

# Granümatöz Karaciğer Hastalıkları

Fatma Ebru AKIN<sup>1</sup>, Aylin DEMİREZER BOLAT<sup>1</sup>, Osman ERSOY<sup>2</sup>

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

## GİRİŞ

Granülom, makrofajların transformasyonu ile ortaya çıkan epitelioid hücrelerden ve bunları çevreleyen diğer inflamatuvar hücrelerden oluşan kronik inflamatuvar lezyonlardır. Karaciğerde saptanan granülomlar pek çok durumda ortaya çıkabilmektedir. Karaciğerde granülom saptanması sistemik hastalığın ilk belirtisi olabilir. Granülomlar nadiren karaciğer strüktürel yapısını bozmasına rağmen altta yatan sistemik hastalığın prognozu ve tedavisi için önem taşımaktadır. Karaciğer granülomunun klinik semptomlarla ilişkisi, karaciğerdeki lokalizasyonu ve histopatolojik özellikleri ayırıcı tanının yapılmasında önem taşımaktadır.

Klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre karaciğer biyopsilerinde granülom prevalansı % 2-15 arasında değişmektedir (1-4). Türkiye de yapılan klinik çalışmalarda ise karaciğer biyopsilerinde granülom prevalansı %1.3-2.2 oranında saptanmıştır (5-8).

Conn ve ark. larının yaptığı çalışmada, karaciğer biyopsisinde granümatöz reaksiyon saptanan hastalarının etiyojisinde %66 sistemik hastalık, %28 primer karaciğer hastalığı saptanırken, %6 sınında idiyopatik olduğu görülmüştür (9). Sartin ve arkadaşları karaciğer granülomu saptayıp etiyojisini saptamadıkları hastaların uzun dönem takiplerinde %10-15 hastada ilave sebep saptamışlardır (3). Karaciğer biyopsisinde saptanan granülomların etiyojisi coğrafi bölgelere ve hasta

populasyonuna göre farklılık göstermektedir. Batı toplumlarında karaciğer granülomunun en sık sebebi primer biliyer siroz olarak raporlanmıştır (1, 2). Hindistan da retrospektif olarak yapılmış bir çalışmada tüberküloz (%55) en sık sebep olarak saptanmıştır (10). Türkiye den yapılan çalışmalarda da hepatik granülomun en sık sebebi olarak primer biliyer siroz saptanmıştır (6, 8, 11).

## HİSTOPATOLOJİ

Granümatöz karaciğer hastalıklarının karaciğer biyopsisindeki histolojik bulgular iyi tanımlanmıştır. Granüloma farklı dokularda ve farklı hastalıklarda görülebilir (12). Granülom, merkezinde başlıca makrofaj olmak üzere mononükleer hücrelerin toplanması ile karakterize lezyonlardır. Bu lezyon fibroblast ve lenfosit ile çevrelenir. Lezyon, sağlam komşu dokudan ayrı görülür. Hepatik granülomlar hepatik lobülün herhangi bir yerinde lokalize olabilir. Spesifik nedene yönelik ayırıcı tanı yapılmasında granülomun yerleştiği alan yardımcı olabilir. Granülom, eksojen ve/veya endojen antijenik uyarıya immünolojik yanıt olarak zamanla gelişir. Mononükleer hücreler çeşitli sitokinler ile aktive olur. Bu aktive olan makrofajlar epitel hücrelerine benzer ve epitelioid hücre olarak adlandırılırlar. Makrofajlar birleşerek multinükleer dev hücreleri oluştururlar. Bu lezyondaki hücrelere eozinofiller de eşlik edebilir (13).

Hepatik granülomların dört farklı tipi tanımlanmıştır ve herbiri farklı etiyojiler (Tablo 1) ile ilişkilidir (14). Kazefiye granülom, epiteloid hücre, dev hücre, lenfositden oluşur ve santral nekroz ile karakterizedir. Tüberküloz bu gruba örnek olarak verilebilir. Non-kazefiye granülom epiteloid hücre, dev hücre, lenfositden oluşur. Santral nekroz içermez ve sarkoidoz bu gruba örnek olarak verilebilir. Fibrin zengin granülomda, santralde fibrin ile çevrelenmiş vakuol ve etrafında epiteloid hücreler görülür. Q ateşi ve Hodgkin hastalığında görülebilir. Lipogranülomlar ise santralde lipid vakuol izlenir ve mineral yağ alımı ile ilişkilidir (13).

**Tablo 1.** Karaciğer granülomlarının tipleri

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kazefiye</li> <li>Tüberküloz</li> <li>Fungal infeksiyon</li> <li>RA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrin zengin granülomlar</li> <li>Hodgin lenfoma</li> <li>CMV</li> <li>Leşmanya</li> <li>Hepatit A</li> <li>Toksoplazma</li> <li>Dev hücreli arterit</li> <li>Q ateşi</li> <li>Allopurinol</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-kazefiye</li> <li>Sarkoidoz</li> <li>Berilyum</li> <li>Crohn hastalığı</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipogranülom</li> <li>Mineral oil kullanımı</li> </ul>	

CMV: Sitomegalovirüs

## KLİNİK BULGULAR

Granümatöz karaciğer hastalığının semptomları altta yatan hastalığa bağlıdır. Ateş, en sık klinik semptomdur. Özellikle tüberküloz, sarkoidoz ve infeksiyöz hastalıklarda görülür. Kilo kaybı, gece terlemesi, iştahsızlık görülebilir. Sağ üst kadranda ağrı görülebilir. Lenfadenopati ve hepatomegali görülebilir. Portal hipertansiyon sadece sarkoidoz, primer biliyer siroz ve şistosomiada görülmektedir (15).

Çoğu hastada serum transaminaz ve/veya alkalen fosfataz seviyelerinin hafif yüksekliği ilk ipucu olabilir. Serum alkalen fosfataz seviyeleri normal de olabilir. Sarılık, safra kanalı hasarı olmadıkça nadirdir (15).

## AYIRICI TANI

Karaciğer granülomları pek çok hastalık ile ilişkili olabilir. Hepatik granüloma sebep olan hastalıkların prevalansı coğrafik bölge ve özel popülasyonlara göre farklılık gösterir (12). Hepatik granülom, normal karaciğer biyopsi örneğinde tesadüfi olarak görülebilir. Karaciğerde izole granülom görülmesi, tek

başına granümatöz karaciğer hastalığı olduğunu göstermek için yeterli değildir (16). Hepatik granüloma sebep olan hastalıkları bazı gruplara ayırmak mümkündür. Bu gruplar; otoimmün hastalıklar, sistemik infeksiyonlar, malignite, ilaçlar, idiyopatik olarak ayrılabilir.

## Otoimmün Hastalıklar

Karaciğerde granüloma neden olan otoimmün etiyojiye sahip olduğu düşünülen hastalıklar arasında en sık görülenleri sarkoidoz ve primer biliyer sirozdur. Karaciğerde granüloma sebep olan diğer otoimmün hastalıklar Crohn hastalığı ve Wegener granümatozisidir (13).

## Sarkoidoz

Etiyolojisi bilinmeyen, sistemik granümatöz bir hastalıktır. Nonkazefiye epiteloid granülomlar karakteristik histolojik bulgudur. Yaş, cinsiyet ve ırk ayrımı yoktur. Hastalık başlıca akciğer ve lenf dokusunu etkiler. Gastrointestinal sistem tutulumu siktir ancak genellikle asemptomatiktir. Sarkoidozlu hastalarda karaciğer granülomunun insidansı %50-100 olarak rapor edilmiştir (17). Ancak, semptomatik hepatik sarkoidoz, sarkoidozlu hastaların %10-15 inde görülür. Subklinik tutulumun insidansı daha yüksektir (18).

Karaciğerde granülomu olan sarkoidozlu hastalarda, herhangi bir semptom olmadan özellikle alkalen fosfataz ve gama glutamil transpeptidaz başta olmak üzere biyokimyasal bozukluklar görülebilir. Karın ağrısı, kaşıntı, hepatomegali, ateş, kilo kaybı, sarılık görülebilir. Bazen, portal ven trombozu ve/veya siroz görülebilir (13). Hepatik hiler lenfadenopatiye bağlı obstrüktif sarılık ortaya çıkabilir (19). Bilirubin yüksekliği ve albumin düşüklüğü nadirdir ve siroz ile ilişkilidir. Serum anjiyotensin converting enzim (ACE) seviyesi yükselir ancak hastaların %25 inde normal olabilir. Sarkoidoz için spesifik değildir (20). Hiperkalsemi ve hiperglobulinemi görülebilir. Bilgisayarlı tomografide hepatomegali ve çok sayıda hipodens nodüler lezyon görülür (21). Magnetik rezonans görüntüleme, T1 de hipointens nodüler lezyon, T2 de hiperintens nodüller olarak görülür (22).

Karaciğer sarkoidozunun tanısı klinik, biyokimya ve karaciğer granülomunun özelliklerine göre konur. Karaciğer biyopsisi karaciğer enzimleri normalin üç katı veya daha yüksek olan hastalara önerilir (23). Granülomlar genellikle portal alanda yerleşirler. Sarkoidoz tanısı koymadan önce karaciğerde gra-



Laboratuvar olarak alkalin fosfataz ve gama glutamil transferaz yüksekliği ön plandadır. Karaciğer biyopsisinde portal alanda epiteloid granülomlar görülür. Granülomlar kazefiye, non-kazefiye olabilir. Hepatik tüberküloz granülomlarının küçük bir bölümünde acid-fast basil(+) boyama veya tüberküloz kültüründe üreme görülür. Karaciğer granülomunda M tuberculosis PCR (+) liği %88 oranında görülürken sensitivitesi %88, spesifitesi %100 dür (15).

### ***Mycobacterium bovis***

M.bovis Bacillus Calmette-Guerin, M.bovis'in pasajlanmasıyla elde edilmiş olup tüm dünyada genellikle aşı suşu olarak kullanılmaktadır. Mesane kanserli hastalarda intravezikal tedavi olarak kullanılmaktadır. Sistemik infeksiyona sebep olabilir. Klinikte karşımıza sarılık olarak çıkmaktadır. Karaciğer biyopsisinde hepatik granüloma saptanabilir (15).

### ***Mycobacterium avium-intracellulare***

M avium-intracellulare ile infeksiyon daha çok AIDS li hastalarda görülmektedir. Dissemine hastalığı olanların %50 sinden fazlasında karaciğer tutulumu vardır. Bu immunsuprese hastaların karaciğer biyopsilerinde parankim ve portal alanda köpük makrofajlardan oluşan granümatöz reaksiyon izlenir. Acid-fast boyamada mikroorganizmalar görülür. Kültür ve PCR tanıda yardımcı olabilir (17).

### ***Mycobacterium lepra***

Leprada karaciğer tutulumu genellikle subklinikdir. Lepramatöz lepralı hastalarda karaciğer tutulumu %60 ken tüberküloid leprada bu oran %20 dir. Lepramatöz leprada karaciğer biyopsisinde portal alan ve lobülde köpük histiyositler görülür ve çok sayıda acid-fast basil görülür. Tüberküloid leprada dev hücre içeren tüberküloid granülomlar görülür ve basil nadiren saptanır (15,17).

### ***Brusella***

Zoonotik bir hastalıktır. B abortus, B suis, B canis, B melitensis suşları insanda hastalık yapar. Büyükbaş hayvan, keçi, domuz ile temas veya pastörize edilmemiş süt ürünleri ile alınır. En sık görülen semptom ateştir. Sebebi bilinmeyen ateş olarak karşımıza çıkabilir. Diğer semptomları ateş, baş ağrısı, artralji, terleme, halsizlik, iştahsızlık, çabuk yorulma, kilo kaybı ve depresyondur. Minimal lenfadenopati, hepatosplenomegali olabilir. Semptomlar aniden ortaya çıkabildiği gibi sinsi de olabilir ve aylar boyunca devam edebilir. Birçok or-

gan sistemi hastalıktan etkilenebilir. Eğer karaciğer tutulumu varsa hepatik granülom görülebilir. Karaciğer biyopsisinde karaciğerde granülom görülme oranı %50 dir ve genellikle nonkazefiye granüloma sebep olur. Brusella serum agglutinin titresi 1:320 ve üzerinde ise tanı konur (13,15).

### ***Q ateşi***

Riketsiyal ajan olan Coxiella burnetii'nin sebep olduğu bir hastalıktır ve inek, keçi ve koyunu infekte eder. Organizmalar, solunum, ağız ve kene ısırığı yoluyla alınabilir. İnkübasyonu 2-3 haftadır. Pnömoni, baş ağrısı, ateş, myalji ile karakterizedir. Karaciğer tutulumu varsa hepatik granülom görülebilir. Fibrin-ring granülom görülür ancak diagnostik değildir (13,15).

### ***Tularemia***

Francisella tularensis, gram negatif kokobasildir ve kemirgen ve tavşan insan geçişi için vektördür. Karaciğer tutulumu dissemine infeksiyonda görülür. Karaciğer tutulumu genellikle subklinikdir ancak karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, hepatomegali ve sarılık görülebilir. Tanı kültür, seroloji ve moleküler testlerle ile konur. Karaciğer biyopsisinde nadir makrofajlar ile çevrelenmiş süperatif mikroabseler görülür (17).

### ***Listeriosis***

Listeria monocytogenes gıdalar ile bulaşır. Yeni doğan, gebe, malignitesi olanlar, diabetes mellitus, organ transplantasyonu yapılmış olanlar, siroz gibi immunsuprese hastalarda görülür. Karaciğerde küçük granülomlar ile birlikte mikroabseler görülür. Kan kültürü ile saptanır (15).

### ***Whipple hastalığı***

Tropheryma whipplei nun sebep olduğu Whipple hastalığında hepatik tutulum nadirdir. Hastalarda intestinal semptomlar olmadan hepatomegali ve ateş ile karşımıza çıkabilir. Karaciğerde epiteloid granülomlar görülür ve tanı Periodic acid-Schiff ile pozitif boyanan makrofajların görülmesi ile konur (15).

### **Fungal Hastalıklar**

Histoplasma capsulatumun neden olduğu Histoplasmosis karaciğer granülomu ile en çok ilişkili fungal ajandır. Karaciğer biyopsisinde makrofaj ve enfositlerin baskın olduğu granülom formasyonu görülür. Lezyonun ortasında epiteloid hücreler ve H capsulatum izlenir. Hepatik kandidiazis,

nekroz ve dev hücre içeren süperatif santral alanlı granülom ile karakterizedir. Aspergillozis, belirgin nötrofilik infiltrasyon veya granüloamatöz inflamasyon ile karakterizedir. Cryptococcus, Pneumocystis carinii, Blastomycosis dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis gibi fungal ajanlar da karaciğerde granüloma yol açabilen fungal janlardır (15).

### Şistozomiazis

Schistosoma mansoni ve Schistosoma japonicum infeksiyonları gelişmekte olan ülkelerde sıklıdır. Su kaynaklı bir paraziter infeksiyondur. Kronik şistozomiazis granülomlara ve fibrozise sebep olur. Dünya da portal hipertansiyonun en sık sebeplerinden birisidir. Splenomegali ve gastrointestinal sistem kanaması ile prezente olur. Parazitler insana deri yoluyla girer ve erişkin kurtlar mesenterik ven veya peri-vesikal venlerde yaşar. Yumurtaları karaciğer, ince barsak, ve/veya mesaneye embolize olur. Karaciğerde hepatik sinüzoidlere yerleşir. Yumurtalar, eozinofilden zengin granüloma sebep olur. Granülomların ortasında yumurta görülebilir. Periovular, periportal, perisinüzoidal alanlarda fibrozis ve kollojen oluşumuna neden olur. Presinüzoidal portal hipertansiyona yol açar (15).

### Hepatit C

Retrospektif ve prospektif çalışmalarda, başka sistemik ve karaciğer hastalığı olmadığı bilinen hepatit C li hastaların karaciğer biyopsisinde granülom sıklığı %1-10 oranında bulunmuştur (15). Türkiye den Özaras ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 605 hepatit C li hastanın 8 inde (%1.3) karaciğer biyopsisinde hepatik granülom görülmüş (29). Hepatit C de görülen karaciğer granülomları interferon alfa tedavisi ile ilişkili olabilir. İnterferon alfa subklinik sarkoidozun aktivasyonuna yol açabilir. İnterferon tedavisinin kesilmesi ile sarkoidoz ve granülomların gerilediği görülmüştür (15).

### Hepatit B

Hepatit B infeksiyonu olan hastalarda granülom oluşumu ile ilgili veriler sınırlı. Goldin ve arkadaşlarının çalışmasında, kro-

nik hepatit B li hastaların biyopsilerinin retrospektif incelemesinde %2 (3/151) hastada granülom görülmüş (30). Türkiye den Tahan ve arkadaşlarının çalışmasında ise kronik hepatit B li hastaların karaciğer biyopsileri retrospektif olarak incelenmiş ve %1,5 (10/663) oranında granülom görülmüş (31).

### AİDS İlişkili Sebepler

AİDS hastalarında birçok durum hepatik granüloma sebep olabilir. Mikobakteri, Kriptokokkus neoformans, Cytomegalovirus, Histoplasmozis, Toksoplazmozis gibi infeksiyöz etkenler ve sülfonamid ve isoniazid gibi bu infeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar karaciğer granülomu ile ilişkilidir.

### Malignite

Hodgkin lenfoma, en sık malignite ilişkili hepatik granülom yapan nedendir. Hepatik granülom non-hodgkin lenfoma ve renal cell karsinomada da görülebilir (13). Maligniteye bağlı gelişen hepatik granülomlar nonkazeftiyedir ve malign hücrelerden ayrı görülürler. Bu granülomların görülmesi tümörün prognozu ile ilişkili değildir (15).

### İlaçlar

Çok sayıda ilaç karaciğerde granülom gelişimi ile ilişkili olabilir (Tablo 3). İlaç ilişkili karaciğer granülomlunun insidansı yaklaşık %10 dur. Klinikte karşımıza hepatosellüler veya kolestatik karaciğer hasarı olarak çıkabilir. Sarılık rölatif olarak nadirdir. Karaciğer biyopsisinde granülomlarla birlikte eozinofil infiltrasyonu görülür. Periferik kanda eozinofili görülebilir. Karaciğerde granülom görülen hastada şüpheli ilaç kullanımı olsa bile diğer sebepler dışlanmalıdır. İlaç kesildikten sonra semptomların ve karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluğun düzelmesi tanıya yardımcıdır (15).

### İdiyopatik

Karaciğer granülomu olan hastaların dikkatli değerlendirilmesine rağmen %10-36 hastada sebep bulunamayabilir (12).

**Tablo 3.** Granüloamatöz karaciğer hastalığı ile ilişkili ilaçlar

Allopurinol	Diltiazem	İnterferon-alfa	Fenilbutazon	Sulfa drug*
BCG	Altın	Mebendazol	Fenitoin	Berilyum
Karbamazepin	Halotan	Metil-dopa	Prokainamid	Thorotrast
Klorpropamid	Hidralazın	Nitrofurantoin	Kinidin	

\*Sülfür, sülfon, sülfonamid içeren ilaçlar.



Granülatöz hepatit terimi, sebebi saptanamayan uzamış ateş, miyalji, hepatosplenomegali ve artralji ile karakterize sendromu tarif etmek için kullanılmaktadır. Laboratuvar bulguları non-spesifiktir. Değişik derecelerde kolestaz ve kaşıntı olabilir. Sedimentasyon oranı genellikle belirgin yüksektir (15). İdiyopatik granülatöz hepatitin tedavisinde immünsüpresif ajanlar kullanılır. Granülatöz hepatit tanısı konan hastaların bir kısmında daha sonraki takiplerinde, lenfoma, tüberküloz, Q ateşi, polimiyalji romatika geliştiği görülmüştür.

Tüberkülozlu hastalarda immünsüpresif tedavinin hastalığı kötüleştirme ihtimali olduğu için bu hastalara ampirik anti tüberküloz tedavisi önerilmektedir. Anti tüberküloz tedavi başladıktan 4-8 hafta sonra klinik yanıt yoksa ampirik kortikosteroid tedavisi önerilmektedir. Kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen ya da kortikosteroid tedavisini kullanmak istemeyen hastalarda metotreksat kullanılabilir. Klinik bulgu ve laboratuvar anormalliği olmayan hastalarda peryodik takip önerilmektedir (15).

## KAYNAKLAR

1. Gaya DR, Thorburn D, Oien KA, et al. Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. *J Clin Pathol* 2003;56:850-853.
2. McCluggage WG, Sloan JM. Hepatic granulomas in Northern Ireland: a thirteen year review. *Histopathology* 1994;25:219-28.
3. Sartin JS, Walker RC. Granulomatous hepatitis: a retrospective review of 88 cases at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1991;66:914-8.
4. Satti MB, al-Freih H, Ibrahim EM, et al. Hepatic granuloma in Saudi Arabia: A clinicopathological study of 59 cases. *Am J Gastroenterol* 1990;85:669-74.
5. Mert A, Bilir M, Özaras R, ve ark. Hepatik granülomların etiolojisinde sarkoidoz ve tüberkülozun yeri: 56 olgunun geriye dönük değerlendirilmesi ve literatür derlemesi. *Flora* 2000;4:258-63.
6. Sahin M, Yılmaz G, Arhan M, et al. Hepatic granulomas in Turkey: a 6-year clinicopathological study of 35 cases. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:524-8.
7. Mert A, Yılmaz M, Ceylan B, et al. Hepatic granulomas: etiologic distribution. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:529-30.
8. Onal IK, Ersoy O, Aydinli M, et al. Hepatic granuloma in Turkish adults: a report of 13 cases. *Eur J Intern Med* 2008;19:527-30.
9. Conn HO, Klatskin G. *Histopathology of liver*. London: Oxford University Press; 1993: 293-311.
10. Sabharwal BD, Malhotra N, Garg R, et al. Granulomatous hepatitis: a retrospective study. *Indian J Pathol Microbiol* 1995;38:413-6.
11. Turhan N, Kurt M, Ozderin YO, et al. Hepatic granulomas: a clinicopathologic analysis of 86 cases. *Pathol Res Pract* 2011;207:359-65.
12. Drebber U, Kasper HU, Ratering J, et al. Hepatic granulomas: histological and molecular pathological approach to differential diagnosis—a study of 442 cases. *Liver Int* 2008;28:828-34.
13. Flamm SL. Granulomatous liver disease. *Clin Liver Dis* 2012;16:387-96.
14. Maddrey WC. Granulomas of the liver. In: Schiff Er, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Schiff's diseases of the liver*. 8th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven;1989. P. 1572.
15. Coash M, Forouhar F, Wu CH, et al. Granulomatous liver diseases: a review. *J Formos Med Assoc* 2012;111:3-13.
16. Klatskin G, Yesner R. Hepatic manifestations of sarcoidosis and other granulomatous diseases; a study based on histological examination of tissue obtained by needle biopsy of the liver. *Yale J Biol Med* 1950;23:207-48.
17. Lamps IW. Hepatic granulomas: a review with emphasis on infectious causes. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:867-75.
18. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:83-101.
19. Ishak KG. Sarcoidosis of the liver and bile ducts. *Mayo Clin Proc* 1998;73:467-72.
20. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis—its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1989;26:13-8.
21. Scott GC, Berman JM, Higgins JL Jr. Ct patterns of nodular hepatic and splenic sarcoidosis: a review of the literature. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:369-72.
22. Jung G, Brill N, Poll IW, et al. MRI of hepatic sarcoidosis: large confluent lesions mimicking malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:171-3.
23. Cremers JP, Drent M, Baughman RP, et al. Therapeutic approach of hepatic sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:472-82.
24. Kennedy PT, Zakaria N, Modawi SB, et al. Natural history of hepatic sarcoidosis and its response to treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:721-6.
25. Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax* 1999;54:742-6.
26. Alenezi B, Lamoureux E, Alpert L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on granulomatous liver disease due to sarcoidosis. *Dig Dis Sci* 2005;50:196-200.
27. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-73.
28. Poupon RE, Poupon R, Balkau B. The UDCS-PBC Study Group. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. *N Eng J Med* 1994;330:1342-7.
29. Ozaras R, Tahan V, Mert A, et al. The prevalence of hepatic granulomas in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:449-52.
30. Goldin RD, Levine TS, Foster GR, et al. Granulomas and hepatitis C. *Histopathology*. 1996;28:265-7.
31. Tahan V, Ozaras R, Lacevic N, et al. Prevalence of hepatic granulomas in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2004;49:1575-7.