

Granümatöz karaciğer hastalıkları: üç olgu

Granulomatous liver diseases: three cases

Şenol Ş¹ Taşbakan M.I² Pullukçu H² Arda B²
 Yamazhan T² Büke Ç² Ulusoy S²

¹ Viranşehir Devlet Hastanesi, ŞANLIURFA

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

Özet

Granümatöz karaciğer hastalıkları birçok hastalıkta ortaya çıkabilen önemli klinik tablolardandır. Tanı genellikle karaciğer biyopsileri ile konulabilmektedir. Çeşitli hastalıklar nedeni ile oluşabilen hepatik granümlar, karaciğer biyopsilerinin yaklaşık %2-15'inde saptanabilmektedir. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Hastalarda görülen semptomlar genelde karaciğerin tutulumuna değil, altta yatan hastalığa göre değişmektedir.

Bu makalede kliniğimizde geçtiğimiz bir yıl içinde granümatöz karaciğer hastalığı tanısı ile takip edilen üç olgu irdelenmiştir.

Yapılan tetkikler sonucunda bir olguda tüberküloz, bir olguda diffüz B hücreli lenfoma saptanmıştır. Diğer olgunun etiyojisi aydınlatılamamıştır.

Anahtar Kelimeler: *Granümatöz karaciğer hastalığı, hepatit*

Summary

Granulomatous liver diseases are one of the important clinical entities in a lot of diseases. Disease may be diagnosed incidentally on liver biopsies. Hepatic granulomas which may be caused by several diseases may be encountered on 2-15% of liver biopsies. Many of the cases are asymptomatic. Symptoms of the patients vary according to the underlying disease. In this article it is aimed to present three cases who are followed-up with a diagnosis of granulomatous liver disease in our clinic in the last year.

It was established tuberculosis in first case and B cell lymphoma in the second case. The etiology of the other case was not explained.

Key Words : *Granulomatous liver diseases, hepatitis*

Giriş

Granülom, yangısal hücreler ve makrofajlarca sindirilemeyen yabancı maddelere karşı bağışıklık sisteminin bir yanıtı olarak ortaya çıkar. Karaciğer zengin kanlanması ve yoğun retiküloendotelial hücre içermesi nedeni ile granümların sık yerleştiği bir organdır. Granümlar, karaciğerde herhangi bir yerde bulunabilir ama genelde portal traktüse yakın yerleşirler.

Hepatik granümlar, karaciğer biyopsilerinin % 2-15'inde saptanabilir. Makrofajlar tarafından sindirilemeyen bu maddeler, tipik olarak enfeksiyöz organizmalar (mikobakteriler, şistozomalar vb), enjekte edilmiş veya ağızdan alınmış materyaller (talk, madeni yağlar, ilaçlar vb) olabilir (1- 3). Sarkoidoz ve tüberküloz granümatöz karaciğer hastalıklarının üçte birinden fazlasını oluşturur. Vakaların %10'unda ayrıntılı incelemeye rağmen tanı konulamaz (1,3). Kliniğimizde takip edilen üç olgu nedeni ile granümatöz hepatitler konusu, olgu sunumları ile birlikte gözden geçirilmiştir.

Yazışma adresi: Meltem Işıkgöz TAŞBAKAN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
 Makalenin geliş tarihi: 12.05.2007; kabul tarihi: 05.10.2007

Olgu

Olgu 1 : 67 yaşında erkek hasta, dört ay önce başlayan boyun sağ tarafında ve sağ aksiller bölgede, ağrısız, hiperemik, en küçüğü 2 x 2 cm boyutlarında, multipl (bazılarının üzeri ülser) akıntılı şişlikler nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinden 4 yıldır anemi nedeni ile takip edildiği, birkaç kez kan nakli uygulandığı, daha önce yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde anemiyi açıklayacak patolojiye rastlanmadığı; sistem sorgulamasında halsizlik gece terlemeleri ve bir ayda dört kilo kaybettiği öğrenildi. Fizik bakıda hepatosplenomegali, boyunda sağda yaklaşık 2x2 cm çaplı üç adet, sağ aksillada 2x3 cm çapında ülser, akıntılı, sert, fikse, ağrısız şişlikler mevcuttu. Hastada ılımlı lökositoz ve nötrofil hâkimiyeti saptandı. Sedimantasyon 51 mm/saat, ALT 143 U/L, ALT 64 U/L idi. Hastanın sağ ön servikalde bulunan kitlelerinden birine tanı amaçlı eksizyonel biyopsi uygulandı. Biyopsi materyalinin asido-rezistan boyamasında asidorezistan basil görülmedi. Bakteriyojik ve mikobakteriyolojik kültürleri ile patolojik incelemesi yapıldı. Hastaya malinite şüphesi ile çekilen tüm vücut bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde hiler, aksiler ve batin içinde multipl lenfadenopatiler ve karaciğer ile dalakta multipl, metastaz ile uyumlu olabilecek nodüller saptandı. Servikal kitle biyopsisinin patolojik incelemesinde nekroz nedeni ile tanı konulamayan hastaya aksiler LAP ve karaciğer biyopsisi yapıldı. Hastanın aksiller lenfadenopati örneğinde boyalı preparatlarda ARB olumlu basiller görüldü, beş hafta sonra kültürde *Mycobacterium tuberculosis* üredi. Patolojik incelemeler ile aksiler LAP ve karaciğer biyopsi materyalinde tüberküloz ile uyumlu granülomlar saptandı. Hastaya izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid ile anti tüberküloz tedavisi başlandı. Hastanın iki ay sonra yapılan kontrollerinde, tedavi öncesi yüksek olan karaciğer fonksiyon testlerinin normal değerlere indiği saptandı. Karaciğer, dalak, servikal ve aksiller kitlelerinin boyutlarında gerileme olduğu gözlemlendi.

Olgu 2 : 69 yaşında kadın hasta dört aydan daha fazla süredir devam eden baş ve karın ağrısı, kilo kaybı, ateş yüksekliği, servikal LAP, anemi, lökositoz ve sedimantasyon yüksekliği nedeni birçok kez hastaneye yatarak tetkik edilmiş. Son olarak tetkik edildiği merkezde, hepatomegalisi nedeni ile yapılan karaciğer biyopsisinin patolojik incelemesinde granümatöz hepatit saptanmış. On yıl önce akciğer tüberkülozu tedavisi gören, tüm vücut BT'sinde hepatosplenomegali, hiler lenfadenopati, her iki akciğerde tüberküloza sekonder sekel lezyonlar saptanan olgu, tetkik amacı ile kliniğimize yatırıldı. Ateş yüksekliği, anemisi, genel durum bozukluğu devam eden hastanın hematolojik malinite şüphesi ile yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde normoselüler kemik iliği görünümü mevcuttu. Servikal lenf bezi biyopsisinin patolojik incelemesiyle hastaya diffüz B hücreli lenfoma tanısı

kondu. Biyopsi materyalinin ve hastadan alınan diğer örneklerin kültürlerinde üreme olmadı. Hasta lenfoma tanısı ile kemoterapi uygulanması amacıyla hematoloji servisine nakledildi.

Olgu 3 : 37 yaşında kadın hasta, iki ay önce başlayan sağ üst kadranda batıcı tarzda ağrı nedeni ile yapılan tetkiklerinde karaciğerde kitle saptanması üzerine hastanemize sevk edilmiş. Hastanın fizik bakısında hepatosplenomegali, laboratuvar incelemelerinde ise alfa-feto protein (AFP) yüksekliği [AFP: 18,98 (< 7 ng/ mL)] saptanmıştır. Batin ultrasonografisinde kitle saptanması üzerine Genel Cerrahi Kliniği ile konsülte edilen hastaya malinite ön tanısı ile laparotomi yapılmış ve karaciğerdeki kitle çıkartılmış. Karaciğer biyopsi materyalinde "nekrobiyotik granülomlar" saptanması üzerine hasta kliniğimize tetkik amacı ile yatırıldı. Anamnez ve ayrıntılı sorgulama, mikrobiyolojik ve biyokimyasal incelemeler, görüntüleme yöntemleri ve kemik iliği aspirasyonu ile granümatöz hepatite neden olabilecek tüm enfeksiyöz, romatolojik ve onkolojik hastalıklar açısından araştırıldı. Ancak hastada granümatöz odakları açıklayacak herhangi bir patoloji saptanmadı. Takiplerinde herhangi bir şikayeti olmayan hastaya üç ay sonra abdominal BT ile kontrol önerildi.

Tartışma

Çeşitli etiyolojik ajanlara yanıt olarak oluşan hepatik granülomlar immun yanıt aracılığı ile ortaya çıkan epiteloit hücrelerden ve bunları çevreleyen lenfositlerden oluşan kronik enflamatuvar lezyonlardır. Çeşitli hastalıklar granümatöz karaciğer hastalığının nedeni olabilir. Hepatik granülomların en çok görüldüğü hastalıklar, sarkoidoz, tüberküloz, histoplazmoz, şistozomiyaz ve lenfomalardır (3,4). Ülkemizde bildirilen ilk hepatik granülom serisi, Mert ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada 4490 karaciğer biyopsisinin patolojik incelemesinde materyallerin, %1.6'sında granümatöz hepatit saptanmıştır (5). Çalışmacılar bu oranın diğer çalışmalardan düşük bulunmasını, biyopsinin kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda yapılmış olması ile ilişkilendirmişlerdir.

Granümatöz karaciğer hastalığı olanlarda en sık karşılaşılan yakınmalar karın ağrısı, yüksek ateş, titreme, halsizlik ve kilo kaybıdır. Fizik muayenede hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati saptanabilir (1-6). Granümatöz hepatit tanısı alan hastalarda, neden olan hastalığa ait ekstrahepatik tutulum ile ilgili bulguların araştırılması önerilmektedir. Mert ve arkadaşlarının serisinde 74 granümatöz karaciğer hastasında ateş %40, hepatomegali %43, splenomegali %35 oranında saptanmıştır (5). Bu yazıda sunulan iki olguda kilo kaybı, lenfadenopati, anemi, sedimantasyon yüksekliği gibi

bulgular, diğer olguda ise spesifik olmayan bir karın ağrısı yakınması mevcuttu.

Granülatöz hepatitte laboratuvar değerleri etiyolojiye göre değişiklik gösterebilir. Sarkoidozda tipik olarak yüksek görülen anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeyleri primer biliyer siroz, silikoz ve asbestozlu hastalarda da yüksek olarak bulunabilir. Aminotransferaz, alkalin fosfataz ve bilirübin düzeyleri genelde ılımlı yüksektir. Bu durum, granülatöz karaciğer hastalıklarında görülen kolestatik formda bir enzim artışıdır, granülomların yer kaplayan kitleleri ile küçük safra kanallarını tıkaması ile geliştiği düşünülmektedir (3,6). Hastalarımızın sadece birinde ılımlı olarak tanımlanabilecek üç katını aşmayan aminotransferaz yüksekliği mevcuttur. Diğer hastaların karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlardadır. Serum alkalin fosfatazın ise daha yüksek seyrettiği görülmektedir.

Tesadüfen tanı koyulan granülomlar genelde bulgusuzdur. Üçüncü olgumuzdaki klinik tablo da bu şekildedir. Sistemik hastalıklara bağlı gelişen karaciğer granülomlarında veya açıklanamayan kilo kaybı, yüksek ateş, ciddi karaciğer enzim yüksekliklerinin araştırıldığı olgularda çoğu kez hastanın öyküsü ile yönlendirilen ciddi araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Tüberküloz, sarkoidoz ve primer biliyer siroz tanıları dışlandıktan sonra genelde takip önerilmektedir (3).

Tüberküloz son yirmi yıldır tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunudur. Tüberkülozlu hastalardan alınan karaciğer biyopsi materyallerinde hepatik granülom prevalansının %0- 100 arasında değiştiği bildirilmektedir. Granülomda basil saptama oranı ise %0-20 arasında değişmektedir (7). Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile granülomlarda *M. tuberculosis* DNA'sı gösterilebilmektedir. Bu yöntemin duyarlılığı tüberküloz basilinın direkt bakı ile tanısından daha yüksektir (8). Akcan ve arkadaşları disemine tüberkülozu olan hastaların karaciğer biyopsilerinde %86 oranında PZR ile *M. tuberculosis* DNA'sı saptamışlardır (9). Tüberküloz tanısı alan hastamızın boyalı preparatlarda ARB olumlu basil-

ler görülmüş ve beş hafta sonra kültürde *M.tuberculosis* üremiştir.

Özellikle hematolojik bulgulara eşlik eden granülatöz hepatitlerde lenfomalar muhakkak dışlanmalıdır (10). Hodgkin ve non-hodgkin lenfomalarda tümör antijenlerine reaksiyonel olarak gelişen epiteloit granülomlar bulunabilir. Hodgkin hastalığında hepatik granülomların kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar olmasına rağmen hastalığın gidişi ve prognoza etkisi kesin olarak bilinmemektedir (4). Olgularımızdan birine diffüz B hücreli lenfoma tanısı konmuş ve kemoterapi başlanmıştır.

Granülatöz hepatit etyolojisini aydınlatmak amacı ile yapılan tüm araştırmalara rağmen %5-36 hastada sebep bulunamamaktadır (5). Bu hastalar idiyopatik hepatik granülom olarak isimlendirilirler (5). Mert ve arkadaşlarının serisinde %20, Gaya ve arkadaşlarının serisinde ise % 11. 1 oranında idiyopatik granülatöz hepatit bildirilmişlerdir (2,5). Spontan iyileşen olgular olmakla birlikte bu grup hastalar kortikosteroidlere iyi yanıt vermektedirler. Tüm incelemeler sonucunda idiyopatik hepatik granülom olarak değerlendirilen olgumuzda spontan iyileşme görülmüştür.

Granülatöz hepatit, BCG aşılama sonrası veya intravezikal BCG uygulaması sonrası bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir (11). Bu tanı, mesane kanseri nedeni ile intravezikal BCG tedavisi gören özel hasta grubunda karaciğer fonksiyon testleri yükseldiğinde akla gelmesi gereken bir durumdur. Ülkemizde de intravezikal BCG uygulaması mesane kanseri olan hastalarda oldukça sık uygulandığından bu tedaviye bağlı granülatöz hepatit vakalarının görülmesi beklenebilir. Literatürde bu uygulama sonrası granülatöz hepatit gelişmiş Ersoy ve arkadaşları'nın iki, Özbakkaloğlu ve arkadaşlarının bir olgusu mevcuttur (12,13).

Sonuç olarak granülatöz karaciğer hastalığı, spesifik olmayan şikayetleri olan bir hastada invaziv bir girişimle tanımlanan bir bulgu olmasına rağmen, bir tanı değil, alta yatan hastalığın araştırılmasını işaret eden bir klinik göstergedir.

Kaynaklar

1. Dourakis SP, Saramadou R, Alexopoulou A et al. Hepatic granulomas: a 6- year experience in a single center in Greece. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007; 19: 101 - 4.
2. Gaya DR, Thorburn D, Oien KA, et al. Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. J Clin Pathol 2003; 56: 850-3.
3. Yılmaz M, Yönetici N. Paraziter, Bakteriye Fungal ve Granülatöz Karaciğer Hastalıkları. (ed) İliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2003 Güneş Kitabevi: 1731 - 35
4. Şahan C. Granülatöz karaciğer hastalıklarında yeni yaklaşımlar. Güncel Gastroenteroloji 2005; 9:177-184
5. Mert A, Bilir M, Özaras R ve ark. Hepatik granülomların etyolojisinde sarkoidoz ve tüberkülozun yeri: 56 olgunun geriye dönük değerlendirilmesi ve literatür derlemesi. Flora 2000; 5: 220 - 8
6. Hussain N, Feld JJ, Kleiner DE, et al Hepatic abnormalities in patients with chronic granulomatous disease. Hepatology. 2007 ; 45: 675 - 83.
7. Alwares SZ. Hepatobiliary tuberculosis. J Gastroenterol Hepatol. 1998 ; 13:833- 9.

8. Alcantara-Payawal DE, Matsumura M, Shiratori Y et al. Direct detection of Mycobacterium tuberculosis using polymerase chain reaction assay among patients with hepatic granuloma. *J Hepatol.* 1997 ;27: 620 - 7.
9. Akcan Y, Tuncer S, Hayran M, et al. PCR on disseminated tuberculosis in bone marrow and liver biopsy specimens: correlation to histopathological and clinical diagnosis. *Scand J Infect Dis.* 1997; 29: 271 - 4.
10. Kanbay M, Altundağ K, Gür G, Boyacıoğlu S. Non-Hodgkin's lymphoma presenting with granulomatous hepatitis and hemophagocytosis. *Leuk Lymphoma.* 2006; 47 : 767 - 9.
11. Thevenot T, Di Martino V, Lagrange A. Granulomatous hepatitis and hemophagocytic syndrome after bacillus Calmette-Guerin bladder instillation. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006; 30: 480 - 2.
12. Ersoy O, Aran R, Aydınli M et al. Granulomatous hepatitis after intravesical BCG treatment for bladder cancer. *Indian J Gastroenterol.* 2006; 25: 258 - 9.
13. Ozbakkaloglu B, Tunger O, Surucuoglu S, et al. Granulomatous hepatitis following intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *Int Urol Nephrol.* 1999; 31 : 49 - 53.