

# Lokalize Hepatik Tüberküloz: Bir Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Muammer Bilir<sup>1</sup>, Ali Mert<sup>2</sup>, Reşat Özaras<sup>1</sup>, Veysel Tahan<sup>1</sup>, Fehmi Tabak<sup>2</sup>, Recep Öztürk<sup>2</sup>, Gülşen Özbay<sup>3</sup>, Hakan Şentürk<sup>1</sup>, Yıldırım Aktuğlu<sup>2</sup>

**Özet:** Lokalize hepatik tüberküloz enderdir. Çoğunlukla reaktivasyon tüberkülozu veya daha az sıklıkla primer hepatik tüberküloz sonucu oluşmaktadır. Bu yazıda son 6 aydır ateş, sağ hipokondriyum ağrısı, halsizlik, kilo kaybı yakınmaları ile başvuran ve ağrılı hepatomegali saptanan 19 yaşındaki lokalize hepatik tüberkülozlu bir kadın hasta sunulmuş ve konu ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Tüberküloz, karaciğer.

**Summary:** Localised tuberculosis of the liver. A case report and literature review. Localised tuberculosis of the liver is uncommon. In majority of cases, tuberculosis involves the liver by reactivation of preexisting tuberculosis, and for the remaining, it results from primary hepatic tuberculosis. In this report, we describe a 19-year-old woman admitted with fever, right-upper abdominal pain and weight loss. She had painful enlargement of the liver and eventually was diagnosed as localised hepatic tuberculosis. Related literature is reviewed.

**Key Words:** Tuberculosis, liver.

ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1997:893

## Giriş

Literatürde hepatik tüberküloz tanımlaması ile ilgili terminolojik karmaşa sürmektedir. Genel kabul gören tanımla, karaciğer tutulumu kliniğinin baskın olduğu ve hastanın bu nedenle başvurduğu bir tüberküloz klinik formudur (1-9). Tüberküloz olgularının yaklaşık %1'i hepatik tüberkülozdur (6). Hepatik tüberküloz olgularının yaklaşık %70 oranındaki nedeni, miliyer tüberküloz veya akciğer tüberkülozu seyrinde oluşan miliyer hepatik tüberküloz iken; geri kalan yaklaşık %30'luk kısmın nedeni ise lokalize (izole) hepatik tüberkülozdur. Lokalize hepatik tüberkülozlar çoğunlukla reaktivasyon tüberkülozu veya daha az sıklıkla primer hepatik tüberküloz sonucu oluşmaktadır. Primer hepatik tüberkülozlar son derece enderdir ve toplam 296 olguyu içeren 2 büyük hepatik tüberküloz serisindeki oranı yaklaşık %1 olarak bildirilmiştir (6,7). Bu yazıda bir lokalize hepatik tüberküloz olgusu sunularak ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

## Olgu

Öncesinden sağlıklı olan 19 yaşındaki kadın hasta, son 6 aydır her gün olan ateş (üşüme-titrelemeyle genellikle akşamları 38.5°C'ye kadar yükselen ve birkaç saat yüksek kaldıktan sonra kendiliğinden bol terlemeyle düşen), sağ hipokondriyumda ağrı, halsizlik ve kilo kaybı (7 kg) yakınmalarıyla kliniğe yatırıldı. Öyküsünden, tüberküloz geçirmediği ve ailesin-

de aktif tüberkülozlu olmadığı öğrenildi.

**Fizik bakı:** Ateş (38.8°C) ve hepatomegali (ağrılı ve kosta yayını orta klavikula çizgisinde 3 cm geçen) dışında patolojik bir bulgu saptanmadı.

**Laboratuvar bulguları:** Hematokrit %36, lökosit 7000/mm<sup>3</sup> (%70 parçalı, %28 lenfosit, %2 monosit), trombosit 390 000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 108 mm/saat ve CRP 7.5 mg/dl (N: 0-5) idi. Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, alkali fosfataz, gamma GT, bilirübinler), proteinler ve LDH normaldi.

**Klinik izlem ve tanı:** Akciğer grafileri ve göz dibi normaldi. Tüberkülin deri testi pozitif (indürasyon: 20 mm) bulundu. *Bruccella* aglütinasyon (rose-Bengal ve Wright) testleri negatif idi ve hemokültürlerde üreme olmadı. Karın ultrasonografisinde, pankreas başı çevresinde en büyüğü 3 cm çapında, çoklu lenfadenopati (LAP) dışında patolojik bir bulgu görülmedi. Karın BT'de ise karaciğer ve dalakta en büyüğü 0.5 cm çapında multipl hipodens nodüler yapılar görüldü. Ayrıca porta hepatitis seviyesinde, çöliak trunkus, paraaortokaval ve peripankreatik düzeylerde çepersel kontrast tutan, ortası hipodens olarak kalan en büyüğü 2.5 cm çapında multipl LAP kitleleri saptandı.

Hastada bu bulgularla lenfoma veya karın tüberkülozu düşünülerek yapılan kemik iliği biyopsisi sonucunun normal gelmesi üzerine eksploratris laparotomi uygulandı. Mide küçük kurvaturu ile karaciğer arasında ileri derecede büyümüş lenf gangliyonları ve karaciğerde nodüller görüldü. Hem lenf gangliyonu hem de karaciğerden alınan doku örneklerinin patolojik tanıları kazeifikasyon nekrozlu tüberküller olarak rapor edildi. Bu tüberküllerde Ziehl-Neelsen (EZN) boya yöntemiyle aside dirençli basil (ADB), polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile *Mycobacterium tuberculosis* DNA'sı gösterilemedi.

(1) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa-İstanbul

(2) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa-İstanbul

(3) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa-İstanbul

**Tablo 1. Hepatik Tüberkülozlu Olgularda Klinik ve Laboratuvar Bulguları (%)**

Parametre	Alvarez ve Carpio (4) (n=130)	Essop <i>et al.</i> (6) (n=96)	Hersch (7) (n=200)	Maharaj <i>et al.</i> (5) (n=41)
Karın ağrısı	45	66	50	46
Ateş	65	70	90	63
Kilo kaybı	55	-	75	61
Sarılık	35	11	15	14
Hepatomegali	96	80	95	95
Nodüler	55	-	-	-
Duyarlı	36	60	50	44
Splenomegali	25	40	57	32
Hipertransaminazemi	35	70	-	-
Alkali fosfataz yüksekliği	75	83	76	87

Hastaya, akciğer grafilerinin normal olması, kontrastlı BT'de tipik lenf gangliyonu tutulumu görünümü (çepersel kontrast tutan, ortası hipodens alanlar) ve biyopsi örneklerinde kazeifikasyon nekrozlu tüberküllerin saptanması üzerine lokalize hepatik tüberküloz (büyük bir olasılıkla primer hepatik tüberküloz) tanısı koyuldu. İzoniazid (INH) + rifampisin (RMP) + pirazinamid (PZA) ve etambutol (EMP) biçiminde antitüberküloz tedavi başlandı. Tedavinin ilk iki ayı içinde klinik iyileşme oldu (ateşi normalleşti ve kendini iyi hissetti) ve 3. ayında ESH normalleşti. Poliklinikten sorunsuz olarak izlenen hastada antitüberküloz ilaçlardan PZA ve EMB 2. aydan sonra kesildi ve INH+RMP toplam 12 ay kullanıldı.

### İrdeleme

Hepatik tüberküloz birkaç yolla oluşabilir. En sık oluşum yolu miliyer veya akciğer tüberkülozu döneminde rastlanan hepatik tutulumdur. Miliyer hepatik tüberküloz olarak isimlendirilen bu klinik formda nodüllerin büyüklükleri genellikle 2 mm'nin altındadır. Miliyer tüberküloz ya da akciğer tüberkülozundan ölmüş ve otopsi yapılmış hastalarda karaciğer tutulumuna sırasıyla %80-100 ve %50-80 oranlarında rastlanmıştır (1,2,7).

Hepatik tüberkülozda nodüller 2 mm'den büyükse (genellikle birkaç cm) makronodüler hepatik tüberkülozdan söz edilir. Bu form çoğunlukla akciğer tutulumuyla birlikte değildir ve daha az rastlanan bir klinik tablodur (lokalize hepatik tüberküloz). Makronodüller, tüberküloz olarak isimlendirilir. Tüberkülozlar ya tek (soliter) ya da çok sayıdadır. Soliter tüberküloz 12 cm büyüklüğünde bile olabilir (8).

Leader (1) 1952'de ayrıntılı bir dünya literatür taraması yapmış ve sadece 80 hepatik tüberkülozlu olgu dökümanete edebilmiştir. Bu olguların ve 1952'den günümüze kadar ulaşabildiğimiz 4 büyük hepatik tüberküloz serisinde yer alan toplam 467 hastanın çoğunluğu miliyer hepatik tüberkülozdu (4-7).

Hepatik tüberkülozlu olgularda sık rastlanılan klinik ve laboratuvar bulguları, karın ağrısı (%50), ateş (%70), kilo kaybı (%60), hepatomegali (%90), ve alkali fosfataz yüksekliği (%80)'dir (Tablo 1) (4-7). Olguların yaklaşık olarak yarısında karaciğer palpasyonu ağırlıdır. Özellikle sağ hipokondriyumda olan karın ağrısının nedeni de karaciğer büyümesidir. Olgumuzda da son 6 aydır ateş, sağ hipokondriyum ağrısı ve kilo kaybı yakınmaları vardı. Ayrıca fizik muayenede ağırlı hepatomegali saptandı. Buna karşın karaciğer fonksiyon testleri normaldi.

Hepatik tüberkülozlu olguların yaklaşık 1/3'ünde akciğer grafileri normaldir. Bu grup basitçe lokalize hepatik tüberküloz olarak isimlendirilebilir. Direkt karın grafisinde hepatik kalsifikasyonlara, olguların yaklaşık yarısında rastlandığı bildirilmiştir (4). Ayrıca lokalize hepatik tüberküloz olgularına bölgesel lenf gangliyonu ve dalak tutulumu da eşlik edebilir (10). Hepatosplenik tüberkülozların US, BT ve MRI ile saptanmalarına karşın, benzer görüntüyü veren diğer hepatosplenik kitlelerle (kistik, nekrotik veya infekte metastazlar, fungal apseler, lenfoma gibi) ayırıcı tanısı çok güçtür (2,9). Karın US'si, tüberkülozları hipo-ekoik lezyonlar olarak gösterirken, BT'de ise çoklu hipodens nodüler yapılar şeklindedir. İV kontrast verilmesinden sonra bazı lezyonlar çepersel kontrast tutulumu gösterebilir. LAP'ların etyolojik ayırıcı tanısında kontrastlı BT son derece önemlidir (11). Bu inceleme ile tüberküloz LAP'larında tipik olarak özellikle 2 cm'den büyük lenf gangliyonlarının santralinde hipodansite ve periferinde çepersel kontrast tutulumu izlenir. Hodgkin hastalığında ve metastatik LAP'larda hipodansite görülmesi son derece enderdir. Sarkoidozda ise bu özellikte bir BT bulgusu bildirilmemiştir. MRI ise karaciğer ve dalakta T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens lezyonlar gösterir (9). Özetlersek, US ve BT hepatik ve splenik tüberkülozları saptamada çok duyarlıdır. MRI, US ve BT bulgularına ek bir katkı sağlamamaktadır (9). Olgumuzun karın US incelemesinde karaciğer ve dalakta tüberkülozlar gösterilemedi. Buna karşın BT'de, karaciğer ve dalakta tüberkülozlar (5 mm çapında hipodens nodüller) ve ayrıca karında tüberküloz LAP ile uyumlu (çepersel kontrast tutan hipodens lezyonlar) multipl kitleler saptandı.

Miliyer hepatik tüberküloz tanısında perkütan kör karaciğer aspirasyon biyopsisi tanı için yeterli olmasına karşın, lokalize hepatik tüberkülozda US/BT eşliğinde veya laparoskopik karaciğer biyopsisi ya da laparotomi önerilmektedir (2,4-9). Histolojik olarak, kazeifikasyon nekrozlu granülomun varlığı tüberküloz için tanı koydurucudur (2). Hepatik tüberküloz granülomlarının en az yarısında kazeifikasyon nekrozunun bulunduğu bildirilmiştir (4-6). Granülomlarda ADB, %0 ile %35 arasında değişen oranlarda görülmüştür (2). Granülom kültürlerinde tüberküloz basili düşük oranlarda (%0-10) olsa da üretilmektedir (3). Ayrıca PZR yöntemi ile granülomlarda *M. tuberculosis* DNA'sı gösterilebilmektedir ve bu yöntemin duyarlılığı yaklaşık %88 olarak bulunmuştur (12). Ülkemizden Akcan ve arkadaşları (13)'nin yaptığı bir çalışmada da granü-

lamların %86'sında (6/7) PZR ile *M. tuberculosis* DNA'sı gösterilmiştir. Yaptığımız 38 olguluk bir miliyer tüberküloz çalışmasında, 15 olgunun karaciğer doku örnekleri incelenmiş ve hepsinde granüloma rastlanmıştır (14). Bu granülomların hiçbirisinde ADB (EZN ile) görülmezken, yaklaşık yarısında kazeifikasyon nekrozu ve *M. tuberculosis* DNA'sı (PZR ile) saptanmıştır. Laparotomi uygulanan olgumuzda karaciğer ve lenf gangliyonu doku örneklerinde kazeifikasyon nekrozlu tüberküller saptandı. Bu tüberküllerde EZN ile ADB ve PZR ile *M. tuberculosis* DNA'sı gösterilemedi.

Hepatik tüberküloz tedavisinde; günümüzde artan direnç sorunu nedeniyle dörtlü antitüberküloz ilaç (INH, RMP, PZA, EMB) önerilmektedir ve tedavi süresi genellikle 1 yıl olmalıdır (2,3). Klinik iyileşme (ateşin kaybolması, iştahın artması, kilo alma ve karaciğerin küçülmesi gibi) tedavinin 2. veya 3. ayından sonra oluşmaktadır (4). İki ayrı hepatik tüberküloz serisinde, tedaviye karşın mortalite oranları %12 (4) ve %42 (6) olarak bulunmuştur. Olgumuza da dörtlü antitüberküloz ilaç (INH, RMP, PZA, EMB) verildi ve 2 ay içinde klinik iyileşme oldu.

Sonuç olarak, tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde, kronik sağ hipokondriyum ağrısı, hepatomegali, ateş ve kilo kaybı olan hastada ayırıcı tanıda hepatik tüberküloz da düşünülmelidir. Kontrastlı karın BT'de çepersel kontrast tutan hipodens lezyonlar (hem karaciğer hem de karın lenf gangliyonlarında) tüberküloz lehine güçlü bir bulgu olarak değerlendirilmelidir. Kazeifikasyon nekrozlu tüberküller pratik olarak tüberküloz kabul edilmelidir. Biyopsi örneklerinde mümkünse EZN boyası, kültür ve PZR yöntemiyle tüberküloz basili aranmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Leader SA. Tuberculosis of the liver and gall-bladder with abscess formation: a review and case report. *Ann Intern Med* 1952;37:594-606
2. Alvarez SZ. Hepatobiliary tuberculosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(8):833-9
3. Lewis JH, Zimmerman HJ. Tuberculosis of the liver and biliary tract. In: Schlossberg D, ed. *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 238-63
4. Alvarez SZ, Carpio R. Hepatobiliary tuberculosis. *Dig Dis Sci* 1983;28:193-200
5. Maharaj B, Leary WP, Pudifin DJ. A prospective study of hepatic tuberculosis in 41 black patients. *Q J Med* 1987;63:517-22
6. Essop AR, Posen JA, Hodkinson JH, Segal I. Tuberculous hepatitis: a clinical review of 96 cases. *Q J Med* 1984;53:465-77
7. Hersch C. Tuberculosis of the liver: a study of 200 cases. *S Afr Med* 1964;38:857-63
8. Zipser RD, Rau JE, Ricketts RR, Bevans LC. Tuberculous pseudotumors of the liver. *Am J Med* 1976;61:946-51
9. Senturk H, Kocer N, Papila C, Uras C, Dogusoy G. Primary macronodular hepatosplenic tuberculosis: two cases with US, CT, and MR findings. *Eur Radiol* 1995;5:451-5
10. Tobias H, Sherman A. Hepatobiliary tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM, Bloom M, eds. *Tuberculosis*. Boston: Little, Brown and Co, 1996:599-608
11. Im JG, Song KS, Kang HS, Park JH, Yeon KM, Han MC, Kim CW. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations. *Radiology* 1987;164:115-9
12. Alcantara-Payawal DE, Matsumura M, Shiratori Y, Okudaira T, Gonzalae R, Lopez RA, Sollano JD, Omata M. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* using polymerase chain reaction assay among patients with hepatic granuloma. *J Hepatol* 1997;27(4):620-7
13. Akcan Y, Tuncer S, Hayran M, Sungur A, Ünal S. 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
14. Mert A, Bilir M, Tabak F, Öztürk R, Şentürk H, Akı H, Seyhan N, Yanardağ H, Karayel T, Çevikbaş U, Aktuğlu Y. Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *İnfeks Derg* 2000; (Baskıda)