

## Primer Biliyer Siroz ve Akciğer Tutulumu

Uğur Gönllüğü

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Özet

Enfeksiyöz (mantar, tüberküloz) ve enfeksiyöz olmayan hastalıklar (sarkoidozis, histiyositozis X, hipersensitivite pnömonitisi, berilyozis, Churg-Strauss sendromu, Wegener granülomatozisi) akciğer dokusunda granülom oluşturabilmektedir. Primer biliyer siroz da kronik granülomatöz bir hastalık olup akciğerleri tutabilmekte ve sarkoidozu taklit edebilmektedir. Biz bu yazımızda primer biliyer sirozun akciğer tutulumunu derledik. Akciğerde nonkazeifiye granülomu ve yüksek serum bilirubin düzeyi olan bir olguda primer biliyer sirozdan şüphelenilmeli ve antimitokondriyal antikörlara bakılmalıdır. Akciğer Arşivi: 2005; 2005; 6: 86-88

**Anahtar Kelimeler:** Granülomatöz hastalık, akciğer, karaciğer, etiyoloji

### Summary

#### Primary Biliary Cirrhosis and Pulmonary Involvement

Infectious (fungus, tuberculosis) and non-infectious diseases (sarcoidosis, histiocytosis X, hypersensitivity pneumonitis, berylliosis, Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis) can cause granuloma formation in lung tissue. Primary biliary cirrhosis, a chronic granulomatous disease, can also affect lungs, and mimics sarcoidosis. We reviewed pulmonary involvement of primary biliary cirrhosis in this paper. It should be suspected from biliary cirrhosis when a patient has pulmonary non-caseating granulomas and high level of serum bilirubin, and must be studied anti-mitochondrial antibodies. Archives of Lung: 2005; 6: 86-88

**Key Words:** Granulomatous disorders, lung, liver, etiology

### Primer Biliyer Sirozun Klinik ve Patogenezi

Primer biliyer siroz (PBS), kronik intrahepatik kolestaza yol açan granülomatöz bir karaciğer hastalığıdır. Başlıca semptomlar sarılık, kaşıntı, hiperpigmentasyon, ksantom, ksantelezma, hepatosplenomegalidir (1). Karaciğer dokusundaki granülomatöz enflamasyon safra kanallarını tahrip ederken fibrozise yol açar ve zaman içerisinde siroz ve karaciğer yetmezliğine neden olur (2). Çoğunlukla orta yaşlı kadınlarda gözlenen PBS 'nin patogenezi tam aydınlanmamıştır (3). Ancak hastalık, lupus, skleroderma, romatoid artrit, Hashimoto tiroiditi, Sjögren hastalığı ve mikst bağ doku hastalıkları ile beraberlik sergileyebildiğinden patogenezi otoimmünite suçlanmaktadır (2,4,5). PBS olgularının akciğer parankiminde immün komplekslerin gözlenmiş olması da otoimmünite tezini desteklemektedir (4). Safra kanaliküllerini döşeyen epitele, duyarlaş-

mış sitotoksik T hücrelerinin saldırdığı (6), T hücre aktivasyonunu takiben makrofaj benzeri hücrelerce granüloma formasyonunun tetiklendiği düşünülmektedir (7). PBS bu haliyle otoimmün epitelitis olan Sjögren sendromunun bir subtipi veya varyantı gibi görünmektedir. Sjögren sendromu bilindiği üzere egzokrin salgı bezlerinde öncelikle duktal epitel sonradan asiner epitel tutmakta ve böylece kuru göz-kuru ağıza (sikka kompleksi) neden olmaktadır (8). En önemli tanı kriterlerinden biri olan antimitokondriyal antikörlar PBS olgularının % 95'inde (1), karaciğer tutuluğu olan Sjögren sendromluların ise % 7'sinde saptanabilmektedir (8).

### Primer Biliyer Siroz ve Sarkoidoz Benzerlikleri

PBS sarkoidozu taklit eden bir hastalıktır. Her ikisinde de akciğer ve diğer organlarda granümlara rastlanılabilir, cilt

anerjisi gözlenebilir. Her iki hastalıkta da bronkoalveoler lavaj sıvısında CD4/CD8 oranı artar (1,7,9). PBS 'nin akciğer tutuluşunda lenfositik bronşit/bronşiyolit (6), lenfositik alveolit (1), pulmoner hemoraji (6), intersisyel akciğer hastalığı (2,4,10), havayolu obstrüksiyonu (2,7,11), difüzyon kapasitesinde düşüklük (5,7,11), fibrozan alveolit (3,7) veya bal peteği akciğeri (12) görülebilir. Buna karşılık sarkoidoz da kolestaz, sarılık, sekonder biliyer siroz, karaciğer yetmezliği veya portal hipertansiyona neden olabilmektedir (9). Sarkoidoz olgularının % 75 'nde karaciğer biyopsisinde nonkazeifiye epitelioid granülomlara rastlanmakla beraber karaciğer fonksiyon bozukluğu oldukça nadirdir (3). Sarkoidozda karaciğer granülomlarının içindeki dev hücrelerde Asteroid veya Schaumann cisimciklerinin varlığı patognomonik olmadığı gibi her olguda da görülmemektedir (13). Bu durum tanı problemlerine yol açmaktadır. Diğer yandan aynı olguda PBS ve sarkoidoz beraber bulunabilmektedir (3). Her iki hastalığın ortak ve ayırıcı noktaları Tablo I'de özetlenmiştir.

### Primer Biliyer Siroz Akciğer Tutuluşunun Özellikleri

PBS olgularındaki akciğer fonksiyon bozuklukları önceleri yandaş otoimmün hastalıklara bağlanmıştır. Bunun nedeni PBS olgularının % 66-100'nde Sjögren sendromunu düşündüren sikka kompleksinin olması; Sjögren sendromu olan PBS olgularında difüzyon kapasitesi düşük çıkmışken Sjögren sendromu olmayan PBS'lilerde normal bulunmuş olmasıdır (4). Rodriguez-Roisin ve arkadaşları akciğer tutulumu olan PBS olgularında büyük ihtimalle Sjögren sendromunun sorumlu olduğunu iddia etmişlerdir (14). Bazı araştırmacılar ise akciğer fonksiyonları (difüzyon kapasitesi) ile Sjögren sendromu varlığı veya portal hipertansiyon arasında ilişki saptayamamışlardır (1,5,11).

Karaciğer hastalıkları seyrinde pulmoner hipertansiyon görülebileceği bilinmektedir. Bunun esas nedeni portal hipertansiyon nedeniyle vena porta ile sistemik damarlar arasında açılan şantlardır. Ancak portal hipertansiyon olmadan da PBS 'ye bağlı pulmoner hipertansiyon olabileceği gösterilmiştir. Buradaki mekanizma muhtemelen otoimmün hastalığa bağlı pulmoner damar tutulumudur.

Tablo I:

Bulgu	Primer Biliyer Siroz	Sarkoidoz
Karaciğerde granülom	Olguların % 50'sinde var.	Olguların % 75'inde var.
Serum ACE aktivitesi artışı	Olguların % 14'ünde var.	Olguların % 40-50'sinde var.
Hepatomegali	Olguların % 100'ünde var.	Olguların % 20-30'nda var.
Kweim testi	Negatif	Olguların % 65-85'nde var.
Antimitokondriyal antikolar	Olguların % 95'inde var.	Negatif
Eritema nodozum	Negatif	Olguların % 9-39'nda var.
Hiler lenfadenopati	Negatif	Olguların % 75-90'nda var.
Tedavi	Spesifik tedavisi yok.	Kortikoterapi

Bilindiği üzere otoimmün hastalıklar akciğerde üç kompartmanı (damarlar, havayolları, intersisyum) tutmaktadırlar (2,11). PBS 'nin havayolu tutulumu daha çok lenfositik bronşit/bronşiyolit şeklinde olup havayolları çevresinde germinal merkezler oluşmuşsa bu durumda foliküler bronşitten söz edilmektedir. Şiddetli havayolu obstrüksiyonuna yol açmış bir foliküler bronşit durumunda ise konstriktif bronşit veya bronşiyolitis obliterans 'dan bahsedilir (6). Literatürde bronşiyolitis obliterans organize pnömoni ile başvuran olgular da tanımlanmıştır (15).

PBS 'de akciğer komplikasyonlarının tam insidansı belli değildir. Çünkü PBS tıpkı sarkoidoz, romatoid artrit ve Crohn hastalığı gibi asemptomatik alveolit yapabilmektedir. Subklinik alveolit PBS olgularının % 50 'sinde gözlenmekte olup % 60 lenfositik alveolit şeklindedir. Bronkoalveoler lavaj sıvısında CD4/CD8 oranı artarken periferik kanda T lenfosit subtipleri normal çıkabilmekte veya CD8 hücrelerde hafif bir azalma görülebilmektedir. Alveoliti takiben granüloma ve daha sonra fibrozis gelişmektedir. İntersisyel fibrozis yerleştikçe bronkoalveoler lavaj sıvısı lenfosit düzeyleri azalmaktadır. PBS 'nin yaygınlığı ve ciddiyeti ile akciğer tutuluşu arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Diğer karaciğer kökenli enzimlere göre PBS ciddiyetini belirleyen en duyarlı parametre serum bilirubin düzeyidir (1,7,16).

Akciğer dokusunda sarkoidoz dışında granülom oluşturan çok değişik hastalıklar vardır. Enfeksiyonlara bağlı granülomların ayırıcı tanısında solunum yolu salgılarının mikrobiyolojik incelemesi yapılmalıdır. Antijenik organik partikül veya toz maruziyeti tanımlayan olgularda hipersensitivite pnömonitisi, astım veya atopi öyküsü tanımlayan ve sistemik vaskülit bulgularının gözlemlendiği bir olguda ise Churg-Strauss sendromu akla gelmelidir. Alt ve üst solunum yolu tutuluşu ile gelen sistemik nekrotizan vaskülitli bir hastada göz lezyonları saptanmışsa Wegener granülomatosisi düşünülmelidir. Pulmoner granülomun bir nadir nedeninin de iltihabi barsak hastalıkları olduğu unutulmamalı, hasta bu açıdan da sorgulanmalıdır. Sonuç olarak akciğerde granülom oluşturan sistemik hastalıklardan biri olan ve Türkçe literatürde adı pek geçmeyen PBS, özellikle sarkoidoz ile kolayca karışabildiğinden ayırıcı tanı da hatırlanması gereken bir hastalıktır.

## Kaynaklar

1. Wallaert B, Bonniere P, Prin L, et al. Primary biliary cirrhosis, subclinical inflammatory alveolitis in patients with normal chest roentgenograms. *Chest* 1986; 90: 842-8.
2. Yoshida EM, Erb SR, Ostrow DN, et al. Pulmonary hypertension associated with primary biliary cirrhosis in the absence of portal hypertension: a case report. *Gut* 1994; 35: 280-2.
3. Keeffe EB. Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis. Literature review and illustrative case. *Am J Med* 1987; 83: 977-80.
4. Wallace JG, Tong MJ, Ueki BH, Quismorio FP. Pulmonary involvement in primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 431-5.
5. Uddenfeldt P, Bjerle P, Danielsson A, et al. Lung function abnormalities in patients with primary biliary cirrhosis. *Acta Med Scand* 1988; 223: 549-55.
6. Chatte G, Streichenberger N, Boillot O, et al. Lymphocytic bronchitis/bronchiolitis in a patient with primary biliary cirrhosis. *Eur Respir J* 1995; 8: 176-9.
7. Spiteri MA, Johnson M, Epstein O, et al. Immunological features of lung lavage cells from patients with primary biliary cirrhosis may reflect those seen in pulmonary sarcoidosis. *Gut* 1990; 31: 208-12.
8. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: Autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 162-5.
9. Nakanuma Y, Kouda W, Harada K, Hiramatsu K. Hepatic sarcoidosis with vanishing bile duct syndrome, cirrhosis, and portal phlebosclerosis. Report of an autopsy case. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 181-4.
10. Hiraoka A, Kojima N, Yamauchi Y, et al. An autopsy case of primary biliary cirrhosis with severe interstitial pneumonia. *Intern Med* 2001; 40: 1104-8.
11. Krowka MJ, Grambsch PM, Edell ES, et al. Primary biliary cirrhosis: relation between hepatic function and pulmonary function in patients who never smoked. *Hepatology* 1991; 13: 1095-100.
12. Izdebska-Makosa Z, Zielinski J. Primary biliary cirrhosis in a patient with interstitial lung fibrosis. *Chest* 1987; 92: 766-7.
13. Ihsak KG. Sarcoidosis of the liver and bile ducts. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 467-72.
14. Rodriguez-Rosin R, Pares A, Bruguera M, et al. Pulmonary involvement in primary biliary cirrhosis. *Thorax* 1981; 36: 208-12.
15. Strobel ES, Bonnet RB, Werner P, et al. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia and primary biliary cirrhosis-like lung involvement in a patient with primary biliary cirrhosis. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 246-9.
16. Heathcote J. The clinical expression of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 23-33.