

# Granülomatöz Karaciğer Hastalıklarında Yeni Yaklaşımlar

Cem ŞAHAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

**H**ücresele zedelenmeye karşı çeşitli yapısal inflamatuvar yanıtlar oluşur. Seröz, fibrinöz, süpüratif, histiositik, perivasküler ve granülomatöz iltihap türleri, akut ve/veya kronik iltihabın morfolojik tipleridir. Granülomatöz iltihap belli hastalıklarda görülebilen bir iltihap reaksiyonudur.

Hepatik granülomlar, çeşitli etiyolojik ajanlara yanıt olarak, immün yanıt aracılığıyla makrofajların transformasyonu ile ortaya çıkan epitelooid hücrelerden ve genellikle bunları çevreleyen lenfositlerden oluşmuş, kronik inflamatuvar lezyonlardır. Karaciğer biyopsi örneklerinde %2 ile %20 oranında saptanırlar (1-3). Mert ve arkadaşlarının serisinde, 4490 karaciğer biyopsisinde %1.6 oranında karaciğer granülomlarına rastlanmıştır (4). Gaya ve arkadaşlarının serisinde 1662 karaciğer biyopsisi örneğinin 72 tanesinde hepatik epitelooid granülom, 24 olguda sadece lipogranülom bulunmuştur (5). Karaciğer granülomları çok sayıda etyolojik faktöre bağlı olarak ortaya çıkar

## PATOLOJİ VE PATOGENEZ

Tipik granülomlar değişime uğramış makrofajların çevresine yerleşmiş lenfosit ve az miktarda plazma hücrelerinden oluşur. Değişime uğramış makrofajlar sıklıkla epitelooid hücre olarak adlandırılırlar. Çünkü bu makrofajlar, hemotoksilen-eozin preparatlarında soluk, pembe granüllü sitoplazmalı, hücre sınırları

belirsiz ve birbirlerinin üzerine binmiş şekilde bulunurlar. Bu görüntüleri ile epitel hücrelerine benzerler. Granülomlar eskidikçe, çevresel fibroblastlar ve bağ dokusundan oluşan bir halka gelişir.

Bazen granülom merkezinde ve periferinde büyük dev hücreler bulunabilir. Bunların çapları 50 mikrona kadar ulaşabilir. Yirmiden fazla küçük çekirdekleri bulunabilir. Genelde iki tip dev hücre mevcuttur. Langhans tipi dev hücre klasik olarak tüberküloz granülomlarında bulunur. Ancak diğer formlarda da olabilir. Bu tipte çekirdek yerleşimi hücrenin periferindedir. At nalı biçiminde olabilir. Çekirdekler hücre çapına göre çok küçük çaptadırlar. İkinci tip yabancı cisim tipi dev hücrelerdir. Çekirdekler belirli şekil oluşturmadan sitoplazmaya dağılırlar (6).

Patolojik olarak granülomlar kazefiye, non-kazefiye, lipogranülomlar ve fibrin zengin granülomlar olarak 4 tipe ayrılırlar. Bazıları buna safra granülomları, mikrogranülomlar ve granümatoid reaksiyon tiplerini de eklerler.

Kazefikasyon nekrozu tipik olarak tüberküloz ile ilişkilidir. Bu tipte santral bölgede bir nekroz bulunur. Tüberküloz granülomlarının boyutları, 0.05 mm'lik mikrogranülomlardan, 12 cm'lik tüberkülozlara kadar değişiklik gösterir (7, 8). Ancak çapları, genellikle 1-2 mm'dir. Kazeöz nekroz miliyer tüberkülozda diğer hastalık tiplerinden daha düzensiz görülür.

Kazefikasyon göstermeyen epitelooid granülomlar, en çok sarkoidoz olgularında görülür. İlaça bağlı granümatöz karaciğer hastalıklarında, primer biliyer siroz, vaskülit ve çok sayıda enfeksiyonda görülebilir.

Lipogranülomlar santralinde lipid vakuelleri içeren granümatöz reaksiyonlardır. En sık minarel yağ alımına bağlı gelişir.

Fibrin zengin granülomlar, kadın göbeği granülomları olarak da bilinirler. Santral vakuolize bir boşluk, epitelooid makrofajlar ve fibrin ile çevrelenmiştir. Bazı hastalıklarda tipik olduğu düşünülmektedir. Q ateşi ve Hodgkin hastalığında daha çok bu tip granülomlar görülebilir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Fibrin zengin hepatik granülom nedenleri

-Q ateşi
-Hodgkin hastalığı
-Allopürinol
-CMV
-Leşmánya enfeksiyonları
-Dev hücreli arterit
-A hepatiti
-Stafilokokus epidermis enfeksiyonu

### **Karaciğer Granülomları Hakkında Bir Fikir Birliği Sağlamak Amacıyla 1994 Yılında, Uluslararası Karaciğer Patolojistleri Grubu Karaciğer Granülomları İçin Bir Sınıflandırma Geliştirmişlerdir (9):**

1. Nedenin görüldüğü: Direkt olarak karaciğer biyopsisinde etkenin görülebildiği bir sınıftır. Örnek şistosomia yumurtalarının direkt olarak karaciğer spesmeninde görülmesidir

2. Nedenin bilindiği: Bu gruba akciğer tüberkülozu olduğu bilinen, ancak karaciğerinde mikroorganizmaların gösterilemediği granülom vakaları örneklerdir

3. Nedeni şüpheli granülomlar

4. Nedeni bilinmeyen granülomlar

Karaciğer granülomları genellikle aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu oluşur. Genel olarak T-lenfosit aktivasyonuna bağlı reaksiyonlar olarak kabul edilir. Bu reaksiyondaki T-hücreleri hem reaksiyon veren hücreler ve hem de efektör hücreler gibi davranırlar. T-hücresi yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla stimüle edici antijenle reaksiyona girer. Bu etkileşim T-lenfositleri stimüle ederek, metabolik aktivite-

lerini artırır ve bir takım lenfokin salınımına neden olur. Monosit kemotaktik faktör ve makrofaj migrasyon inhibitör faktör, çevreye inflamasyon bölgesine gelen makrofajları hareketsiz kılabilir. Makrofajlar bu sırada, fagositik özelliklerini azaltarak, elektron mikroskopisinde belirgin endoplasmik retikulum, vakuol ve golgi bileşkesi gibi özellikler kazanarak epitelooid hücrelere dönüşürler. Bu hücreler sekreteruar aktivite bile kazanabilirler. Örneğin, sarkoidoz granülomlarından interlökinler, ACE, lisosim, glukuronid, kalsitriol, fibronektin salgılanabilir.

Sarkoid granülomları ayrıntılı incelenmiştir. Sarkoidozdaki granümatöz yanıtın iki yüzü vardır: Granüloma oluşumuna neden olan ilk olay ve granümatöz yanıtın çözülme ve kronik hastalık yönünden ilerleyişi (10). Bu granülomlarda T hücrelerinin aktive olduğu, IL-2 reseptör salgılamasının artmasından ve spontan olarak IL-2 salgılamalarından anlaşılmaktadır (10). IL-18 sarkoid granülom oluşumunda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (11). Bu aktivasyon, makrofaj aktivasyonu, gamma interferon üretimi ve granülom oluşumu ile ilgilidir. Th1 yanıtı örnektir (12). Sarkoid granülomların yaklaşık yansı 5 yıl içinde rezolüsyona uğrar. CD-8 pozitif lenfosit akımı rezolüsyondan sorumlu tutulmuştur (13). IL-12 granülom devamından, IL-10 rezolüsyonundan sorumludur (14). Hastaların geri kalan kısmında fibrozisi de içeren kronik hastalık gelişir. Kronik hastalıkla ilgili sitokinler arasında IL-8, IL-12 ve TNF bulunur (15-16).

## **KLİNİK BULGULAR**

Ateş, granümatöz karaciğer hastalıklarının major bulgusudur. Genel olarak klinik manifestasyonlar altta yatan hastalığa bağlıdır. Klinik bulgular hepatomegali, splenomegali, abdominal ağrı, kilo kaybı, terleme, halsizlik gibi çok geniş bir yelpazeyi içerir (2). Granümatöz hepatit tanısı alan bir hastada, neden olan hastalığa ait ekstrahepatik tutulumla ait bulguların araştırılması gerekmektedir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Granümatöz hepatitte ekstrahepatik tutulum

-Deri lezyonları (SLE, psöriasis, sarkoidoz, kedi-tırmığı hastalığı)
-Lenfadenopati (lenfomalar, sarkoidoz, tüberküloz)
-Göz ve santral sinir sistemi tutulumu (sarkoidoz, lenfoma, Whipple hastalığı)
-Kalp tutulumu (Q ateşi, sarkoidoz)
-Gastrointestinal tutulum (Whipple hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, tifoid ateş)
-Eklem tutulumu (SLE, sarkoidoz, brusella, tüberküloz)

Mert ve arkadaşlarının serisinde 74 granümatöz karaciğer hastasında ateş %40, nedeni bilinmeyen ateş %32, hepatomegali %43, splenomegali %35 oranında saptanmıştır (4).

## SINIFLANDIRMA

Hepatik granülomlara neden olan bir çok hastalık mevcuttur. Genellikle Tablo 3'de gösterilen klinikopatolojik sınıflandırma kullanılır. Serilerde, coğrafik değişkenlik önemli olmakla birlikte en sık sebepler tüberküloz ve sarkoidozdur. Son zamanlarda primer biliyer siroz sıklığı artmıştır (5). İnfeksiyon bölgelerine göç etyolojik açıdan önem taşır. Örneğin Irak çöl fırtınası operasyonundan sonra Amerika'ya dönen askerlerde leishmania'ya bağlı hepatik granülom sıklığı artmıştır (17).

Mert ve arkadaşlarının serisinde %36 sarkoidoz, %20 tüberküloz, %9 kist hidatik, %5 tüberküloz, %3.5 tifo ve birer olguda da kronik hepatit C, infeksiyöz mononükleoz, Hodgkin hastalığı, allopürinol toksitesi etyolojik ajan olarak saptanmıştır (4). Gaya ve arkadaşlarının çalışmasında 63 hastada hepatik granülom saptanmış. %23.8 olguda primer biliyer siroz, %11.1 olguda sarkoidoz, %11.1 idiopatik, %9.5 hepatit C, %7.9 ilaca bağlı, %6.3 olguda Hodgkin hastalığı, %4.8 olguda tüberküloz, %3.2 olguda biliyer obstrüksiyon bulunmuştur (5).

**Tablo 3.** Hepatik granülom sebepleri

<b>İnfeksiyöz</b>
Tüberküloz, CMV, EBV, histoplasma, kandida, Q ateşi, şistosomia, AIDS
<b>İmmünolojik</b>
Sarkoidoz, primer biliyer siroz, ülseratif kolit, SLE, temporal arterit, dev hücreli arterit
<b>İlaç ve Toksinlere Bağlı</b>
Allopürinol, metil-dopa, sülfonamidler, berilyozis, sülfürler, talk, alüminyum
<b>Neoplastik</b>
Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, karsinomlar
<b>İdiopatik Granümatöz Hepatit</b>

**Sistemik İnfeksiyonlar:** Bir çok sistemik infeksiyon etkeni karaciğer granülomlarına yol açar. Son zamanlarda yeniden önem kazanan tüberküloz infeksiyon etkenleri arasında en önemli mikroorganizmadır. Özellikle son on yılda AIDS'ye bağlı Mycobacterium avium complex (MAC) önem

kazanmaktadır. AIDS hastalarda görülen histoplasma ve koksidiomiyosis infeksiyonları da karaciğer granülomlarına sebep olabilir.

Tüberküloz 1985'ten sonra tüm dünyada tekrar hızla artan çok önemli bir sağlık sorunu olmaya başlamıştır. Hepatik granülomlar miliyer tüberkülozlu hastaların %90'ında, ekstrapulmoner tüberkülozun %70'inde ve izole olarak %25 olguda gözlenir (18). Tüberkülozlu hastalardan alınan karaciğer biyopsi materyelinde hepatik granüloma prevalansı %0-%100 arasında bildirilmiştir (Tablo 4). Tüberküloz granülomlarının çapları genellikle 1-2 mm'dir. Seyrek olarak karaciğerde birleşen granülomlar büyük, 2-12 cm çaplı nodüler lezyonlar oluşturabilirler. Bu tüberkülomlar kitle lezyonunu taklit edebilirler. Granülomlarda basil saptanma oranı %0-20 arasında değişmektedir (19-20). Mert ve arkadaşlarının 38 olguluk miliyer tüberküloz çalışmasında, 15 olguda karaciğer doku örnekleri incelenmiş ve hepsinde granüloma rastlanılmıştır (21). Tüberküloza bağlı granülomlar kazefiyedir. Ancak sifiliz, kandidiasis, histoplazmosis gibi etkenler de kazefiye olmuş granüloma sebep olabilirler (22).

AIDS immün sistemi bozarak mikobakteri, histoplazma, kriptokokus, toksoplazmosis ve sitomegalovirüs infeksiyonlarına neden olabilir Ayrıca AIDS tedavisinde kullanılan ilaçlar ve gelişebilen Hodgkin hastalığı hepatik granüloma sebebiyet verebilir (23).

Ülkemiz için önemli bir infeksiyon kaynağı olan brusella infeksiyonlarında son zamanlarda %50'lere varan oranlarda hepatik granülomlar bildirilmektedir (24). Hepatik granülomların etyolojik dağılımında bruselloza rastlama oranı %0-%7.4 ara-

**Tablo 4.** Tüberküloz olgularda hepatik granülom prevalansı

Araştırmacı	Hasta Sayısı	Granülom Yüzdesi
Van Buchem	9	0
Klatskin	8	25
Seife	70	13
Finkh	25	8
Bcn	59	20
Haex	45	93
Mather	34	3
Von Oldershausen	248	19
Arora	50	12
Buckingham	13	15
Salib	39	0
Bowry	32	25

sında değişmektedir (2, 25). Granülomlar sıklıkla *Brucella abortus* ile infekte hastalarda görülür. Klinik şikayet genellikle miyalji ve sebebi saptanamayan ateştir (26). *Brucella mellitensis* ve *Brucella suis* nadir olarak hepatik granülom nedenidir (27). Bactec 9240 otomatik kan kültürü sistemi, klinik belirti ve bulguların varlığında standart tüp aglütinasyon testinin pozitif olmasıyla (Wright: STAT>1/160) tanı konmaktadır.

Q ateşi etkeni kenelerle bulaşan gram negatif, çok küçük kokoid veya çomak şeklinde olan *Coxiella burnetii*'dir. Hepatik granülomlar tipik olarak fibrin zengin granülomlardır. Bununla birlikte fibrin zengin granülomlar Q ateşi için spesifik değildir. Hepatit A, Hodgkin hastalığı ve allopürinol kullanımı sırasında görülebilir (28-30).

Şistosomia granülomları portal ven dallarındaki parazit yumurtalarını çevreleyen granülomlar şeklindedir. Bu granülomlar genellikle eozinofilden zengindir ve portal dokuda demir depolanmasına bağlı olarak pigment içerirler. Bu pigment sitmanın karaciğer tutulumuna benzeyebilir. Bu infeksiyonu takiben oluşabilen karaciğer fibrozisi bu granülomların makrofajlarından salınan büyüme faktörlerine bağlıdır. Fasciola, CMV, Ebstein-Barr infeksiyonlarında hepatik granülomlar görülebilir (31-32).

İlginç olarak Hepatit C infeksiyonlarında non-kazeifiye hepatik granülomlar bildirilmiştir (33-36). Nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. İmmünolojik yanıt ile ilişkili olabilir. Daha çok parankimdedir. Az sayıdadır. Bazen interferona cevap verebilirler (37). Gaya ve arkadaşlarının 63 hepatik granülom olgusunda %9.5 oranında neden kronik hepatit C infeksiyonu olarak saptanmıştır (5). Özaras ve arkadaşları, 605 kronik hepatit C'ye bağlı karaciğer biyopsisinde 8 olguda (%1.3) hepatik granülom bildirmişlerdir (38). Bu 8 olgunun 4'ü interferona cevap vermiştir. Hepatit B infeksiyonlarında hepatik granülom beklenen bir bulgu değildir. Ancak Tahan ve arkadaşları 663 kronik hepatit B hastasının karaciğer biyopsisini incelemişler. On olguda (%1.5) hepatik granülomlara rastlamışlardır (39).

**İmmünolojik:** Sarkoidoz, primer bilyer siroz, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, SLE, temporal arterit ve dev hücreli arterit hepatik granülomlara yol açan immünolojik temelli hastalıklardır.

**Sarkoidoz:** Sarkoidoz etyolojisi bilinmeyen, kazefiye olmayan granülomlara neden olan, multisistemik bir hastalıktır. Akciğer ve göz tutulumları ön plandadır. Sarkoidozlu hastaların %75'inde karaci-

ğer tutulumu mevcuttur (40). Vakaların %12 ile 30'unda granülom mevcuttur (41). Karaciğer tutulumu Türkiye'den bildirilen sarkoidoz serilerinde %2 ile %21.2 arasında değişmektedir (Tablo 5) (42-46). Bu serilerde daha çok karaciğer tutulumu açısından semptomatik semptom ve laboratuvar bulgusu varsa değerlendirme yapılmıştır. Oysa sarkoidozun karaciğer tutulumu asemptomatik seyredebilir.

**Tablo 5.** Türkiye'den yayınlanmış sarkoidoz olgularında karaciğer tutulum sıklığı

Araştırmacı	Hasta Sayısı	Karaciğer Tutulumu	% Olarak	Kaynak
Çelikoğlu	58	2	3.4	42
Şipahi 379	18	4.7	43	
Karabıykoğlu	47	10	21.2	44
Tabak 147	3	6.2	45	
Yalnız 73	3	4.1	46	

Sarkoidoz patogenezinde CD4 T lenfositler önemli yer tutar. Sarkoidoz granülomlarının merkezinde CD4 Th1 lenfositler yer alır. Granülomlarda CD4/CD8 oranı yükselir. CD 8 T lenfositler ise, granülomların dış kısmında bulunarak sınırlayıcı etki gösterirler. Sarkoidozda granümatöz yanıtın iki yüzü vardır (10). Granülom oluşumuna neden olan ilk olay ve granümatöz yanıtın çözülme veya kronik hastalık yönünden ilerleyişi. Sarkoidoz granüloma aktif hormon salınımına neden olabilir. Vakaların %3-28'inde granülomdaki makrofajlar aktif D vitamini üretirler (47). Astreoid ve Schauman cisimleri granülomlarla birlikte bulunabilirler.

Karaciğerde büyüme vakaların %30-50'sinde görülür (48-49). Karaciğer ekojenitesi %50 hastada izoekoik iken, %25 hastada homojen, %25 hastada ise heterojen olarak artmıştır (50). Bu heterojen artış içinde hipoeoik nodüller görülebilir. Bu nodüller genellikle 1 ile 15 mm boyutlarında olabilir. Nadir olarak 40 mm'ye kadar ulaşabilirler (51). Nodüller sarkoidoz genellikle splenik nodüller ve abdominal lenf nodlarında büyüme ile birlikte. Bazen karaciğer metastazı ile kanşabilir. Bu nodüller magnetik rezonans görüntüleme ile T1'de hipodens, T2'de hiperdens alanlar olarak görülürler. Bu nodüllerin sirotik, infeksiyöz ve metastatik nodüllerden ayrılması gerekir (50). Sarkoidozun hepatik tutulumu genellikle asemptomatiktir (52-53). Az sayıda vakada intrahepatik kolestaz, sirozlu veya sirozuz portal hipertansiyon ve Budd-Chiari sendromuna ait semptomlar olabilir. Cerrahpaşa grubu-

nun yaptığı 37 sarkoidozlu hastayı kapsayan bir çalışmada, %54 granüloamatöz hepatite rastlanmıştır (54). Aynı çalışmada kanın ağrsı %8, sarılık %3, lenfadenopati %22, splenomegali %5, asit %3, portal hipertansiyon %3 vakada mevcuttu (54).

Kronik kolestaz, sarkoidozun nadir bir prezentasyonudur. İntrahepatik veya ekstrahepatik olabilir. Daha çok intrahepatik kolestaz şeklindedir. Kronik intrahepatik sarkoid kolestazı primer biliyer siroza benzer ve bu hastalık ile ayıncı tanıya girer (Tablo 6) (50). Bu ayıncı bazen yapılamaz. Sarkoidozda kolestazın bir çok mekanizması vardır: Hepatik granüloamlar, intralobüler duktus tutulumu, ekstrahepatik duktus tutulumu, büyümüş perihiler lenf nodlarının ana duktusuna baskısı, pankreas tutulumuna bağlı bası, primer biliyer siroz ile birliktelik, primer sklerozan kolanjit ile birliktelik. Sarkoidoz primer biliyer siroz ile birlikte bulunabilir (50). Bu birliktelik %1'den azdır. Sarkoidoz primer biliyer sirozdan yıllar önce gelişebilir. AMA pozitifliği ile birlikte yükselmiş serum ACE düzeyi bu birlikteliği düşündürür. Bu açıdan kronik intrahepatik kolestazın etiolojisini araştırırken serum ACE düzeyleri bir ipucu verebilir. Çok nadir olarak primer sklerozan kolanjit ile birliktelik söz konusudur (55, 56).

**Tablo 6.** Primer biliyer siroz ile sarkoid karaciğer kolestazı arasında ayıncı tanı

Özellik	Sarkoid İntrahepatik	Primer Biliyer Kolestaz
Etnik	Siyah	Asya
Cins	Erkek	Kadın
Yaş	20-50	40-50
Sarılık	+	+
Kaşıntı	+	+
Heapatomegali	+	+
Splenomegali	+	+
Clubbing	+	+
Keloid	+	--
Üveit	+	--
Akciğer grafisi	Anormal	Normal
Portal HT	+	+
Bilirubin	Î	Î
Ig G	Î	--
Ig M	--	Î
Serum ACE	Î	--
AMA	--	+
Pozitif Kveim	+	--

Portal hipertansiyon sarkoidozda yaygın değildir. Cerrahpaşa serisinde %3 olarak belirtilmiştir (54). İlk kez 1949'da Mino tarafından yayınlanmıştır (57). 2001 kadar 35 sarkoidoz, portal hipertansiyon birlikteliği İngilizce tıbbi literatürde yayınlamıştır (58). Bu hastalardan 20'sinde karaciğer biyopsisinde histolojik olarak siroz mevcuttur (58). Sarkoidozda portal hipertansiyonun mekanizması multifaktöriyeldir: Hepatik granüloamlar, interlobüler destrüksiyona bağlı sekonder biliyer siroz, büyümüş perihiler lenf nodlarının portal vene kompresyonu, hepatik granüloamatöz venülit, primer biliyer siroz ile birliktelik, primer sklerozan kolanjit ile birliktelik, hepatik venlerde tromboz. Hepatik venöz tromboz sarkoidozda çok nadirdir (59, 60).

**Primer Biliyer Siroz:** Primer biliyer sirozda granülom varlığı son zamanlarda daha ayrıntılı bir şekilde tanımlanmaya başlamıştır. Mc Cluggage ve arkadaşlarının İrlanda'da yaptıkları hepatik granülom serisinde en sık neden olarak saptanmıştır (61). Galya ve arkadaşlarının serisinde ise %23.8 oranla ilk sırada yer alan etiolojik faktördür (5). Bununla birlikte PBS'lu hastaların %25'inde hepatik granüloamlar rapor edilmektedir (9, 62). Granüloamlar sıklıkla interlobüler safra duktuslarına komşu portal traktusta bulunur. Evre I-II PBS'da ileri evreye göre daha fazla bulunurlar.

Crohn hastalığında karaciğerde granüloamlar tarif edilmiştir (63). Mc Cluggage serisinde 3 hastada (%1.8) etiolojik neden Crohn hastalığıdır (61).

**İlaç ve Kimyasallara Bağlı:** Metal ve metalin oksit ve hidroksit şekillerinden ortaya çıkan berilyum tozları ve buhar ile oluşan berilyozis hastalığı non-kazefiyen granüloamatöz hastalıklar için bir prototiptir. Berilyozis karaciğer granüloamlarına neden olabilir. İlaçlar genellikle hipersensitivite reaksiyonlarına neden olarak granüloamatöz hepatit ve kolanjite neden olurlar. Allopürinol, sülfonamidler, alfametilidopa en çok suçlanan ilaçlardır (Tablo 7). İlaçla bağlı ya da toksine bağlı granüloamatöz hepatit genellikle asemptomatiktir. Ancak eozinofili ile birlikte subfebril bir ateş çoğu zaman mevcuttur. Karaciğer biyopsisinde dokuda belirgin eozinofili, unisellüler hepatosit dejenerasyonu, kolestaz ve vaskülit bulunabilir. Uzun süre hemodiyalize giren hiperaleminyuminemisi olan hastalarda hepatik granüloamlar oluşabilir.

**Neoplastik:** Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomada tümör antijenlerine reaksiyonel olarak gelişen epitolooid granüloamlar bulunabilir. Galya'nın serisinde %6.3 oranında Hodgkin hastalığı, hepatik granü-

**Tablo 7.** İlaça bağlı hepatik granülomlar

-Allopürinol
-Berilyum
-Karbamazepim
-Klofibrat
-Diazepam
-Halotan
-Metil-dopa
-Hidralazin
-Fenitoin
-Silikon
-Sulfonamid
-Talk

lom sebebiydi (5). Abt ve arkadaşlarının 1974 yılında 103 Hodgkin hastasında yaptıkları karaciğer biyopsisinde %8 hastada hepatik granülomlara rastlamışlardır (64). Kadın ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %17'dir (65). Hodgkin hastalığında hepatik granülomların varlığının hastalığın gidişi ve prognozu üzerine etkisi belli değildir. Q Connell ve arkadaşlarının çalışmasında, Hodgkin hastalığında hepatik granülomların kötü prognoz ile birlikte olduğu bildirilmiştir (66). Hodgkin hastalığına bağlı hepatik granülomlar fibrin-zengin tiptedir (67). Non-hodgkin lenfomada daha az sıklık-

ta hepatik granüloma rastlanır (68). Karsinomlar da çok nadir olarak hepatik granülom oluşabilir.

**İdiopatik Granümatöz Hastalık:** Tüm araştırmalara rağmen yaklaşık %10'luk bir grupta hepatik granülom sebebi belli değildir. Mert ve arkadaşlarının serisinde %20, Gaya ve arkadaşlarının serisinde %11.1 olguda idiyopatik granümatöz hepatit rapor edilmiştir (4, 5). Daha çok uzamış ateş, miyalji, hepatosplenomegali ve artralji ile karakterizedir (69). Laboratuvar bulguları non-spesifiktir. Sedimentasyon belirgin olarak yükselmiştir. İmmünolojik temelli olduğu düşünülmektedir. İmmünosupresyon, hastalar semptomatik ise verilir. Ayrıca lenfoma, tüberküloz, Q ateşi, polimiyalji romatika gelişimi açısından takip edilir. İmmunosupresyon gizli bir tüberküloz odağını ortaya çıkarabilir. Ampirik olarak 40 mg prednisone ile tedaviye başlanır. Steroide cevap vermeyen vakalarda methotreksat kullanılır (70).

## SONUÇ

Sonuç olarak son yıllarda özellikle tüberkülozun yeniden artan şekilde görülmeye başlaması, AIDS'e bağlı fırsatçı infeksiyonların sıklığının artması, primer biliyer siroz ve kronik hepatit C'li hastalarda hepatik granülomların daha iyi tanınması karaciğer granümatöz hastalıklarını, akut ve kronik karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında göz önünde bulundurma zorunluluğunu arttırmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Klatskin G, Yesner R. Hepatic manifestations of sarcoidosis and other granulomatous diseases. Study based on histologic examination of tissue obtained by needle biopsy of liver. *Yale J Biol Med* 1950; 23: 207-208.
2. Guckian JC, Pery JE. Granulomatous hepatitis: An analysis of 63 cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1966; 65: 1081-1100.
3. Cunningham D, Mills PR, Quigley EMM, et al. Hepatic granulomas. Experience over a 10 year period in the West of Scotland. *QJM* 1982; 51: 162-170.
4. Mert A, Bilir M, Özaras R, ve ark. Hepatik granülomların etyolojisinde sarkoidoz ve tüberkülozun yeri: 56 olgunun geriye dönük değerlendirmesi ve literatür derlemesi. *Flora* 2000; 4: 258-263.
5. Gaya DR, Thorburn D, Qien KA; et al. Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. *J Clin Pathol* 2003; 56: 850-853.
6. Kaplowitz N. Drug metabolism and hepatotoxicity. In: Kaplowitz N(Ed) *Liver and biliary disease*. Baltimore, Williams and Wilkins. 1991.
7. Gold J, Widgerson A, Lehman E, et al. Tuberculosis hepatitis: a report of case and review of the literature. *Gastroenterology* 1957; 33: 113-120.
8. Zipser RD; Ran JE, Ricketts RR, et al. Tuberculous pseudotumors of the liver. *Am J Med* 1976; 61: 946-951.
9. Denk H, Scheuer PJ, Baptista A, et al. Guidelines for the diagnosis and interpretation of hepatic granulomas. *Histopathology* 1994; 25: 209-218.
10. Baughman RP, Lower EE, de Bois RM, et al. Sarcoidosis. *The Lancet* 2003; 361: 1111-1118.
11. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al. IL-12 and IL-18 are increased and stimulate IFN-gamma production in sarcoid lungs. *J Immunol* 2001; 166: 642-649.
12. Baumer I, Zissel G, Schlaal M, et al. Th1/Th2 cell distribution in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 171-177.
13. Ceuppens JL; Lacquet LM, Marien G, et al. alveolar T-cell subsets in pulmonary sarcoidosis: correlation with disease activity and effect of steroid treatment. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 563-568.

14. Moller DR, Farman JD, Liu MC, et al. Enhanced expression of IL 12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 156: 4952-4960.
15. Baughman RP, Strohofer SA, Buchsbaum J, et al. Release of tumour necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J Lab Clin Med* 1990; 115: 36-42.
16. Baughman RP, Keton D, Lower EE. Relationship between interleukin-8 and neutrophils in the BAL fluid of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994; 11: 5217-5220.
17. Magill AJ, Grogl M, Gasser RA, et al. Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of operation Desert Storm. *NEJM* 1993; 328: 1383-1387.
18. Klatskin G. Hepatic granuloma: Problems in interpretation. *Mt Sinai J Med* 1977; 44: 798-812.
19. Lewis JH, Zimmerman HJ. Tuberculosis of the liver and biliary tract. In: Sclossberg D (ed) *Tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections* 4<sup>th</sup> ed, Philadelphia: WB Saunders Company 1999: 238-263.
20. Alvarez SZ: Hepatobiliary tuberculosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13(8): 833-839.
21. Mert A, Bilir M, Tabak F, et al. Miliary tuberculosis. Clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology* 2001; 6: 217-224.
22. Ishak KG. Granulomas of the liver. In: Lochim HL(ed). *Pathology of granulomas*. New York: Raven Press: 1983; 307-314.
23. Lefkowitz JH. The liver in AIDS. *Sem Liver Dis* 1997; 17: 335-344.
24. Cervantes F, Corbonell J, Bruuera K, et al. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. *Postgrad Med* 1982; 158: 346-353.
25. Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS, et al. Hepatic sarcoidosis. Clinicopathologic features in 100 patients. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1272-1280.
26. Williams RK; Crossley K. Acute and chronic hepatic involvement of brucellosis. *Gastroenterology* 1982; 83: 455-458.
27. Baurantas KL; Christou LG, Dalekos GN, et al. A 54-year old stockbreeder with ascites. *Lancet* 1997; 349: 994-995.
28. Marazuela M, Moreno A, Yebra M, et al. Hepatic fibrin-ring granulomas: A clinicopathologic study of 23 patients. *Hum Pathol* 1991; 21: 607-614.
29. Ruel M, Sevestre H, Henry-Biabaud E, et al. Fibrin-ring granulomas in hepatitis A. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1915-1917.
30. Valderstigel M, Zafrani ES, Lejonc JL, et al. Allopurinol hypersensitivity syndrome as a cause of hepatic fibrin-ring granulomas. *Gastroenterology* 1986; 90: 188-190.
31. Queneau PE, Koch S, Bresson-Hadni S, et al. Forme pseudo-tumorale de distomatose hépatique guérison par le proziruante. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 511-519.
32. Edoute Y, Baruch Y, Lachter J, et al. Case Report: severe cholestatic jaundice induced by Epstein-Barr virus infection in the elderly. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 821-826.
33. Goldin RD, Levine TS, Foster GR, et al. Granulomas and hepatitis C. *Histopathology* 1996; 28: 265-267.
34. Emile JF, Sebah M, Feray C, et al. The presence of epithelioid granulomas in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum Pathol* 1993; 24: 1095-1097.
35. Bach N, Thungs S, Scheffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis. a comparative analysis. *Hepatology* 1991; 15: 572-577.
36. Scheuer P, Ashrofozodeh P, Sherlock S, et al the pathology of hepatitis C. *Hepatology* 1992; 15: 567-571.
37. Hroda K, Minota H, Hiromatsu K, et al. Epithelioid cell granulomas in Chronic hepatitis C: immunohistochemical character and histologic markers of favourable response to interferon- $\alpha$  therapy. *Histopathology* 1998; 33: 216-221.
38. Özaras R, Tahan V, Mert A, et al. The prevalence of hepatic granulomas in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(5): 449-452.
39. Tahan V, Ozaras R, Lacevic N, et al. Prevalence of hepatic granulomas in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2004; 49(5): 1575-1577.
40. Maddrey WC, Johns CJ, Boitnott JK, et al. Sarcoidosis and chronic hepatic disease: a clinical and pathologic study of 20 patients. *Medicine(Baltimore)* 1970; 49: 375-395.
41. Valla D, Benhamou JP. Sarcoidosis and the liver. In: Gitlin N(ed) *The Liver and systemic disease*. New York Churchill Livingstone 1997.
42. Çelikoğlu S. Clinical features of sarcoidosis in patients living in Turkey. The results of 30 years experience. *Congress of Macedonian Respiratory Society* 1997.
43. Sipahi S, Çağatay H. Clinical features of sarcoidosis in 379 patients from Turkey. *ERS* 1998; 102.
44. Karabiyıklıoğlu G, Enacar N. Sarkoidozlu hastalarımızda klinik, radyolojik ve pulmoner fonksiyonlardaki değişimler. *Tüberküloz ve Toraks* 1987; 35: 1-8.
45. Tabak L, Kılıçarslan Z, Kıyan E, ve ark. 147 sarkoidoz hastasının klinik özellikleri. *Solunum* 2001; 3: 80-85.
46. Yalnız E, Kömürçüoğlu A, Polat GE, ve ark. Sarkoidozda klinik, radyolojik, laboratuvarla ilgili parametreler ve tanı yöntemleri. *Toraks Dergisi* 2003; 4(1): 48-52.
47. Thomas KT, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA* 2003; 289: 3300-3305.
48. Warschauier DM, Dumbleton SA, Molina PL, et al. Abdominal CT findings in sarcoidosis. Radiologic and clinical correlation. *Radiology* 1994; 192: 93-99.
49. Kessler A, Mitchell DG, Israel HL, et al. Hepatic and splenic sarcoidosis. Ultrasound and MR imaging. *Abdom Imaging* 1993; 18: 139-164.
50. Valla D, Behamou JP. Hepatic granulomas and hepatic sarcoidosis. *Clin Liver Disease* 2000; 4: 269-290.
51. Warschauier DM, Semeika RC, Asher SM. Nodular sarcoidosis of the liver and spleen. Appearance on MR images. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4: 553-560.

- 
52. Kamal G, Ishak MD. Sarcoidosis of the liver and bile duct. *Mayo Clin Proceedings* 1998; 73(5): 467-472.
  53. Langcope WT, Freyman DG. A study of sarcoidosis based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from John Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine* 1952; 31: 1-8.
  54. Bilir M, Yanardağ H, Mert A, et al. Hepatik Sarkoidoz. 37 olgunun değerlendirilmesi. *Endoskopi* 1998; 9: 140-144.
  55. Iean Y, Rapport I, Felgin R, et al. Primary sclerosing cholangitis in sarcoidosis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 326-334.
  56. Shep GN, Scully LJ. Primary sclerosing cholangitis and sarcoidosis: an unusual combination. Case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 1994; 4: 489-496.
  57. Mino RA, Murphy AI, Livingstone RG. Sarcoidosis producing hypertension. Treatment by splenoectomy and splenorenal shunt. *Ann Surg* 1949; 130: 951-957.
  58. Blinch M, Edotue Y. Clinical manifestations of sarcoid liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 732-737.
  59. Natalino MR, Goyette RE, Owensby LC, et al. The Budd-Chiari syndrome in sarcoidosis. *JAMA* 1978; 239: 2657-2658.
  60. Russi EW, Bansky G, Pfaltz M, et al. Budd-Chiari syndrome in sarcoidosis. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 71-75.
  61. Mc Cluggage WG, Sloan JM. Hepatic granulomas in Northern Ireland: a thirteen year review. *Histopathology* 1994; 25: 219-228.
  62. Lee RG, Epstein O, Jaurequi H, et al. Granulomas in PBS: A prognostic features. *Gastroenterology* 1981; 81: 983-986.
  63. Murer LH, Hughes RW; Folley JL, et al. Granulomatous hepatitis associated with regional enteritis. *Gastroenterology* 1967; 53:301-305.
  64. Abt A, Kirschner RH, Belliveau RE, et al. Hepatic pathology associated with Hodgkin's disease. *Cancer* 1974; 33: 1564-1571.
  65. Kadin ME, Donaldson SS; Dorfman RF. Isolated granulomas in Hodgkin's disease. *NEJM* 1970; 283: 859-861.
  66. Q'Connell MJ, Schimpff SC, Kirschner RH, et al. Epitheloid granulomas in Hodgkin's disease; a favorable prognostic sign *JAMA* 1975; 233: 886-889.
  67. Delsol G, Pellegrin M, Voight JJ, et al. Diagnostic value of granuloma with fibrinoid ring. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 289-294.
  68. Braylan RC, Long JC, Jaffe ES, et al. Malignant lymphoma obscured by concomitant extensive epitheloid granulomas. *Cancer* 1977; 39: 1146-1151.
  69. Simon HB, Wolff SM. Granulomatous hepatitis and prolonged fever of unknown origin: A study of 13 patients. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52: 1-5.
  70. Knox TA, Kaplan MM, Gelfend JA, et al. Methotrexate treatment of idiopathic granulomatous hepatitis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 592-595.