

Granülamatoz gastritisli altı olgunun klinikopatolojik analizi

The clinicopathological analysis of six patient with granulomatous gastritis

Fazilet KAYASELÇUK¹, Yüksel GÜMÜRDÜLÜ², Filiz BOLAT¹, Birol ÖZER², Nebil BAL¹, İlhan TUNCER¹

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı¹, Gastroenteroloji Anabilim Dalı², Adana

Mide biyopsi örneklerinde granülomların görülmesi çok nadir olup, özellikle gelişmiş ülkelerde olguların yarısından fazlası Crohn hastalığı, sarkoidoz, Wegener granülamatozis gibi değişik nedenlerle ilişkilidir. İzole granülamatoz gastritis tanısı granülamatoz hastalık yapan diğer nedenler ekarte edildiğinde verilmelidir. Biz granülamatoz gastritisli altı olguyu sunduk. Bizim olgularımızda klinik olarak Crohn hastalığı, sarkoidoz, tüberküloz saptanmadı, beş olgu da mide mukozasında *Helikobakter pylori* saptandı. Bir olgu ise izole granülamatoz gastritis olarak kabul edildi. Granülomların çoğu antrum ve korpus yerleşimliydi. Granülamatoz gastritis tanısı morfolojik bulgular, klinik ve laboratuvar bilgileri temelinde verilmelidir. Bizim serimizdeki gibi fazla sıklıkta *Helikobakter pylori* saptanması etyolojide *Helikobakterin* rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Granülamatoz gastritis, *Helikobakter pylori*

Granulomas in gastric biopsy specimens are extremely rare, and in developed countries, more than half are associated with different causes such as Crohn's disease, sarcoidosis and Wegener's granulomatosis. The diagnosis of isolated granulomatous gastritis is established only after exclusion of other organic granulomatous disease. We report six cases of granulomatous gastritis. Five were positive for *Helicobacter pylori*. No other causes of granulomatous gastritis could be found. In one case an isolated granulomatous gastritis was diagnosed. The granulomas were mainly found in the antrum and corpus. The final diagnosis of granulomatous gastritis is based on morphological findings and clinical and laboratory data. Because of the high incidence of *Helicobacter pylori* detected in granulomatous gastritis, *Helicobacter pylori* can be causal in its pathogenesis.

Key words: Granulomatous gastritis, *Helicobacter pylori*

GİRİŞ VE AMAÇ

Granülamatoz gastritis mide mukozasında granülomların görülmesiyle karakterize patolojik bir antitedir (1-4). Granülamatoz gastritis aralarında Crohn hastalığının da bulunduğu pek çok farklı durumda görülebilir. *Helikobakter pylori* (*H. pylori*), sarkoidoz, yabancı cisimler, Langerhans histiyositozis, kokain gibi çeşitli ilaçlar ve malign tümörler mide de granülomlarla seyreden inflamasyona yol açabilir (1-7). Granülamatoz gastritlerde ayırıcı tanı mutlaka klinik ve patolojik bulguların birleştirilmesiyle konmalıdır.

Biz bu çalışmada mide endoskopik biyopsilerin ışık mikroskopik incelenmesinde granülamatoz gastritis tanısı alan altı olguyu sunduk. Bu hastalardan beşinde foveolar yüzeyde *H. pylori* saptandı.

OLGULAR

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Bölümü arşivi taranarak altı granülamatoz gastrit olgusuna ulaşıldı. Altı hastanın dördü kadın, ikisi erkekti. Dispepsi, gastrik ağrı şikayetle-

riyle gastroenteroloji kliniğine başvuran altı hastadan da pangastrit ön tanısı ile antrum ve korpusdan ikişer adet endoskopik biyopsi örneği alınmıştı. Biyopsi materyalleri %10'luk tamponlu formaldehit tespitinden sonra parafine gömülerek 4-5 mikronluk kesitler hazırlandı. Hazırlanan kesitlere hematoksilen eozin, Giemsa, periyodik asit sheaft (PAS)-alcian blue boyaları uygulandı ve ışık mikroskopik düzeyde değerlendirildi. Histolojik olarak tüm olgularda tunika propriada epitelioid histiyositler, multinükleer dev hücreler ve lenfositlerin oluşturduğu granülom yapıları izlendi (Resim 1, 2). Granülomlar tek veya birden fazla sayıdaydı (Tablo 1). Ayrıca mukozada dağılan lenfosit ve plazma hücreleri ve polimorfonükleer lökositler izlendi. Bizim olgularımızdan beşinde foveolar epitel yüzeyinde *H. pylori* saptandı. Bir olgu da (2 nolu hasta) ise *H. pylori* görülmedi, bu hastada tunika propriada granülomlar yanısıra çok sayıda köpük hücreleri izlendi. Olguların hiçbirinde polarize ışık da ışığı çift kıran yabancı cisim izlenmedi, mantar hifa ve sporu görülmedi. Tüm hastalarda ayırıcı tanı için ayrıntılı klinik ve

Tablo 1. Hastaların klinik, endoskopik ve histopatolojik bulguları

Olgu no	Yaş sex	Şikayeti	Endoskopi	Granülom yeri	<i>H. pylori</i> yükü	Diğer hastalıkları
1	35 K	Mide yanması, ağrı	Antral gastrit Pylor disfonk.	Korpus	1	Guatr
2	67 E	Geçirilmiş mide kanaması	Pangastrit	Antrum	-	KAH, DM NSAİ ilaç kullanımı
3	80 K	Bulantı, kusma, ileus	Atrofik pangastrit, reflü	Antrum, Korpus	1	İİBH Meme ca?
4	25 K	Başağrısı, kusma	Pangastrit, reflü	Korpus	2	hiperemezis
5	27 K	Kronik ishal	Pangastrit	Antrum	2	?
6	61 E	Ülser, kusma	Antral gastrit, bulbit	Antrum	1	KRY, DM, KAH, anemi

KRY: Kronik renal yetmezlik, KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diabetes mellitus, İİBH: İdiopatik iltihabi barsak hastalığı, NSAİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı

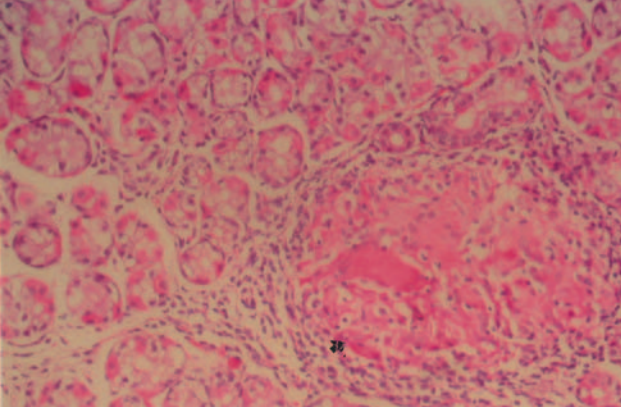
endoskopik görüntüyle ilgili bilgilere ulaşıldı. Klinik, radyolojik ve serolojik olarak hastaların üçünde Crohn hastalığı, tüberküloz, sarkoidoz saptanmadı. Bir hastaya (3 no) bir yıl önce başka bir klinik de ülseratif kolitis tanısı konmuştu, ancak bu hastaya biyopsi veya endoskopik işlem yapılmadığı öğrenildi. Hastanemize sadece endoskopik işlem için başvuran bir hastanın öyküsünde de uzun süreli diarezi olduğu öğrenildi, bu

hastaya takip önerildi. Hastalar özellikle Crohn hastalığı açısından klinik olarak takibe alındı.

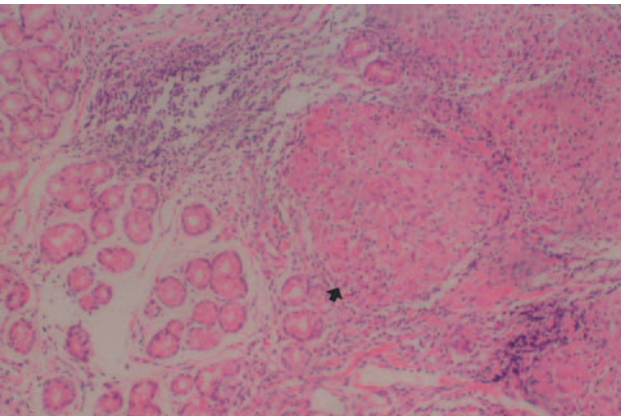
TARTIŞMA

Granülamatöz gastritis midede seyrek görülen bir inflamasyon çeşididir. Kaynaklarda bildirilen serilerde insidansı %0.35 ile %0.09 arasında değişmektedir (4, 7-9). Bizim hastanemizde yıllık mide endoskopik işlem sayısı yaklaşık olarak 5000 olup, bir yıllık mide endoskopik biyopsi sayısı 1000 ile 1600 arasındadır. Biz yaklaşık 7000 mide biyopsisinin altısında (%0.08) granülamatöz gastritis saptadık, bu oran kaynaklar ile uyumludur.

Granülamatöz gastritis pek çok farklı nedenle gelişebilir, bu nedenlerin başında gelen Crohn hastalığı özellikle genç hastalarda mutlaka ayrıntılı olarak araştırılmalıdır (1-7). Crohn hastalığında %33'ü aşan oranlarda gastrik tutulum izlenir ve bu bazen ilk bulgu olabilir (1). Endoskopik olarak mukozal nodularite, multifokal aftöz ülserler, kalınlaşmış antral foldlar, antral darlık izlenir. Crohn hastalığında midede gastrik pitler ve glandları tutan yamasal akut inflamasyon, sıklıkla lenfoid agregatlar mevcuttur. Az sayıda hastada transmural inflamasyon, fissürler, fibrozis ve granülomlar izlenir (1). Bizim hastalarımızda fissür, fibrozis ve klinik olarak aşikar Crohn hastalığı bulguları saptanmadı ama daha önce biyopsi yapılmadan ülseratif kolitis tanısı alan bir hastanın tanısının Crohn olabileceği düşünüldü. Tüm hastaların biyopsi raporlarına hastaların Crohn hastalığı için araştırılmasını öneren bir not yazıldı. Ayrıca sadece endoskopik işlem için hastaneye başvuran uzun süreli diare şikayetine sahip hastaya da bu yönde araştırılması için öneride bulunuldu. Bu hastalarda iridosklerit gibi ekstraintestinal bulgular yoktu, ancak gastrik tutulum Crohn hastalığının tek veya başlangıç bulgusu olabilir. Ayırıcı tanıda daha seyrek olarak benzer bir klinik tablo oluşturan, ANCA pozitifliği ve



Resim 1. Korpusda mukozada multinükleer dev hücreler, histiyositler ve lenfositlerden oluşan granülom yapısı (ok) (H&E X200)



Resim 2. Antrumda gastrik glandlar arasında dağılan granülomlar (ok) ve lenfoid agregatlar (H&E X 200)

granülamatöz inflamasyon, nekrotizan vaskülitis ile seyreden Wegener granülo-matozisinde akılda tutulması gerekmektedir (10). Seyrek olarak Wegener granülo-matozisi granülo-matoz gastritisle seyredebilir (10).

Sarkoidozlu hastaların %10 kadarında asemptomatik gastrik tutulum görülebilir. Histolojik olarak nonkazeifiye granülom yapıları izlenir, bu granülomlar Crohn hastalığında görülenlere göre daha az sayıda lenfosit ve plazma hücresi içerir (3, 11). Bizim hastalarımızda klinik ve radyolojik olarak sarkoidoz yönünde bulgu saptanmadı.

Granülamatöz gastritis tanısında mutlaka granülom içinde yabancı cisim varlığı ve öyküde geçirilmiş operasyon, baryumlu grafi çekimine maruz kalma araştırılmalıdır. Özellikle çözünmeyen kabuğa sahip yiyecek partikülleri granülamatöz reaksiyona neden olabilirler. Çözünmeyen bu maddeler sıklıkla granülomun merkezinde veya gastrik duvarın derin tabakaları içinde bulunabilir. Yabancı cisim granülo-moları fibrozis ve kalsifikasyona giderek amorf kitleler oluşturabilir (1-10). Çeşitli ilaçlar, özellikle kokain belirgin bir inflamatuvar cevap oluşturmadan sarkoid benzeri gastrik granülo-molar yapabilir (1, 11). Yine tümörlere karşı immün cevabın aktivasyonu ile geliştiği düşünülen granülo-molar özellikle gastrik karsinomlara eşlik edebilir (5, 7-9). Bizim bir olgumuzda kronik renal yetmezlik ve diabetes mellitus (DM), bir hastamızda iskemik kalp hastalığı ve DM, bir olgumuzda ise ultrasound ile tariflenen ancak biyopsi yapılmayan şüpheli meme kitlesi mevcuttu. Üç hasta da 60 yaş üzerindediydi ve ikisinde *H. pylori* pozitif, bu hastalarda senilite ve DM gibi immün sistemi etkileyen hastalıklar *H. pylori*'ye karşı uzamış ve değişmiş immün yanıtı açabilirler. Ancak granülamatöz gastritlerin bir kısmında etyolojik olarak olayı açıklayacak herhangi bir neden bulunamaz ve bu olgular izole granülamatöz gastritis (IGG) olarak isimlendirilir (2, 4, 6, 7). İzole granülamatöz gastritis'in patogenezi ve tedavisi henüz tartışmalıdır. Miyamoto ve arkadaşları *Helikobakter* eradikasyon tedavi-

si ile tam olarak düzelen iki granülamatöz gastritis olgusu bildirmişlerdir (4). Bu iki olguda da *H. pylori* pozitif bulunmuştur. *Helikobakter pylori* granülamatöz gastritis yapan nedenlerden biri olarak kabul edilmemesine karşın bizim olgularımızın beşinde de (%83) *H. pylori* saptanması İGG ve *H. pylori* arasında olası bir ilişkiyi düşündürmektedir. Granülamatöz gastritis ile *H. pylori*'nin beraberliği Türkiye gibi ülkelerde *H. pylori* sıklığının çok fazla olması nedeniyle tesadüfi olabilir. Türkiye'de yaş gruplarına göre değişmekle birlikte genel popülasyonda *H. pylori* sıklığı %49.5 ile %80 arasında değişmektedir (12). Maeng ve arkadaşlarının Türkiye gibi yüksek *H. pylori* prevalansına sahip Kore'den bildirdikleri 18 granülamatöz gastritli hastanın 16'sında (%88.9) *H. pylori* saptanmış, bu hastaların 14'ünde olayı açıklayacak ikinci bir patoloji bulunmamıştır (9). Bu seride iki hastada Crohn, iki hastada ise malignansi mevcuttur. Üstelik Miyamoto ve arkadaşlarının olgularında olduğu gibi *H. pylori* eradikasyon tedavisi sonrasında hastaların bir kısmından alınan biyopsilerde granülo-moların kaybolduğu izlenmiştir (9). Bizim hastalarımızın tümüne *H. pylori* eradikasyon tedavisi verilmiştir. Hastalardan dördünün kontrol klinik incelemelerinde gastrik şikayetlerinin hafiflediği veya geçtiği görüldü. Bir hastanın (1. hasta) bir yıl sonra yapılan endoskopik biyopsisinde ise yine granülamatöz gastritis izlendi. Bizim hastalarımızda *H. pylori* yükü genellikle hafif ve orta arasındaydı, bu nedenle granülamatöz gastritin *H. pylori*'ye karşı gecikmiş veya geç evre bir inflamatuvar yanıt olduğu düşünülebilir. Eradikasyon tedavisinden sonra klinik şikayetlerin azalması veya Miyamoto'nun serisindeki gibi tamamen düzelmesi en azından ideopatik olarak kabul edilen olguların bir kısmında geçirilmiş *H. pylori* enfeksiyonun etyolojik ajan olabileceğini düşündürmektedir. Ancak Türkiye gibi yüksek *H. pylori* insidansına sahip ülkelerde bu beraberliğin tesadüfi olabileceği de gözönünde tutularak granülamatöz gastritis saptanan hastalar etyolojide yer alan diğer hastalıklar açısından araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, et al. The nonneoplastic stomach in Gastrointestinal pathology: An atlas and text. Second edition. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999; 153-236.
2. Koyama S, Nagashima F. Idiopathic granulomatous gastritis with multiple aphthoid ulcers. Intern Med 2003; 42(8): 691-695.
3. Kawaura K, Takahashi T, Kusaka K, et al. Spontaneously identified gastric sarcoidosis: a report of three cases. J Int Med Res 2003; 31(3): 239-243.
4. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al. Isolated granulomatous gastritis successfully treated by Helicobacter pylori eradication: a possible association between granulomatous gastritis and Helicobacter pylori. J Gastroenterol. 2003; 38(4): 371-375.

5. Bigotti G, Coli A, Magistrelli P, et al. Gastric adenocarcinoma associated with granulomatous gastritis. Case report and review of the literature. *Tumori* 2002; 88(2): 163-166.
6. Zuckerman MJ, Al-Samman M, Boman DA. Granulomatous gastroenteritis. Case report with comparison to idiopathic isolated granulomatous gastritis. *Dig Dis Sci*. 1994; 39(8): 1649-1654.
7. Shapiro JL, Goldblum JR, Petras RE. A clinicopathologic study of 42 patients with granulomatous gastritis: Is there really an "idiopathic" granulomatous gastritis? *Am J Surg Pathol* 1996; 20(4): 462-470.
8. Genta RM. Granulomatous gastritis. In: Graham DY, ed. *Gastritis*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999: 119-124.
9. Maeng L, Lee A, Choi KY, et al. Granulomatous gastritis. A clinicopathologic analysis of 18 biopsy cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(7): 941-945.
10. Temmesfeld-Wollbrueck B, Heinrichs C, Szalay A, et al. Granulomatous gastritis in Wegener's disease: differentiation from Crohn's disease supported by a positive test for antineutrophil antibodies. *Gut* 1997; 40: 550-553.
11. Fahimi HD, Deren JJ, Gottlieb LS, et al. Isolated granulomatous gastritis: its relationship to disseminated sarcoidosis and regional enteritis. *Gastroenterology* 1963; 45: 161-75.
12. Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turk J Pediatr*. 2003; 45(2): 114-122.