günde sarılığı fark edilen kız bebek ilk kez 45 günlükken sarılık ve akolik dışkılama yakınması ile kliniğimize getirildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Neonatal kolestaz açısından değerlendirilen hastanın klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik bulguları ekstrahepatik biliyer atrezi ile uyumlu bulundu. İki aylık iken Kasai

ameliyatı yapıldı ve sarılıkta kısa süreli bir düzelme görüldü. Daha sonra sarılık giderek artarak devam etti. Beş buçuk aylıkken splenomegali gelişen hastaya sekiz aylıkken ikinci kez karaciğer biopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsisinde sirotik değişiklikler saptandı. Bir yaşında çomak parmak ve hipersplenizm bulguları (anemi, lökopeni, trombositopeni) ortaya çıktı. Üç yaşında iken asit gelişen hastaya sprinolakton başlandı. Asit bu tedaviye kısmen yanıt verdi ve izlem süresince parasentez gereksinimi olmadı. Altı yaşında iki kez ösefagus varis kanaması nedeniyle band ligasyonu uygulandı ve ösefagus varis profilaksisi için propranolol başlandı. Uygun canlı donörü olmadığı için kadavra-karaciğer transplantasyonu programına alındı.

İlk eklem bulguları hasta altı yaş üç aylıkken ortaya çıktı. El parmak falankslarında ve her iki dizde ağrısız şişlikler saptandı. Akut faz reaktanlarından sedimentasyon 12 mm/saat (normali <20 mm/saat), C-reaktif protein (CRP) 0.08 mg/dl (normali 0-0.8 mg/dl) idi. Radyolojik incelemede osteoporotik değişiklikler dışında bir patoloji saptanmadı. Serum kalsiyum 9.1 mg/dl (normali 8.1-10.5 mg/dl), fosfor 4.3 mg/dl (normali 2.6-5.5 mg/dl), alkalen fosfat 505 U/L (normali 145-420 U/L), 25 OH D₃ 9.3 mg/dl (7.6-75 µg/dl) ve parathormon düzeyi 11.8 pg/ml (normali 9.5-75 pg/ml) idi. Kemik mineral dansitometrisi osteoporoz ile uyumlu bulundu (z skor -2.7). Bir ay sonra travmatik sağ femur başı kırığı nedeni ile kapalı redüksiyon ve uzun bacak alçısı uygulandı.

Hasta altı yaş dokuz aylıkken, sağ ayağı üzerine basamama şikayeti ile getirildi. Fizik muayenesinde; daha önceki bulgularına ek olarak el parmaklarında yumuşak dokuda hipertrofi, sağ dizde daha belirgin olan her iki dizde deformite, şişlik, ısı artışı, hassasiyet, effüzyon ve ekstansiyon kısıtlılığı saptandı. Hastanın ateşi yoktu. Laboratuvar incelemelerinde; lökosit sayısı 2300/mm³, hemoglobin 9.2 gr/dl, hematokrit %30.1, trombosit sayısı 129.000/mm³, sedimentasyon hızı 75 mm/saat (normali <20 mm/saat), CRP 6.1 mg/dl (normal 0-0.8 mg/dl) romatoid faktör 24 IU (normal değerleri 0-20 IU), anti-streptolizin O (ASO) 25 IU/ml (normali 0-200 IU/ml), anti-nükleer antikor (ANA) negatif, anti-dsDNA negatif, C3 133 mg/dl (normali 77-115), C4 20 mg/dl (normali 16-38 mg/dl) bulundu.

Tüberküloz enfeksiyonu açısından akciğer grafisi normaldi, PPD 0 mm (bir tane BCG skarı vardı), Salmonella ve Brusella aglütinasyon testleri negatif idi. Serum Ig A, G, M düzeyleri yaşa göre normal bulundu. Septik artrit eklem sıvısı aspirasyonu ile ayırt edildi. Sonuç olarak hastada septik ya da kollojen doku hastalığına ilişkin klinik ve laboratuvar bulgu saptanmadı. Kemik grafi-lerinde diffüz osteopeni, sol elde belirgin bilateral ikinci ve üçüncü proksimal falankslarında periostal kalınlaşma ve yumuşak doku şişliği, diz ekleminde yumuşak doku şişliği, ulna ve radiusta periostal reaksiyon saptandı (Şekil 1 ve 2). Diz MRI'nda her iki diz ekleminde sinovial kalınlaşma ve minimal effüzyon saptandı (Şekil 3A ve 3B).

El-ayak parmaklarında çomak parmak, el parmaklarında yumuşak doku şişlikleri, dizlerde artrit/artralji ve periostal reaksiyonu olan hastaya HHO tanısı konuldu (Şekil 4-6). Eklem ağrısının olduğu dönemde yaklaşık bir hafta kadar nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (ibuprofen) verildi. Eklem ağrısı ve hassasiyeti geriledi, yaklaşık altı aylık izlemde herhangi bir şikayeti olmadı ve herhangi bir tedavi almadı, ancak her iki diz ve parmaklardaki yumuşak doku şişliklerinin devam ettiği görüldü.



Şekil 1. Sol elde belirgin bilateral ikinci ve üçüncü proksimal falankslarında periostal kalınlaşma ve yumuşak doku şişliği, ulna ve radiusta periostal reaksiyon.



Şekil 2. Diz ekleminde yumuşak doku şişliği



Şekil 3A



Şekil 3B

Şekil 3. Diz MRI'nda T1 ağırlıklı sagittal (A) ve coronal (B) kesitte her iki diz ekleminde sinovial kalınlaşma,

Tartışma

Hipertrofik osteoartropati yetişkinlere göre çocuklarda oldukça seyrek görülür¹. HO primer veya sekonder nedenlere bağlı olarak gelişir⁵. Çocukluk yaş grubunda sekonder nedenler daha sıktır¹. HO başta kronik pulmoner enfeksiyonu olan hastalarda olmak üzere, konjenital kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları ve malignite durumunda görülür³.

Hepatik hipertrofik osteoartropati primer biliyer siroz, biliyer atrezi, primer sklerozan kolanjit, alkolik siroz, hepatik anjiosarkoma, hepatosellüler karsinoma ve Wilson hastalığı gibi

kronik karaciğer hastalıklarında görülebilir^{2,4,6}. Literatürde hipertrofik osteoartropati gelişen çok az sayıda biliyer atrezili çocuk hasta bildirilmiştir^{3,4}.

Hepatik hipertrofik osteoartropati uzun kemiklerde periostal reaksiyon ile karakterizedir². El ve ayak parmaklarında çomaklaşma hemen hemen değişmez klinik bulgusudur³.

Asemptomatik vakaların (%35) yanı sıra kemik ağrısı, büyük eklemleri tutan artalji (%55) ve akut artrit (%15) ile ortaya çıkan vakalar olabilir³. Artritli hastalarda ağrıya bağlı hareket kısıtlılığı gelişebilir⁴. HHO'lu hastalarda klinik



Şekil 4. El parmaklarında çomak parmak.



Şekil 5. Ayak parmaklarında çomak parmak.

olarak hemen hepsinde sarılık, çomak parmak ve yarısında asit görülmektedir.² HO'da görülen iskelet değişiklikleri ile asit, sarılık ve portal hipertansiyon gibi klinik bulgular arasında bir ilişki olmadığı bildirilmektedir.² HO karaciğer hastalığı tanısından sonra ortalama altı yıl (2-12 yıl) içinde ortaya çıkar.² Hastamızda da altı yaşında iken kronik karaciğer yetmezliği, çomak parmak, el parmaklarında yumuşak doku şişlikleri, başlangıçta asemptomatik, daha sonra sağ diz eklemine tutan akut artrit ile karakterize HO gelişmiştir.

En çok etkilenen kemikler distal tibia, fibula, radius ve ulnadır.³ Ancak ileri evrelerde metakarplar, metatars, falanks, femur ve



Şekil 6. Her iki dizde artrit

humerus da etkilenebilir.³ Hastamızda da özellikle diz, radius, ulna ve falankslar etkilenebilir.

Histolojik olarak periostun iç yüzeyinde osteoid depolanması ve kemik korteksinde periost ayrılması görülür. Periost kalınlaşır, kambiyum tabakasında proliferasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülür.^{2,3} HO tanısı radyolojik bulgulara dayanmaktadır.² En sık görülen radyolojik bulgusu simetrik olarak uzun kemik gövdesinde görülen yeni periost oluşumudur.³ Periostal yeni kemik oluşumu uzun kemik diafiz distal ucunda ince radyolüsent bir bantla, alttaki korteksten ayrılan ince opak bir çizgi halinde görülür.^{2,3} Periost altında yeni kemik oluşumu periost ile korteks arasında düzensiz birleşme alanlarına ve soğan kabuğu görünümüne neden olabilir.² Periostal reaksiyon epifizyal büyümeyi değiştirerek patella şeklinde değişiklik oluşturabilir.⁷ HO'da görülen diğer radyolojik bulgular; parmaklarda çomaklaşma, osteopeni ve eklem çevresinde sinoviyal doku kalınlaşmasına bağlı şişliklerdir.³ Hastamızda yaygın osteopeninin yanı sıra radius ve ulnada periostal reaksiyon, falankslarda periostal kalınlaşma, diz eklemi çevresinde sinoviyal doku kalınlaşması gibi HO için tipik radyolojik bulgular saptanmıştır.

Etiyoloji bilinmemekle beraber hipoksi, endokrin ve bazı nörojenik faktörler suçlanmaktadır. Patogenezi pulmoner arterio-venöz şantların önemli rol oynadığı düşünülmektedir.^{2,6} Karaciğer sirozunda pulmoner şantlar

(plevral veya nadiren portopulmoner) gelişebilir. Akciğerde yıkılan ve kemik gelişimini ve hücre büyümesi uyaran hormon ve büyüme faktörü benzeri maddelerin yıkılmadan dolaşıma geçtiği ve periferde kemikleri etkilediği sanılmaktadır. Ancak siyanotik kalp hastalıklarında belirgin sağ-sol sant olmasına rağmen HO gelişimi çok seyrek. Günümüzde daha çok henüz bilinmeyen stimulatör faktörlerin karaciğerde yıkıma uğramadan portosistemik şantlarla direkt sistemik dolaşıma geçmesine neden olduğu üzerinde durulmaktadır^{2,6}. Son yıllarda karaciğer sirozunda trombositlerden kaynaklanan büyüme faktörünün (platelet-derived growth factor, PDGF) pulmoner arteriovenöz şantlara bağlı olarak direkt sistemik dolaşıma geçerek parmaklarda çomaklaşmaya ve HO'ya neden olduğu öne sürülmüştür⁸. Yapılan çalışmalarda HO ile nöronal mekanizmalar, büyüme hormonu, östrojen, kalsiyum-fosfor-alkalen fosfataz-parathormon, toksik dozlarda A vitamini ve dolaşan immünglobülinler arasında ilişki bulunamamıştır^{2,6}.

Hipertrofik artropatide tedavi seçenekleri arasında kortikosteroidler, aspirin, nonsteroid anti-enflamatuvarlar ve vagatomi sayılabilir⁶. Bazen steroid enjeksiyonu ve nonsteroid anti-enflamatuvar tedaviye yanıt alınamayabilir². Son yıllarda başarılı karaciğer transplantasyonu ile artrit bulgularında tam klinik iyileşme sağlandığı gösterilmiştir^{2,9}. Pitt ve arkadaşları⁴ ciddi karaciğer hastalığı olan altı hastanın dördünde karaciğer transplantasyonu ile üç gün ile 18 ay arasında değişen sürelerde HO'ya bağlı artrit bulgularında tam düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Bu hastalardan ikisi biliyer atrezili çocuk hastadır⁴. Hastamızın başlangıçtaki akut artrit bulguları nonsteroid anti-enflamatuvar tedaviye yanıt vermiştir. Hasta halen herhangi bir medikal tedaviye gereksinimi olmadan asemptomatik olarak izlenmektedir.

Hepatik hipertrofik osteoartropati, kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda seyrek görülen bir kemik komplikasyonu olmakla birlikte artrit ve artralji varlığında ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Ancak HHO'nun çoğu hastada asemptomatik olabileceği unutulmamalıdır. Sonuç olarak kronik karaciğer hastalığı olan bir hastada el-ayak parmaklarında çomak parmak veya parmak yumuşak dokusunda hipertrofi HHO için uyarıcı olmalı ve bu hastalar uzun kemik grafilerileri ile radyolojik olarak taranmalıdır. Semptomatik hastalarda steroid ve nonsteroid anti-enflamatuvar tedavi yararlı olabilir. Günümüzde karaciğer transplantasyonu ile bu komplikasyonda tam düzelme sağlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Staalman CR, Umans U. Hypertrophic osteoarthropathy in childhood malignancy. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 676-679.
2. Epstein O, Ajdukiewicz AB, Dick R, Sherlock S. Hypertrophic osteoarthropathy. *Am J Med* 1979; 67: 88-97.
3. Rothberg AD, Boal DK. Hypertrophic osteoarthropathy in biliary atresia. *Pediatr Radiol* 1983; 13: 44-46.
4. Pitt P, Mowat A, Williams R, Hamilton E. Hepatic hypertrophic osteoarthropathy and liver transplantation. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 338-340.
5. Jajic Z, Jajic I, Nemcic T. Primary hypertrophic osteoarthropathy: clinical, radiological and scintigraphic characteristics. *Arch Med Res* 2001; 32: 136-142.
6. Wolfe SM, Aelion JA, Gupta RC. Hypertrophic osteoarthropathy associated with a rejected liver transplant. *J Rheumatol* 1987; 14: 147-151.
7. Ansell BM. Hypertrophic osteoarthropathy in the paediatric age. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 7: 15-18.
8. Dickinson CJ. The aetiology of clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 330-338.
9. Taillandier J, Alemanni M, Samuel D, Bismuth H. Hepatic hypertrophic osteoarthropathy: the value of liver transplantation. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 80-81.