

Granülomatöz Karaciğer Hastalıkları

Dr. Cem ŞAHAN¹, Dr. Tanja ÜÇER²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹ ve Gastroenteroloji Bilim Dalı², SAMSUN

✓ Granülomlar, epiteloid hücre olarak adlandırılan makrofajlar ve bunların çevresindeki lenfositler ve seyrek olarak plazma hücrelerinden oluşurlar. Granülomlar daha çok akciğerde ve karaciğerde bulunurlar. Hepatik granülom insidansı coğrafi bölgeye ve hasta popülasyonuna göre değişir. Hepatik granülomların bir çok çeşiti vardır. Bunlar 4 ana başlık altında sınıflandırılır; sistemik hastalıklar, intrasellüler infeksiyon ajanları, kimyasallara bağlı hasar ve bazı karaciğer hastalıkları. Sarkoidoz hepatic granülomların en sık nedenidir. Karaciğer granülomu vakalarının %12 ile %30'unu oluşturur. Hepatik granülomların tedavisi neden olan etyolojiye göre yapılır.

Anahtar kelimeler: Hepatik granülomlar, sarkoidoz, tüberküloz

✓ Hepatic Granulomas

Granulomas have been defined as focal accumulation of inflammatory cells, including cells of the mononuclear phagocyte system. Granulomas are commonly found in the liver and the lungs. The incidence of hepatic granulomas varies according to geography and patient population. There are many causes of hepatic granulomas. They can be classified in to four categories; systemic diseases, intracellular infections agents, chemically induced injury and certain liver disorders. Sarcoidosis is a main cause hepatic granulomas, according for 12% to 30% of the cases. Treatment of patients with hepatic granulomas is dependent on the assigned etiology.

Key words: Hepatic granulomas, sarcoidosis, tuberculosis

Hücre sel zedelenmeye karşı çeşitli morfolojik tipte iltihap yanıtları oluşur. Seröz, fibrinöz, süpüratif, histiositik, perivasküler ve granülomatöz iltihap türleri, akut ve/veya kronik iltihabın morfolojik tipleridir. Granülomatöz iltihap az sayıdaki hastalıkta görülen farklı bir iltihap reaksiyonudur. Granülom, epiteloid hücre olarak adlandırılan makrofajlar ve bunların çevresindeki lenfositler ve seyrek olarak plazma hücrelerinden oluşur.

Hepatik granülomlar, karaciğer biyopsi örneklerinde yaygın olarak rastlanmayan patolojilerdir. Karaciğer biyopsi örneklerinde %10-15 oranında bulunur⁽¹⁻²⁾. Hepatik granülom insidansı, coğrafik konuma göre değişir. Mikobakteriyel infeksiyon, sarkoidoz ve şistosomiazis dağılımı bu farklılıkta rol oynar.

PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Tipik granülomlar, değişime uğramış makrofajların çevresine yerleşmiş lenfosit ve az miktarda plazma hücresinden oluşur. Modifiye makrofajlar sıklıkla epiteloid hücre olarak adlandırılırlar. Çünkü bu makrofajlar, hemotoksilen-eozin preparatlarında soluk, pembe granüllü sitoplazmalı, hücre sınırları belirsiz ve birbirlerinin üzerine binmiş şekilde bulduklarından epitel hücrelerine benzerler. Granülom 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. 20'den 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⁽³⁾. Hepatik granülomların histopatolojik sınıflandırması şöyledir^(4,5).

- 1- Kazefiye granülomlar
- 2- Non-kazefiye granülomlar
- 3- Lipogranülomlar
- 4- Fibrin zengin granülomlar

1994'te Uluslararası Karaciğer Patolojistleri Grubu karaciğer granülomlarına şöyle bir sınıflandırma getirdi⁽⁶⁾;

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

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

3- Nedeni şüpheli granülomlar

4- Nedeni bilinmeyen granülomlar

Granülom oluşumu sıklıkla, iltihaba aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Özel olarak duyarlanmış T lenfositleri bir takım lenfokinler salabilirler. Monosit kemotaktik faktör ve makrofaj migrasyon inhibitör faktör makrofajları hareketsiz kılabilir. Makrofajlar bu sırada, fagositik özellikleri azalarak, elektron mikroskopisinde belirgin endoplazmik retikulum, vakuol ve golgi bileşkesi gibi özellikler kazanarak epitelioid hücrelerine dönüşürler. Bu hücreler sekretuar bir aktivite kazanabilirler. Örneğin sarkoidoz granülomlarından interlökinler, ACE, lisosim, glukuronid, kalsitriol, fibronektin salgılanabilir.

Deneyisel çalışmalarda, granülom modelleri oluşturulmuştur. Örneğin murin şistosomiazisinde yumurta depolanması sitokin üretimi için majör stimulandır.

KLİNİK BULGULAR

Ateş, granümatöz karaciğer hastalıklarının majör klinik bulgusudur. Klinik bulgular daha çok altta yatan hastalığa bağlıdır. Klinik bulgular hepatomegali, splenomegali, abdominal ağrı, kilo kaybı, terleme, halsizlik gibi çok geniş bir yelpazeyi içerir⁽⁶⁾. Granümatöz hepatit tanısı alan bir hastada neden olan hastalığa ait ekstrahepatik tutulumuna ait bulguların araştırılması gerekmektedir (Tablo I).

Tablo I. Granümatöz Hepatitde Ekstrahepatik Tutulum.

Deri lezyonları (SLE, psöriasis, sarkoidoz, kedi-tırnığı 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, tüberküloz, tifoid ateş)
Eklem tutulumu (SLE, sarkoidoz, brusella, tüberküloz)

SINIFLANDIRMA

Hepatik granüloma neden olan bir çok hastalık mevcuttur. Genellikle tablo II'de gösterilen klinikopatolojik sınıflandırma kullanılır. Coğrafik değişkenlik önemli olmakla birlikte en sık sebepler tüberküloz ve sarkoidozdur.

Sarkoidoz

Sarkoidoz etyolojisi bilinmeyen, karakteristik olarak tuttuğu dokularda kazefiye olmayan granülomlara neden olan multisistemik bir hastalıktır. Akciğer tutulumu, deri ve göz tutulumları ön plandadır. Sarkoidozlu hastaların %75'inde karaciğer tu-

tulumu mevcuttur⁽⁷⁾. Vakaların %12-30'unda granülom mevcuttur⁽⁸⁾.

Tablo II. Hepatik Granülom Sebepleri.

İnfeksiyöz
Tüberküloz, CMV, EBV, histoplasma, kandida, Q ateşi, şistosomia, AIDS
İmmünolojik
Sarkoidoz, primer bilier siroz, ülseratif kolit, SLE, temporal arterit, dev hücreli arterit
Yabancı cisim, ilaç ve toksinlere bağlı
Allopürinol, metildopa, sülfonamidler, berilyozis, sütürler, talk alimünyum toksisitesi
Neoplastik
Hodgkin hastalığı, non-hodgkin lenfoma, karsinomlar
Çocukluğun kronik granülomatöz hastalığı

Sarkoidoz patogeneğinde 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. Sarkoidoz granülomu, bir dizi olay ile meydana gelir. Vakaların %3-28'inde granülomdaki makrofajlar aktif D vitamini üretirler⁽⁹⁾. Asteroid ve Schauman cisimleri granülomlarla birlikte bulunabilirler.

Karaciğerde büyüme vakaların %30-50'sinde görülür^(10,11). Karaciğer ekojenitesi %50 hastada izoekoik iken, %25 hastada homogen, %25 hastada ise heterogen olarak artmıştır⁽⁹⁾. Bu heterogen artış içinde hi-poekoik nodüller görülebilir. Bu nodüller genellikle 1 ile 15 mm boyutlarında olabilirler. Nadir olarak 40 milimetreye kadar ulaşabilirler⁽¹²⁾. Nodüler sarkoidoz genellikle splenik nodüller ve abdominal lenf nodlarında büyüme ile birlikte. Bazen karaciğer metastazı ile karışabilir. Bu nodüler magnetik rezonans görüntüleme ile tetkik edildiklerinde T1'de hipodens, T2'de hiperdens alan-

lar olarak görülürler. Bu nodüllerin sirotik, infeksiyöz ve metastatik nodüllerden ayrılması gerekir⁽⁹⁾.

Sarkoidozun hepatik tutulumu genellikle asemptomatiktir^(13,14). Az sayıda hastada intrahepatik kolestaz ve portal hipertansiyona ait semptomlar olabilir. Cerrahpaşa grubunun yaptığı 37 sarkoidozlu hastayı kapsayan bir çalışmada, %54 granülomatöz hepatite rastlanmıştır⁽¹⁵⁾. Aynı çalışmada karın ağrısı %8, sarılık %3, lenfadenopati %22, splenomegali %5, asit %3, portal hipertansiyon %3 vakada mevcuttu. Sarkoidozda kolestazın bir çok mekanizması mevcuttur⁽⁹⁾:

- 1- Hepatik granülomlar
- 2- İntralobüler duktus tutulumu
- 3- Ekstrahepatik duktus tutulumu
- 4- Büyümüş perihiler lenf nodlarının ana safra duktusuna baskısı
- 5- Pankreas tutulumuna bağlı bası
- 6- Primer bilier siroz ile birliktelik
- 7- Primer sklerozan kolanjit ile birliktelik

Sarkoidoz, primer bilier siroz ile birlikte bulunabilir^(16,17). Bu birliktelik genellikle %1'den azdır. Sarkoidoz primer bilier sirozdan yıllar önce gelişebilir. Primer sklerozan kolanjit ile de birliktelik söz konusudur^(18,19). Portal hipertansiyon sarkoidozda yaygın değildir. Cerrahpaşa serisinde %3 olarak belirtilmiştir⁽¹⁵⁾. Sarkoidozda oluşan portal hipertansiyonun mekanizması multifaktöriyeldir⁽²⁰⁾:

- 1- Hepatik granülomlar
- 2- İnterlobüler destrüksiyona sekonder bilier siroz
- 3- Büyümüş perihiler lenf nodlarının portal vene kompresyonu
- 4- Hepatik granülomatöz venülit
- 5- Primer bilier siroz ile birliktelik
- 6- Primer sklerozan kolanjit ile birliktelik
- 7- Hepatik venlerde tromboz

Sarkoidoz tanısı klinik semptomları ve pulmoner tutulumu olan hastada laboratuvar ve histopatolojik inceleme ile konur. Hepatik

sarkoidoz bazen ilk tanı sunumu olabilir. Laboratuvar olarak %3-28 vakada hiperkalsemi, hiperürisemi, artmış ACE düzeyi, PPD anejisi, patolojik galyum sintigrafisi, %60 vakada sedimentasyon ve CRP yüksekliği, %15 vakada RF pozitifliği destekleyici bulgulardır.

İnfeksiyöz Nedenler

Mikobakterium infeksiyonları çoğu coğrafik bölgede en sık granüloamatöz hepatik nedendir. *Micobacterium tuberculosis* ve atipik mikobakteri infeksiyonlarında karaciğer tutulumu sıklığı fazladır. Atipik mikobakterilerle oluşan granüloamatöz infeksiyonların sıklığı HIV ile infekte hastalarda özellikle artmıştır. Hepatik granülomlar milier tüberküloz formunda çok yaygındır⁽²¹⁾. Tüberkülozun en sık karaciğer tutulumu hepatik granülom şeklinde olmakla birlikte, tüberküloz ve abseler şeklinde de olabilir⁽²²⁾. Tüberküloza bağlı granülomlar kazefiyedir. Ancak sifiliz, kandidiasis, histoplasmozisde de nadir olarak kazefiye olmuş granülomlar bulunabilir⁽¹⁾. Ziehl-Nielsen boyaması tüberküloza bağlı granüloamatöz hepatitli vakaların karaciğer biyopsilerinin ancak %13'ünde pozitifdir⁽⁶⁾.

Ülkemizde önemli bir infeksiyon olan brusella infeksiyonlarında son zamanlarda %50'lere varan oranlarda hepatik granülomlar bildirilmektedir⁽²³⁾. Brusella infeksiyonlarında ayrıca non-spesifik reaktif hepatit sıklığıda artmıştır.

AİDS hastalarında mikobakteri, histoplasmosis, kriptokokus, toksoplazmosis ve sitomegalovirus infeksiyonlarına bağlı olarak granüloamatöz hepatit olasılığı artar⁽²⁴⁾.

Q ateşi etkeni, bazı coğrafik bölgelerde granüloamatöz hepatitin önemli bir sebebini oluşturur⁽²⁵⁾. Hepatik tutulumda epitelooid granülomlar karakteristiktir. Bu granülomlar fibrin-zengin granülomlara çok iyi örneklerdir. Bu tür granülom Q ateşini düşündürmekle birlikte tablo III'te belirtilen durumlarda da gözlenebilir.

Tablo III. Fibrinden Zengin Karaciğer Granülomu Yapan Sebepler.

Q ateşi
Stafilokok epidermitis infeksiyonu
İnfeksiyöz mononükleoz
Allopürinol sensitivitesi
Temporal arterit
Hodgkin hastalığı
Lenfoma
CMV infeksiyonu
EBV infeksiyonu

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 sıtmanın karaciğer tutulumuna benzeyebilir. Bu infeksiyonu takiben oluşabilen karaciğer fibrozisi bu granülomların makrofajlarından salınan dönüştürücü büyüme faktörlerine bağlıdır.

Fasciola, leishmania, sitomegalovirus, Ebstein-Barr infeksiyonlarında da granülomlar görülebilir⁽²⁶⁻²⁸⁾.

İlginç olarak hepatit C infeksiyonlarında non-kazefiye granülomlar bildirilmiştir (29). Nedeni anlaşılamayan bu granülomlar tipik olarak parankimde ve az sayıdadır. İnterferona cevap verebilirler⁽³⁰⁾.

İlaç ve Kimyasallara bağlı

Metal ya da metalin bileşik, oksit ve hidroksit şekillerinden ortaya çıkan berilyum tozları ve buharı ile oluşan berilyozis hastalığı non-kazefiye granüloamatöz hastalıklar için bir protiptir. Berilyum bileşikleri günümüzde elektrik, elektronik, uzay ve nükleer reaktör sanayilerinde kullanılmaktadır. Berilyozis karaciğer granülomuna sebep olabilir. İlaçlar genellikle hipersensitivite reaksiyonlarına neden olarak granüloamatöz hepatit ve kolangite neden olurlar. Allopürinol, sulfona-

midler, alfa-metildopa en çok şüçlenen ilaçlardır (Tablo IV). İlaça bağı ya da toksine bağı granümatöz hepatit genellikle asemptomatiktir. Ancak eozinofili ile birlikte subfebril bir ateş çoğu zaman mevcuttur. Karaciğer biyopsisinde dokuda belirgin eozinofili, uni-sellüler hepatosit dejenerasyonu, kolestazis ve vaskülit bulunabilir. Uzun süre hemodiyalize giren hipeeraluminyumemi olan hastalarda hepatik granülomlar oluşabilir.

Tablo IV. İlaça Bağı Hepatik Granülomlar.

Allopürinol
Berilyum
Karbamazepin
Klofibrat
Diazepam
Halotan
Metildopa
Hidralazin
Fenitoin
Silikon
Sulfonamid
Talk

Neoplastik

Çeşitli neoplazilerde karaciğerde non-kazefiye granülomlar gelişebilir. Hodgkin hastalığında hepatik granülomlar kötü prognoz ile birlikte dir⁽³¹⁾. Karsinomlarda hepatik granülomlar oluşabilir. Hodgkin hastalığında %5 ile %25 oranında hepatik granülomlar bildirilmektedir^(32,33).

Çocukluğun kronik granümatöz hastalığı

X'e bağı olarak geçen ve hayatın ilk yıllarında görülen bir hastalıktır. Bu hastalarda fagositik sistemde oksijen patlaması ve int-rasellüler öldürme olmaz. Genetik ve biyo-şimik incelemelerde sitokrom b 558'de defektler saptanmıştır. Tamı *nitro blue tetrazolium* testi ile konur. Karaciğerde granülomlar oluşumu tipiktir.

TEDAVİ

Karaciğer granülomlarında tedavi, altta yatan hastalığın tedavisi şeklindedir. İnfeksiyöz vakalarda antibiyotikler, sarkoidozda kortikosteroidler tedavi şemasını oluştururlar. İlaça bağı hepatik granülomlarda ilaç kesilir. Propranolol, kronik şistosomiazisli portal hipertansiyon modellerinde porto-sistemik şantları azaltabilir.

Geliş tarihi : 01.08.2001

Yayına kabul tarihi : 24.01.2002

Yazışma adresi:

Dr. Cem ŞAHAN

Liman Mah. Ozan Sok. No. 13 D. 12

SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Ishak KG. Granulomas of the liver. İn; Ioachim HL, editör. Pathology of granulomas New York: Raven Press; 1983 s.307-314.
2. Mc Cluggage WG, Sloan JM. Hepatic granulomas in Northern Ireland; a thirteen year review. Histopathology 1994; 25: 219-228.
3. Kaplowitz N. Drug metabolism and hepatotoxicity. İn: Kaplowitz N (ed). Liver and biliary diseases. Baltimore, Williams and Jilkins. 1991.
4. Ferrell LD. Hepatic granulomas: a morphologic approach to diagnosis. Surg Pathol 1990; 3: 87-106.
5. Denk H, Scheuer PJ, Baptista A, et al. Guidelines for the diagnosis and interpretation of hepatic granulomas. Histopathology 1994; 25: 209-218.
6. Guckian JC, Perry JE. Granulomatous hepatitis. An analysis of 63 cases and review. Of the literature. Ann Intern Med. 1966; 65: 1081-1100.
7. Maddrey WC, Johns CJ, Boitnott JK, Iber FL. Sarcoidosis and chronic hepatic disease: a clinical and pathologic study of 20 patients Medicine (Baltimore) 1970; 49: 375-395.
8. Valla D, Benhamou JP. Sarcoidosis and the liver. İn Gitlin N (ed). The Liver and Systemic disease. New York, Churchill Livingstone, 1997.
9. Valla D, Behamau JP. Hepatic granulomas and

- hepatic sarcoidosis. *Clinics in Liver Disease* 2000; 4: 269-290.
10. Warschauier DM, Dumbleton SA, Molina PL, et al. Abdominal CT findings in sarcoidosis. Radiologic and clinical correlation. *Radiology* 1994; 192: 93-99.
 11. Kessler A, Mitchell DG, Israel HL, et al. Hepatic and splenic sarcoidosis. *Ultrasound and MR Imaging. Abdom Imaging* 1993; 18: 139-164.
 12. Warshauuner D, Semelka RC, Asher SM. Nodular sarcoidosis of the liver and spleen. Appearance on MR images. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4: 553-560.
 13. Devanney K, Goddman ZD, Epstein MS, et al. Hepatic sarcoidosis; Clinicopathologic features in 100 patients. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1272-1279.
 14. Langcope WT, Freyman DG. A study of sarcoidosis based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine* 1952; 31: 1-8.
 15. Bilir M, Yanardağ H, Mert A, et al. Hepatik Sarkoidoz; 37 olgunun değerlendirilmesi. *Endoskopi* 1998; 9: 140-144.
 16. Jardina DL, Chambers ST, Hart DJ, et al. Primary biliary cirrhosis presenting with granulomatous skin lesions. *Gut* 1994; 35: 56-62.
 17. Keefe EB. Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis. Literature review and illustrative case *Am j Med* 1987; 83: 977-984.
 18. Iean Y, Rapport I, Felgin R, et al. Primary sclerosing cholangitis in sarcoidosis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 326-334.
 19. 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.
 20. Maddrey WC, Johns CJ, Biotnott JK, et al. Sarcoidosis and chronic hepatic disease: A clinical and pathologic study of 20 patients *Medicine* 1970; 49: 375-380.
 21. Alcontara-Payowall 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: 620-629.
 22. Kawamori Y, Matsui O, Kitagawa K, et al. Macronodular tuberculoma of the liver: CT and MR findings. *AJ Roentgenol* 1992; 1583: 11-16.
 23. Cervantes F, Corbonell J, Bruguera K, et al. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. *Postgrad Med* 1982; 158: 346-353.
 24. Lefkowitz JH. The liver in AIDS. *Sem liver Dis.* 1997; 17: 335-344.
 25. Tissot Dupont H, Raoult D, Brouqui P, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med.* 1992; 93: 427-432.
 26. Queneau PE, Koch S, Bresson-Hadni S, et al. Forme pseudo-tumoral de distomatose hépatique guérison par le proziwuantel. *Gastroenterol Clin Biol.* 1997; 21: 511-519.
 27. Moreno A, Marazuella M, Yebra M, et al. Hepatic fibrin-ring granulomas in visceral leishmaniasis. *Gastroenterology* 1998; 95: 1123-1230.
 28. 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.
 29. Emile JF, Sebah M, Feray C, David F, Reynes M. The presence of epithelioid granulomas in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum Pathol* 1993; 24: 1091-1097
 30. Hroda K, Minota H, Hiromatsu K, Nokonuma Y. Epithelioid cell granulomas in chronic hepatitis C: immunohistochemical character and histologic markers of favourable response to interferon- α therapy. *Histopathology.* 1998; 33: 216-221.
 31. O'Connell MJ, Schimpff SC, Kirschner RH, et al. Epithelioid granulomas in Hodgkin's disease: a favorable prognostic sign. *Jama* 1975; 233: 886-889.
 32. Joffe ES. Malignant lymphomas: Pathology of hepatic involvement. *Semin Liver Dis.* 1987; 7: 257-263.
 33. Sacks EL, Donaldson SS, Gordon J, et al. Epithelioid granulomas associated with Hodgkin's disease. *Cancer* 1978; 41: 562-570.