

## کلستاز نوزادی

دکتر ماندانا رفیعی\*، فوق تخصص گوارش کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر مجید محله‌ای، دستیار کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

### خلاصه

**هدف:** سندرم کلستاز نوزادی شامل طیف وسیعی از وضعیت‌های کلینیکی از ناهنجاری‌های مادرزادی مجاری صفراوی، عوامل عفونی و اختلال متابولیسم تا بعضی بیماریها با زمینه ژنتیکی و یا بدون ارتباط با آن می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی یافته‌های اپیدمیولوژیک و کلینیکی کلستاز در مرکز پزشکی کودکان جهت دستیابی به روشهای معتبر تشخیص و درمان این بیماران است.

**روش مطالعه:** بررسی بصورت گذشته نگر روی یافته‌های دموگرافیک بیماران مبتلا به کلستاز در این مرکز از ابتدای سال ۱۳۷۹ تا پایان سال ۱۳۸۳ صورت گرفته است.

**یافته‌ها:** طبق این بررسی در ۶۱ مورد کودک مبتلا به کلستاز، نسبت مذکر به مونث ۲ به ۱ بود. علل داخل کبدی در ۷۳/۷٪ موارد مشاهده گردید و شامل هیپاتیت نوزادی ۲۰ مورد، بیماری متابولیک ۱۴ مورد، سیتومگالوویروس ۲ مورد، پائوسیتی مجاری صفراوی ۷ مورد، سندرم صفراوی غلیظ شده ۱ مورد و هیستوسیتوز ۱ مورد بود. علل خارج کبدی کلستاز ۲۶/۳٪ موارد را تشکیل می‌داد که شامل ۲ مورد کیست کلدوک و ۱۴ مورد آترزی مجاری صفراوی خارج کبدی بود.

**نتیجه‌گیری:** شایعترین علت کلستاز در مطالعه حاضر عوامل داخل کبدی بود. ارجاع سریع شیرخواران مبتلا به کلستاز دوره نوزادی توسط آموزش والدین و همچنین پرسنل و بخشهای مختلف بهداشتی می‌تواند موجب تشخیص سریعتر و نتایج درمانی بهتر در این شیرخواران گردد.

\*مسئول مقاله، آدرس:

تبریز، خیابان ششگلان، مرکز آموزشی

درمانی کودکان، بخش گوارش

E.mail:mrafeey@yahoo.com

**واژه‌های کلیدی:** کلستاز نوزادی، کلستاز داخل کبدی، انسداد مجاری صفراوی خارج

کبدی، هیپاتیت.

### مقدمه

نوزادی شوند. کلستاز نوزادی را می‌توان به دو دسته بزرگ خارج کبدی و داخل کبدی تقسیم بندی کرد. علل خارج کبدی خود شامل ضایعات آناتومیک و آترزی مجاری صفراوی خارج کبدی می‌شود. علل داخل کبدی هم شامل آسیب هپاتوسیت‌ها (ویرال، متابولیک، ایدیوپاتیک) و آسیب مجاری صفراوی (هیپوپلازی یا کاهش مجاری صفراوی داخل کبدی) می‌باشد.

دراکثر مطالعات انجام شده از بین علل فراوان مطرح شده برای کلستاز، فراوانی آترزی صفراوی خارج کبدی (Extra hepatic Biliary Atresia) و هیپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی (Idiopathic neonatal Hepatitis)، بیش از علل دیگر می‌باشد[۱].

کلستاز نوزادی به افزایش طولانی مدت بیلی‌روبین کونژوگه تا بعد از ۱۴ روزاول زندگی گفته می‌شود و در آن سطح بیلی‌روبین کونژوگه بالای ۲ میلی‌گرم درصد، یا بیشتر از ۲۰ درصد سطح کل بیلی‌روبین می‌باشد[۱]. شیوع کلستاز نوزادی در مناطق مختلف جهان متفاوت است، بطوری‌که از استرالیا یک مورد در هر ۵۰۰۰ تولد زنده و از نروژ یک مورد در هر ۹۰۰۰ تولد زنده گزارش شده است[۲].

عوامل اتیولوژیک متعددی می‌توانند باعث درگیری سیستم هپاتوبیلیاری شده با ایجاد انسداد مکانیکی جریان صفرا یا اختلال عملکرد هپاتوسیت‌ها باعث کلستاز

افتراقی آن یکی از مسائل مهم و حیاتی در طب کودکان می‌باشد.

در مطالعه حاضر ما به بررسی پنج ساله شیرخوارانی که بعثت کلاستاز نوزادی به بخش گوارش مرکز پزشکی کودکان تبریز ارجاع شده‌اند، پرداختیم. با توجه به این که این بخش تنها بخش فوق تخصصی منطقه شمال غرب کشور بوده و بیماران استانهای همجوار نیز به این مرکز ارجاع می‌شوند، هدف از این بررسی ارائه اطلاعات اپیدمیولوژیک، بالینی، آزمایشگاهی و پروگنوستیک و طرح‌ریزی استراتژی صحیح برخورد با کلاستاز نوزادی با توجه به امکانات و محدودیتهای منطقه می‌باشد. انتخاب استراتژی صحیح و مناسب و اجتناب از آزمایشات و اقدامات غیرضروری و پرهزینه و ارجاع سریع بیماران بدون تلف شدن وقت طلایی برای عمل جراحی، اهمیت حیاتی در نجات جان این دسته از بیماران خواهد داشت.

### مواد و روشها

این مطالعه بصورت گذشته‌نگر در کلیه بیمارانی که از ابتدای سال ۱۳۷۹ تا پایان سال ۱۳۸۳ بعثت کلاستاز نوزادی در بخش گوارش مرکز پزشکی کودکان بستری شده‌اند انجام شد. پرونده‌های بستری و درمانگاهی بیماران مطالعه و اطلاعات لازم شامل اطلاعات فردی، تظاهرات بالینی، آزمایشات بیوشیمیایی بعمل آمده، بررسی‌های سونوگرافیک و رادیولوژیک، تستهای بالینی، بررسی‌های سِرولوژیک از نظر بیماریهای ویرال و متابولیک، آنومالی‌های همراه دیگر، اقدامات درمانی طبی و جراحی بعمل آمده، تشخیص نهایی و وضعیت پروگنوستیک بیماران استخراج شد. در همه بیماران بعد از انجام آزمایشات اولیه بیوشیمیایی، بعنوان اولین قدم در افتراق کلاستاز داخل کبدی و خارجی، سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی انجام شد.

از همه بیماران بجز ۶ مورد بیوپسی کبد از راه پوست بعمل آمده و بررسی‌های هیستوپاتولوژیک توسط پاتولوژیست بر روی نمونه‌ها انجام شد. در انتها نتایج جمع بندی شده و بیماران براساس تشخیص هیستوپاتولوژیک به دو گروه کلاستاز خارج کبدی و کلاستاز داخل کبدی تقسیم شدند. برای کلیه بیماران ویتامین‌های محلول در چربی شامل ویتامین‌های A, D, E, K تجویز شد و شیرخواران شیرمادرخوار علاوه بر شیر، رژیم تکمیلی

هیپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی (INH) عبارت است از التهاب سلولهای کبدی با اتیولوژی نامعلوم که اولین بار توسط Craig و Landing در سال ۱۹۵۲ میلادی از نظر هیستولوژیک شرح داده شد [۴]. میزان بروز آن توسط Balistreri در حدود ۱/۲۵ مورد در هر ۱۰۰۰۰ تولد زنده تخمین زده شده است [۵].

آترزی صفراوی (BA) بیماری است با علت ناشناخته که در دوران کودکی اتفاق می‌افتد و باعث انسداد کامل یک سگمان یا تمامی مجاری صفراوی خارج کبدی می‌شود. میزان بروز آن توسط Balistreri یک مورد در هر ۸۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰ تولد زنده و در حدود ۱/۳ موارد کل کلاستاز نوزادی تخمین زده شده است [۵].

بعد از سال ۱۹۶۸ با گسترش عمل کازایی (هپاتوپورتوانتروستومی) بسیاری از موارد که بعنوان آترزی صفراوی غیرقابل اصلاح قلمداد می‌شد تبدیل به موارد قابل اصلاح با نتایج عالی گردید. هم‌اکنون توافق کلی وجود دارد مبنی بر اینکه در همه بیماران مبتلا به آترزی صفراوی بایستی عمل کازایی انجام شود و اگر این عمل در ۸ هفته اول عمر صورت گیرد میزان موفقیت برقراری جریان صفراوی بعد از عمل بسیار خوب (۹۰٪) می‌باشد. بنابراین تشخیص افتراقی بین علل انسدادی خارج کبدی بخصوص آترزی صفراوی (BA) و علل داخل کبدی اهمیت بسیاری دارد [۶، ۱].

علائم بالینی در همه اشکال کلاستاز نوزادی مشابه همدیگر می‌باشند. علائمی چون زردی، مدفوع آکولیک یا هیپوکولیک، ادرار تیره، اسپلنومگالی و کاهش رشد و نمو می‌تواند در هردسته دیده شود و اختصاص به بیماری خاصی ندارد [۳].

در میان تستهایی که برای افتراق این دو گروه از هم انجام می‌گیرد بیوپسی کبد اهمیت فراوانی دارد. در مطالعات چند کانونی، مطالعه هیستوپاتولوژیک یک روش انتخابی افتراق علل داخل و خارج کبدی کلاستاز نوزادی است و نسبت به دیگر روش‌ها شامل سنتی گرافی مجاری صفراوی (اسکن HIDA)، لوله گذاری دئودنوم، سونوگرافی و کلاتژیوگرافی ارجح می‌باشد [۳]. بطوریکه حدوداً در ۹۰٪ موارد تشخیص درست با مطالعه هیستوپاتولوژیک نمونه بیوپسی کبد داده می‌شود [۲].

با توجه به مطالب فوق روشن است که برخورد با کلاستاز نوزادی به لحاظ لزوم دقت و سرعت تشخیص

کبدی (Paucity) در ۷ بیمار (۱۵٪)، عفونت CMV در ۲ بیمار (۵٪)، سندرم صفرای غلیظ شده و هیستوسیتوز X هرکدام در یک بیمار (۲٪) به عنوان علت کلستاز داخل کبدی یافت شد. با وجود رنگ آمیزی مخصوص نمونه ها والکتروفوروزوپروتئینهای سرم هیچ موردی از کمبود  $\alpha_1$  - آنتی تریپسین گزارش نشد.

از ۴۵ بیمار با کلستاز داخل کبدی ۱۲ بیمار (۲۶٪) وزن تولد زیر ۲۵۰۰ گرم و ۱۹ بیمار (۴۲٪) والدین منسوب داشتند. درحالیکه از ۱۶ بیمار مبتلا به کلستاز خارج کبدی فقط دریک مورد وزن پایین تولد (۱۳۰۰ گرم) بعلت زایمان زودرس وجود داشت و بقیه موارد وزن بالای ۲۵۰۰ گرم و ۴ بیمار (۲۵٪) والدین منسوب داشتند.

شایعترین علائم بالینی که بیماران با آن مراجعه کردند عبارت بود از زردی، ادرار تیره و مدفوع آکولیک. علائمی مانند استفراغ، عدم تغذیه و FTT، تشنج و ادم اندامها، در درجات بعدی قرار داشتند.

شایعترین یافته بالینی درجریان معاینات ایکتر و هپاتومگالی بود و اسپلنومگالی هم در حدود یک سوم موارد وجود داشت ولی هیچ علامت بالینی اختصاصی برای انواع کلستاز نوزادی یافت نشد (جدول ۲).

سونوگرافی فقط ۳ مورد آترزی صفرای و یک مورد کیست کلدوک را قبل از عمل تشخیص داد. اسکن HIDA بعد از ۵ روز تجویز خوراکی فنوباریتال، در ۳۹ مورد بعمل آمد که در ۲۷ بیمار تشخیص آترزی صفرای مطرح شد. با اینحال تنها این تشخیص در ۷ مورد با تشخیص نهایی بیمار مطابقت داشت (۷۴٪ مثبت کاذب).

تعداد ۳۶ نفر از بیماران جهت معاینه چشم به متخصص چشم ارجاع شد که در ۵ بیمار به تشخیص کمک کرد. دو بیمار لکه آلبالوئی (با تشخیص بیماری نیمین پیک)، در ۲ بیمار آتروفی دیسک اپتیک و یک مورد آمبریوتوکسون خلفی (در بیمار مبتلا به سندرم آلزایل) گزارش شد.

شیوع آنومالی‌های مادرزادی همراه در آترزی مجاری صفرای ۳۶٪ موارد و در هپاتیت نوزادی ایدئوپاتیک در ۳۵٪ مشاهده گردید. آنومالی‌های همراه در ۵ بیمار با تشخیص آترزی مجاری صفرای و ۷ بیمار با هپاتیت ایدئوپاتیک نوزادی وجود داشت. آنومالی قلبی مادرزادی

تری گلیسرید با زنجیره متوسط (MCT) و کودکان بزرگتر رژیم پرکالری و پرپروتئین با چربی MCT دریافت می‌کردند. همچنین بیماران مشکوک به عوارض عفونی جهت بررسی و درمان لازم بستری شدند. پروگنوز بیماران براساس پیگیریهای انجام یافته از طریق درمانگاه گزارش بررسی شد.

## یافته‌ها

بیماران شامل ۶۱ شیرخوار با محدوده سنی زمان مراجعه ۱۴ روز تا ۷ ماهگی و متوسط سنی ۶۰ روز (حین اولین مراجعه) می‌باشد (جدول ۱). نسبت پسر به دختر در این مطالعه ۲ به ۱ بود.

جدول ۱: تفکیک سنی بیماران هنگام مراجعه

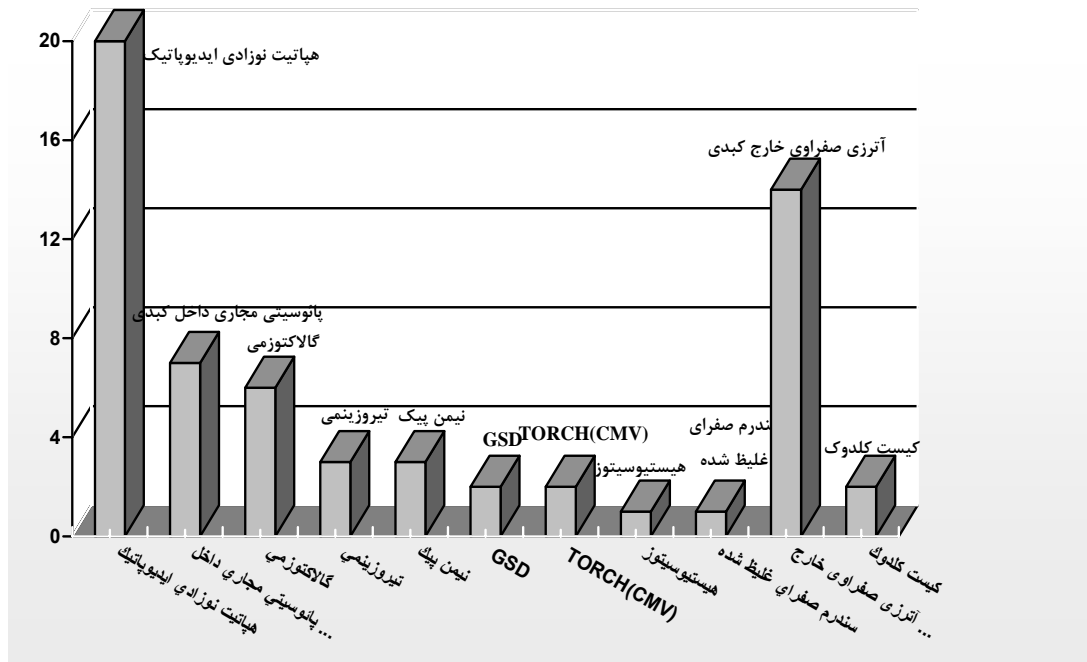
سن مراجعه (روز)	تعداد
۱ - ۳۰	۱۴ (۲۳٪)
۳۱ - ۶۰	۲۶ (۴۳٪)
۶۱ - ۹۰	۱۱ (۱۸٪)
> ۹۱	۱۰ (۱۶٪)

وزن متوسط زمان تولد بیماران ۲۸۰۰ گرم و ۲۳ بیمار والدین منسوب نزدیک داشتند. نوع تغذیه در ۳۲ مورد صرفاً شیرمادر بود و متوسط بیلربیون کل زمان مراجعه ۱۳/۲ و مستقیم ۵/۳ میلیگرم در دسی‌لیتر بود.

در مجموع ۱۶ بیمار (۲۶/۳٪) کلستاز خارج کبدی و ۴۵ بیمار (۷۳/۷٪) کلستاز داخل کبدی داشتند. هپاتیت ایدئوپاتیک نوزادی (۳۳٪) و آترزی مجاری صفرای خارج کبدی (۲۳٪)، جمعاً حدود ۵۵٪ علت کلستاز نوزادی را در این مطالعه تشکیل دادند (نمودار ۱).

دو بیمار از شیرخواران با کلستاز خارج کبدی کیست کلدوک و ۱۴ بیمار دیگر آترزی صفرای خارج کبدی (EHBA) داشتند از ۴۵ مورد کلستاز داخل کبدی در ۲۵ مورد (۵۵٪) علت زمینه‌ای یافت شد. در ۲۰ مورد باقیمانده (۴۵٪) التهاب هپاتوسیت‌ها، بدون علت زمینه‌ای شناخته شده وجود داشت که بعنوان هپاتیت ایدئوپاتیک نوزادی (INH) یا هپاتیت ژانت دسته‌بندی شد.

بیماریهای متابولیک در ۱۴ بیمار (۳۱٪) (شامل: گالاکتوزمی ۶ مورد، تیروزینمی ۳ مورد، نیمین پیک ۳ مورد، GSD ۲ مورد)، کاهش مجاری صفرای داخل



نمودار ۱- فراوانی علل کلستاز نوزادی در نوزادان مورد مطالعه

شدید کبدی بصورت سیروز، خونریزی و آنسفالوپاتی کبدی فوت نمودند. بدین ترتیب بقای ۵ ساله برای عمل کازایی ۵۰٪ و بقای کلی ۵ ساله، برای بیماران مبتلا به آترزی صفراوی ۳۵٪ بوده است.

چهار بیمار مبتلا به هیپاتیت نوزادی بعلت حال عمومی بد و درگیری شدید سیستمیک در طول بستری در بیمارستان، فوت شدند که شامل یک مورد هیستوسیتوز X، یک مورد هیپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی، یک مورد بیماری نیمن پیک و یک مورد گالاکتوزمی بود. سه بیمار دیگر بعلت سیروز پیشرفته کبدی کاندیدای پیوند کبد هستند. بقای کلی ۵ ساله برای بیماران مبتلا به هیپاتیت نوزادی ۸۹٪ بود.

در ۴ بیمار هر گروه و فتق نافی در دو بیمار با هیپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی و ۱ بیمار آترزی صفراوی مجاری صفراوی وجود داشت. همچنین یک مورد فتق اینگوینال در بیمار مبتلا به هیپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی دیده شد.

متوسط طول بستری بیماران در بیمارستان، ۱۱/۵ روز بود. از چهارده بیمار آترزی صفراوی مجاری صفراوی خارج کبدی در ۴ بیمار بعلت عدم موافقت والدین عمل جراحی انجام نشد. در پیگیری‌های بعدی این ۴ بیمار فوت شدند. ده بیمار دیگر تحت عمل جراحی قرار گرفتند که از این بیماران، ۲ نفر بعد از عمل بعلت سیتی سمی و عوارض شدید بعد از عمل، فوت کردند. در پیگیری ۵ ساله، ۳ مورد دیگر از این بیماران بعلت عوارض درگیری

جدول ۲- مقایسه علائم بالینی در شیرخواران مبتلا به کلستاز

علائم بالینی حین مراجعه	فراوانی	یافته های بالینی	فراوانی
زردی	۵۰ (٪۸۲)	ایکتربالینی	۵۷ (٪۹۳)
ادرار تیره	۳۲ (٪۵۲)	هیپاتومگالی	۴۵ (٪۷۴)
مدفوع بی رنگ	۳۲ (٪۵۲)	اسپلنومگالی	۲۳ (٪۳۸)
استفراغ	۹ (٪۱۵)	علائم عصبی کمبود ویتامین E	۱ (٪۲)
عدم تغذیه و FTT	۹ (٪۱۵)	ادم اندامها	۱ (٪۲)
تشنج	۲ (٪۳)		

## بحث

دقت سونوگرافی پایین بوده و در بین ۶۱ مورد بررسی شده، تشخیص نهایی بیماری در ۱۴ مورد با تشخیص سونوگرافیک مطابق بود.

یکی دیگر از روش‌های تصویربرداری برای افتراق کلستاز خارج کبدی از داخل کبدی، استفاده از سنتی گرافی هپاتوبیلیری با مشتقات ایمونودی‌استیک اسید نشاندار شده با تکنسیوم (HIDA) می‌باشد. اسکن HIDA برای تشخیص آترزی صفراوی حساس است، ولی اختصاصی نیست و نمی‌تواند سایر اختلالات ساختمانی را تشخیص دهد [۱، ۲]. در مطالعه حاضر اسکن HIDA فقط در ۷ مورد تشخیصی بود. بنابراین بنظر می‌رسد در شرایط فعلی تکیه بر نتایج بررسی‌های رادیولوژیک نمی‌تواند مبنای درستی برای تشخیص بیماری باشد.

با توجه به مطالب فوق و نتایج مطالعات قبلی کنترل شده [۲] که بر بررسی هیستوپاتولوژیک نمونه بیوپسی کبد تاکید دارند، ما نیز مبنای تشخیص نهایی بیمار را بر نتایج بیوپسی کبد گذاشتیم. در آمار ارائه شده از کشور آمریکا آترزی صفراوی خارج کبدی (EHBA) و هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی (INH) مجموعاً ۷۰ تا ۸۰ درصد کل علل کلستاز را تشکیل می‌دهند [۳]. در مطالعه‌ای در برزیل، از ۲۸۷ مورد کلستاز نوزادی، علل داخل کبدی بیش از خارج کبدی بود و این دو علت با هم مجموعاً ۵۴٪ کل علل کلستاز را تشکیل می‌دادند که مطابق با نتایج مطالعه حاضر (۵۵٪) می‌باشد [۱۰].

Mowat در یک بررسی در ۱۳۷ بیمار، این دو علت را مجموعاً در ۷۵٪ موارد گزارش کرد [۸]. Lee در مالزی، با بررسی ۸۸ مورد کلستاز نوزادی هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی را ۴۲٪، و آترزی صفراوی خارج کبدی و هپاتیت CMV را به ترتیب ۲۷٪ و ۱۲٪ گزارش کرده است. [۱۱] در این مطالعه نیز هیچ موردی از کمبود  $\alpha_1$  آنتی تریپسین وجود نداشت. در بررسی Yachha [۷] از هند، در بین علل داخل کبدی عوامل عفونی از جمله TORCH، مالاریا و سپسیس با شیوع بیشتری گزارش شده است، که نشانگر نقش بیشتر عوامل عفونی در پاتوژنز کلستاز در آن منطقه است (جدول ۳).

دره نوزادی که با هیپر بیلی روبینمی کونژوگه مراجعه می‌کند، ارزیابی سریع برای تشخیص نوع کلستاز ضرورت دارد. آترزی صفراوی در صورتی که درمان نشود

کلستاز نوزادی یکی از بیماری‌های مهم هپاتوبیلیاری در کودکان است و در صورتی که بدرستی کنترل نشود، می‌تواند عوارض جبران ناپذیری برجای گذارد. ارجاع دیرهنگام بیماران یکی از مشکلات اولیه درمان این بیماران می‌باشد و در اکثر مطالعات چند مرکزی به آن اشاره شده است. این مسئله بخصوص در کشورهای توسعه نیافته چشمگیرتر است. Yachha [۷] طی گزارشی از هند، سن متوسط ارجاع بیماران را به مراکز تخصصی، ۳/۵ ماهگی ذکر کرده است و همین مسئله یکی از مهمترین علل مرگ و میر بالای این بیماران بوده است. در مطالعه ما، سن متوسط مراجعه بیماران از این مقدار کمتر می‌باشد (۶۰ روزگی)، ولی باز هم فرصت طلایی عمل جراحی (هپاتوپورتوآنتروستومی) که ۸ هفته اول عمر می‌باشد، سپری شده است.

افتراق بین علل داخل و خارج کبدی کلستاز نوزادی یک قدم اساسی در اداره این بیماران می‌باشد. معمولاً بیماران مبتلا به کلستاز خارج کبدی با وزن تولد طبیعی دنیا می‌آیند ولی شیوع وزن پایین تولد در مبتلایان به کلستاز داخل کبدی بیشتر است. در بررسی Mowat روی ۱۳۷ مورد کلستاز نوزادی [۸، ۳]، ۳۶ مورد از ۱۰۳ مورد هپاتیت نوزادی (۳۴٪) وزن تولد زیر ۲۵۰۰ گرم داشتند، در حالیکه همه موارد آترزی صفراوی وزن تولد نرمال داشته‌اند و این کاملاً با مطالعه ما همخوانی دارد.

علائم بالینی بیماران در انواع مختلف کلستاز نوزادی چندان تفاوتی با هم ندارد و نمی‌تواند مبنای افتراق انواع مختلف کلستاز باشد. در مطالعه حاضر هم علامت بالینی ویژه‌ای برای بیماری خاص یافت نشد.

بنابراین تفاوت بین انواع بیماری باید به بررسی‌های پاراکلینیک معطوف گردد. سونوگرافی با توجه به محدودیت‌های مربوط به نوع دستگاه سونوگرافی و تجربه سونوگرافی کننده نمی‌تواند بعنوان یک تست تشخیصی ایزوله استفاده شود و دقت آن بسیار متغیر است [۳]. در بررسی Magd در مصر [۹]، همه ۲۰ بیمار آترزی صفراوی خارج کبدی، قبل از عمل جراحی تشخیص سونوگرافی درستی داشتند و در همین بررسی در ۱۱ بیمار هپاتیت نوزادی، سونوگرافی بعمل آمده، آترزی صفراوی را رد کرده بود. در نتایج حاصل از مطالعه حاضر

جدول ۳- مقایسه فراوانی علل کلستاز در مطالعات مختلف و مطالعه حاضر

Colestase causes Studies	sample size	INH	EHA	Torch	Metabolic	Ductal Paucity	Choledocal cysts
Yachha(1999)	1008	300(30%)	342(34%)	103(10%)	43(4%)	30(3%)	40(4%)
Lee (2004)	88	37(42%)	24(27%)	11(12%)	--	--	--
Mowat (1976)	137	71(52%)	32(23%)	--	--	--	--
Alvarez (1981)	131	73(55%)	37(28%)	--	--	--	--
This Study (2005)	61	20(33%)	14(23%)	2(3%)	14(23%)	7(11%)	2(3%)

سال) حدود ۷۹٪ بوده است [۱۵]. در مطالعه حاضر میزان بقا ۵ ساله هیپاتیت نوزادی ۸۹٪ بوده و سه نفر از بیماران هم مبتلا به سیروز شدید کبدی و کاندید دریافت پیوند کبد بودند.

در مطالعه ما مرگومیر در عرض ۵ سال، ۲۱/۳٪ (۱۳ مورد) بود که ۴ مورد (۳۰٪) مربوط به علل داخل کبدی و ۹ مورد (۷۰٪) هم مربوط به آترزی صفراوی خارج کبدی می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

ارجاع دیر بیماران، موجود نبودن یا پرهزینه بودن روشهای آزمایشگاهی تشخیصی بیماریهای متابولیک، مشکلات و محدودیتهای بررسی های رادیولوژیک، تاخیر در حصول جواب آزمایشات پاراکلینیک، عدم دسترسی به روشهای بررسی ایمونوهیستوشیمی نمونه‌های بیوپسی، تأخیر در انجام عمل جراحی و عوارض آن و بالاخره عدم وجود امکان پیوند برای بیماران از مشکلات تشخیصی و درمانی کودکان مبتلا به کلستاز می‌باشد. برای رفع این مشکلات اقدامات وسیعی از جمله آموزش والدین و پزشکان عمومی و متخصصین کودکان، تهیه پروتکل واحد برخورد با بیماران کلستاتیک و حمایت روانی و اقتصادی از خانواده های بیماران، از جمله اقدامات لازم در این زمینه است.

در عرض ۲ سال با سورویوال حدود ۸ ماه، بیمار را از پای در می‌آورد. انجام عمل جراحی پورتوآنتروستومی کازایی قبل از ایجاد اسکروز مجاری صفراوی، طبیعت کشنده این بیماری را تا حدود زیادی تغییر می‌دهد. تقریباً ۲۵ تا ۳۵ درصد بیمارانی که تحت این عمل قرار می‌گیرند، بدون پیوند کبد، بیش از ۱۰ سال عمر خواهد کرد. یک سوم بیماران دچار عوارض سیروز شده و قبل از ده سالگی به پیوند کبد نیاز پیدا خواهند کرد. در یک سوم دیگر بیماران جریان صفرا بعد از عمل، کافی نبوده و بیماران دچار فیبروز پیشرونده کبد خواهند شد [۱۲].

در بررسی Davenport در انگلستان، از ۱۴۸ بیمار مبتلا به آترزی صفراوی، سورویوال ۴ ساله بدون پیوند کبد، ۵۱٪ گزارش شده است [۱۳]. Nio در بررسی روی ۷۳۵ بیمار مبتلا به آترزی صفراوی در ژاپن سورویوال ۵ ساله بدون پیوند کبد را در حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد گزارش نموده است [۱۴]. در مطالعه حاضر، هیچ موردی از بیماران پیوند کبد دریافت نکردند و از ۱۴ بیمار آترزی صفراوی ۱۰ بیمار (۷۰٪) تحت عمل جراحی قرار گرفتند.

پروگنوز بیماران مبتلا به هیپاتیت نوزادی کمی بهتر از آترزی صفراوی می‌باشد. Chang در یک بررسی ۶ ساله روی ۵۶ بیمار مبتلا به هیپاتیت نوزادی، ۱۲ مورد فوت را گزارش کرده است و میزان بقا (در عرض یک تا ۶

## Neonatal cholestasis

**M Rafeey\* MD**, Ass Prof, Tabriz University of Medical Sciences

**M Mahalehei MD**, Pediatrics Resident, Tabriz University of Medical Sciences

\*Correspondence author,  
Address: Children Medical  
Center, Sheshgelan St, Tabriz  
I.R. Iran  
E-mail: mrafeey@yahoo.com

### Abstract

**Background:** Neonatal cholestasis syndrome includes a wide spectrum of clinical conditions ranging from congenital malformations of the hepatobiliary tree, infections, and inborn errors of metabolism to some clinical conditions with or without genetic predilection. The aim of this study is the survey of epidemiological and clinical findings of cholestasis in our center for a better approach and management of cholestatic newborns.

**Methods:** We undertook a retrospective analysis of the medical notes of all infants treated for cholestosis at our center between 1999-2004.

**Results:** Male to female ratio of 61 analyzed cases of neonatal cholestasis syndrome was 2/1. Intrahepatic causes were responsible for 73.3 % of cholestasis cases consisting of neonatal hepatitis 2, inspissated bile syndrome 1, and histiocytosis 1 cases. Extrahepatic cholestasis was diagnosed in 20/3 % of cases as choledocal cyst in 2, and billiary atresia in 14 cases.

**Conclusion:** Intrahepatic cholestasis is commonest form of neonatal cholestasis in our center. Early diagnosis and management of neonatal cholestasis is of great importance for good results of treatment. This can be achieved by instructing the parents and health personnel to refer the suspected newborns to neonatology center as soon as possible.

**Key Words:** Neonatal cholestasis, Intrahepatic cholestasis, Extrahepatic bile duct obstruction, hepatitis

## REFERENCES

1. Hassan H, Kader A, Balistreri WF. Cholestasis. In: Behrman RE, Kliegman RM. Nelson Text Book of Pediatrics. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Saunders. 2004, pp 1341-9.
2. Santos JL, Almeida H, Creski CTS. Histopathological diagnosis of intra and extra hepatic neonatal cholestasis. Brazilian J Med Biol Res 1998; 31(7):911-9.
3. Roquete M. Neonatal Cholestasis. J Pediatr (Rio J). 2000; 76(Suppl2): S187-S197.
4. Craig JM, Landing BH. Form of hepatitis in neonatal period stimulating biliary atresia. Amer Med Assoc Arch Pathol 1952; 4:321-33.
5. Balistreri WF. Liver disease in infancy and childhood. In: Schiff L, Schiff E. Disease of the Liver. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lippincott. 1987, pp 123-8.
6. Lang T, Kappler M. Biliary atresia: Which factors predict the success of a Kasai operation? An analysis of 36 patients. Eur J Med Res 2000; 5(3):110-4.
7. Yachha SK. Consensus report on neonatal cholestasis syndrome. Indian Pediatr 2000; 37:845-51.
8. Mowat AP, Psacharopoulos HT, Williams R. Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis. Review of 137 prospectively investigated infants. Arch Dis Child. 1976; 51(10):763-70.

9. Magd AK, Maysa S. Evaluation of sign by 3D Sonography in extrahepatic biliary atresia: A prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (Suppl): S 197.
10. Silveria TR. Ictericia colestatica neonatal. In: Miura E, Procianoy RS. *Neonatologia Principios e pratica* . 2<sup>nd</sup> ed. Porto Alegre, Editora Artes Medica. 1997, pp 187-98.
11. Lee WS, Boey CM, Ramanujam TM. Neonatal cholestasis, biliary atresia and liver transplantation from Malaysia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39 Suppl: S193-4.
12. Bates MD, Bucuvalas JC. Biliary atresia: Pathogenesis and treatment. *Seminar Liver Dis*. 1998; 18(3):281-93.
13. Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 2004; 363(9418):1354-7.
14. Nio M, Ohi R, Miyano T, et al. Five and 10 year survival rates after surgery for biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2003; 38(7): 997-1000.
15. Chang MH, Hsu HC, Lee CY, et al. Neonatal hepatitis: a follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987; 6(2):203-7.

Archive of SID