

Perihepatik Lenfadenopati Kronik Hepatit B İzleminde Prognostik Bir Kriter Olabilir Mi?

Tanju BAŞARIR ÖZKAN*, Betül SEVİNİR*, Naile BOLCA**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Kronik B Hepatiti (KBH) tanısı alan hastalarda ultrasonografik olarak saptanan perihepatik LAP'nin antiviral tedavi ile gösterdiği değişimin KBH taşıyıcıları ile karşılaştırmalı olarak araştırılması planlandı. KBH tanısı alan 39 hasta ve KBH taşıyıcısı olan 23 hastada abdominal US incelemesi "e"antijeni(Ag) serokonversiyonu sonrası eş zamanlı olarak tekrarlandı. Perihepatik LAP boyutundaki değişimin ALT düzeyi, HBe Ag varlığı, HBV-DNA negatifleşmesiyle ilişkisi araştırıldı. KBH tanısı alan 39 hastadan 22'sinde (%56) US ile perihepatik LAP saptandı. 19 hastaya interferon tedavisi uygulandı. Bu hastalardan tedaviye yanıt veren 16'sında ve spontan serokonversiyon gösteren 1 hastada lenf nodu boyutlarında anlamlı küçülme saptandı ($p<0.01$). Tedaviye yanıt vermeyen 3 hastada lenf nodu boyutlarında anlamlı değişiklik olmadığı görüldü. Lenf nodu boyutundaki küçülmenin hastaların ALT düzeylerindeki düşme ile paralellik gösterdiği bulundu ($p<0.05$). KBH taşıyıcısı olan 23 hastanın 5'inde (% 21.7) perihepatik LAP saptandı. Bu hastaların 1 yıllık izleminde LAP boyutlarında anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). Perihepatik lenf nodu boyutunda küçülmenin interferon tedavisine iyi yanıtın veya viral klirensin indirekt bir göstergesi olarak kabul edilebileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Kronik B hepatiti. Lenf nodu. Ultrasonografi.

Is Perihepatic Lymphadenopathy a Prognostic Criteria for Chronic Hepatitis B?

ABSTRACT

The purpose of this study is to evaluate the change of perihepatic lymph node size after antiviral therapy in a group of patients with chronic B hepatitis and to compare this data with serum ALT and HBV-DNA levels. Sixty two patients were studied; including 39 with chronic B hepatitis and 23 chronic HBV carrier. The presence of perihepatic lymph nodes was investigated using ultrasound before and after antiviral therapy and was compared with serum ALT and HBV-DNA levels as well as the presence of the Hbe antigen. Lymph nodes were detected in 22 patients with chronic B hepatitis and 5 chronic HBV carriers. Antiviral therapy was applied to 19 patients of whom the regression of lymph node size was found after response to the therapy ($p<0.05$). There was no differences in the carrier group ($p>0.05$). A positive correlation between regression of lymph node size and reduction of in ALT levels in the patient group with chronic hepatitis B was detected. As a conclusion, it is suggested that the regression of the perihepatic lymph node size may be used as an indicator of success of antiviral therapy.

Key Words: Chronic hepatitis B. Lymph node. Ultrasound.

Hepatotropik bir virus olan hepatitis B virusunun (HBV) diğer hematopoetik doku elemanlarını da enfekte ettiği bilinmektedir. Perihepatik lenf nodları büyümesinin (LAP) kronik B hepatiti ile olan ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda ultrasonografi (US) incelemesiyle lenf nodlarının sayısı, lokalizasyon ve

morfolojileri belirlenmiştir¹⁻⁸. Hastalarda öncelikle perihepatik lenf nodu büyümesine neden olabilecek diğer viral-bakteriyel enfeksiyon, lenfoproliferatif, immunolojik veya malign nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir^{1,2}. Literatürde KBH ile ilgili lenf nodlarının antiviral tedavi sonrası değerlendirilmelelerini gösteren az sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada biyokimyasal, histolojik ve serolojik olarak KBH tanısı alan hastalarda ultrasonografik olarak saptanan perihepatik LAP'nin antiviral tedavi ile, serum ALT düzeyleri ve HBV-DNA negatifleşmesi ile ilişkisi KBH taşıyıcıları ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır.

Geliş Tarihi: 07.11.2005

Kabul Tarihi: 21.02.2006

Dr. Tanju BAŞARIR ÖZKAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

16059 Görükle – Bursa

Tlf: 0224 442 84 00

Gereç ve Yöntem

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2000-Ocak 2002 tarihleri arasında gerçekleştirildi. KBH tanısı alan 39 hasta (Grup I) ve KBH taşıyıcısı olan 23 hasta (Grup II) çalışmaya dahil edildi. Grup I'de 10 kız 29 erkek çocuk bulunmakta olup, ortalama yaş 8.6 ± 3.8 yaş idi. Grup II'de 6 kız 17 erkek çocuk bulunmakta olup, ortalama yaş 7.2 ± 4.8 yaş idi. Hastalara tedavi öncesi abdominal US incelemesi yapılarak perihepatik LAP araştırıldı. Tüm incelemeler en az 4 saatlik açlık periyodunu takiben SSA-250A (Toshiba®, Tokyo, Japonya) ultrasonografi cihazında, 3.75 mHz konveks transduser kullanılarak aynı radyolog tarafından gerçekleştirildi. US incelemesinde abdominal lenf nodlarının lokalizasyon ve morfolojileri değerlendirildi. KBH tanısı alan hastalarda US incelemesi tedavi ve "e" serokonversiyonu sonrası tekrarlandı. KBH tanısı alan hastalarda perihepatik LAP boyutundaki değişimin ALT düzeyi, HBe antijeni varlığı, HBV-DNA negatifleşmesi ve KBH taşıyıcı olgularda LAP ile ALT ve HBV-DNA negatifleşmesi arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca KBH tanısı almış hastalar ile KBH taşıyıcısı olan hastalar arasında LAP büyüklüğünün karşılaştırılması yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 13.0 istatistik programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda başlangıca göre kontrol değerlerinin % değişimleri alınarak Mann-Whitney U testi ve grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon testi uygulandı. Parametreler arası ilişkileri değerlendirmede Pearson korelasyon katsayısından yararlanıldı.

Bulgular

Grup I'de 39 hastadan 14'ü erkek 8'i kız 22'sinde (% 56) abdominal US incelemesinde perihepatik LAP saptandı. Lenf nodları 19 hastada porta hepatitis, 1 hastada portokaval, 2 hastada suprahepatik lokalizasyonundaydı. Lenf nodu boyutları 7-20 mm (Ort. 11.39 ± 4.15 mm) arasında değişmekteydi. LAP saptanan 22 hastadan kontrole gelmeyen 2 hasta ve spontan serokonversiyon gösteren 1 olgu dışında 19 hastaya interferon tedavisi ($5 \text{ mU/m}^2/\text{doz}$; $3 \times 1/\text{hafta}/6$ ay subkutan) uygulandı. Tedavi alan hastalardan 16'sında ve spontan serokonversiyon gösteren 1 hastada, tedavinin hemen bitiminde (± 15 gün) yapılan kontrol US incelemesinde lenf nodu boyutlarında anlamlı küçülme saptandı (Ort. 3.42 ± 5.75 , $p < 0.01$) (Tablo I). Tedaviye yanıt vermeyen 3 hastada lenf nodu boyutlarında önemli bir değişiklik olmadı. Lenf nodu boyutundaki küçülmenin hastaların ALT düzeylerindeki düşme ile paralellik gösterdiği tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo II). Baş-

langıç ALT değeri yüksek olan hastalarda tedavi sonrası "e" serokonversiyonu anlamlı olarak yüksekti (Deskriptif analiz, $p < 0.01$). HBe serokonversiyonu, HBV-DNA negatifleşmesiyle yüksek korelasyon göstermekteydi ($r = 0.83$, $p < 0.01$). Grup II'de 23 hastanın 5'inde (% 21.7), boyutları 3-28 mm arasında değişen (Ort. 13 ± 3.8 mm) perihepatik LAP saptandı. Bu hastaların 1 yıllık izleminde LAP boyutlarında anlamlı değişiklik saptanmadı (Ort. 10.4 ± 1.67 mm, $p > 0.05$) (Aralık: 3-25) (Tablo III). Grup II'de başlangıçta ALT düzeyi 35 ± 5.2 iken kontrolde 37 ± 4.1 bulundu. Bu grupta başlangıçta viral replikasyonu gösteren HBV-DNA+ iken kontrolde de aynı bulundu. Bu hastaların hiçbirinde "e" serokonversiyonu gözlenmedi. Taşıyıcılarda LAP ile ALT ve HBV-DNA düzeyleri arasında belirli bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). KBH tanısı alan hastalar ile taşıyıcılar arasında başlangıçta LAP görülme sıklığı ve LAP boyutunda anlamlı farklılık saptandı ($p > 0.05$).

Tablo I. KBH'deki Tedavi Öncesi ve Sonrası LAP Büyüklüğünün Karşılaştırılması

	Olgu Sayısı (n)	Ort.LAP (mm) (Aralık)	Standart Sapma (SS)
Tedavi öncesi	20	*11.39 (7-20)	4.15
Tedavi sonrası	20	*3.42 (3-17)	5.75

* $p < 0.01$

Tablo II. KBH'de Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki LAP'daki Küçülmenin ALT Düzeyi ile Olan İlişkisi

n=20	Tedavi Öncesi Ort \pm SS	Tedavi Sonrası Ort \pm SS
LAP (mm)	*11.39 \pm 4.13	*3.42 \pm 5.75
ALT (U/L)	**111,29 \pm 22.04	**32.68 \pm 13.78
HBe Aq (+) olgu	***19	***3
Anti HBe (+) olgu	0	16
HBV-DNA (+) olgu	\diamond 19	\diamond 3
HBV-DNA (-) olgu	0	16

*, ** $p < 0.05$

** , *** $p < 0,01$ *** , $\diamond p < 0,01$

Ort = Ortalama SS= Standart Sapma

Tablo III. HBV Taşıyıcılarında Tedavi Grubu ile Eş Zamanlı LAP Karşılaştırması

	Olgu Sayısı $\frac{LAP_{saptama}}{ToplamSayı} = \frac{n1}{n}$	Ort.LAP (mm) (Aralık)	Standart Sapma (SS)
Başlangıç	5/23	*13 (3-28)	3.8
Kontrol	5/23	*10.4 (3-25)	1.67

* $p > 0.05$

Tartışma

HBV, hepatotropik bir virus olmakla birlikte yalnız karaciğeri değil, diğer hemopoetik ve lenforetiküler sistem organlarını (dalak, kemik iliği ve periferik kan monosit ve lenfositleri) da enfekte ettiği bilinmektedir. Organizmada ise virusun eradikasyonunu amaçlayan esasen sitotoksik T hücreleri ile hücre sel, B hücreleri ile humoral immün yanıt gerçekleşmektedir. Cassani, abdominal LAP’nin özellikle belirgin immünolojik tablo varsa, kronik karaciğer hastalığına eşlik edebileceğini bildirmiştir¹.

Dietrich ise çalışmalarında porta hepatiste saptanan büyümüş lenf nodlarının malign nedenler ekarte edildikten sonra kronik inflamatuvar karaciğer hastalığı hakkında fikir verebileceğini belirtmiştir³. Literatürde lenf nodu boyutları ile transaminaz değerlerinin paralellik gösterdiğini saptayan çalışmalar olduğu gibi transaminaz değerleri normal olsa bile perihepatik lenf nodu varlığının karaciğer parankim hasarının bir göstergesi olabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur⁴⁻⁶.

Bizim çalışmamızda 39 olgunun değerlendirilmesinde, % 56 oranında abdominal LAP saptadık. Bu olgular HBV eradikasyonu yönünden izleme alınmıştır. Spontan serokonversiyon gösteren 1 olgu ve interferon tedavisi uygulanan 19 olgunun 16’sında LAP boyutunda anlamlı azalma olduğu ($p<0.01$), tedaviye yanıtız 3 olguda LAP boyutlarında değişme olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle LAP boyutunda küçülmenin tedaviye yanıtın bir göstergesi olabileceği düşünülebilir. Diğer yandan perihepatik LAP’deki küçülmenin biyokimyasal yanıtın bir göstergesi olan ALT düzeylerindeki düşme ile paralellik gösterdiği saptanmıştır ($p<0.05$). Başlangıç ALT değerleri yüksek olanlarda tedaviye yanıt kriterlerinden biri olan “e” serokonversiyon oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Ayrıca “e” serokonversiyonu ile ALT ve HBV-DNA değerlerinin düşmesi yüksek korelasyon göstermekteydi ($r=0.83$, $p<0.01$). Kronik hepatit nedeni ile interferon tedavisine alınan hastalarda LAP boyutunda küçülme tedaviye iyi yanıtın indirekt bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu nedenle hastaların izleminde pratik bir yardımcı

yöntem olarak US kullanılabilir. KBH taşıyıcılarında 1 yıllık izlemde LAP boyutlarında anlamlı değişiklik saptanmaması (Ort. 10.4 ± 1.67), taşıyıcılarda LAP ile ALT ve HBV-DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmaması, perihepatik LAP’nin küçülmesinin daha çok organizmada antiviral aktivasyon göstergesi olabileceği şeklinde değerlendirilebilir. Dietrich, histolojik iyileşmenin saptandığı başarılı antiviral tedavi ile perihepatik lenfadenopatideki sayısal ve volümsel küçülmenin ilişkisini değerlendiren prospektif çalışmalar yapılmasını önermektedir³. Bizim çalışmamız bu hipotezi destekler görünmektedir.

Kaynaklar

1. Cassani F, Zoli M, Baffoni L, Cordiani MR, Brunori A, Bianchi FB et al. Prevalance and significance of abdominal lymphadenopathy in patients with chronic liver disease: An ultrasound study. *J Clin Gastroenterol* 1990; 121: 42-6.
2. Healy MV, Graham PM. Assesment of abdominal lymph nodes in a normal paediatric population: An ultrasound study. *Australas Radiol* 1993 ;37: 1717-20.
3. Dietrich CF, Gottschalk R, Herrmann G, Caspary WF, Zeuzem S. Sonographic detection of lymph nodes in the hepatoduodenal ligament. *Dtsch Med Wochenschr*, 1997; 122: 1269-74.
4. Lyttkens K, Prytz H, Forsberg L, Hederstorm E, Hagerstrand I. Ultrasound, hepatic lymph nodes and chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994; 21: 578-81.
5. Del Olmo JA, Esteban JM, Maldonado L, Rodriguez F, Escudero A, Serra MA et al. Clinical significance of abdominal lymphadenopathy in chronic liver disease. *J Ultrasoun Med Biol*, 2002; 28: 297-301.
6. Soresi M, Carroccio A, Bonfissuto G, Agate V, Magliarisi C, Aragona F et al. Ultrasound detection of abdominal lymphadenomegaly in subjects with hepatitis C virus infection and persistently normal transaminases: A predictive index of liver histology severity. *J Hepatol*, 1998; 28: 544-9.
7. Gimondo P, Mirk P, Messina G, Pizzi C. Abdominal lymphadenopathy in benign diseases: Sonographic detection and clinical significance. *J Ultrasound Med Biol*, 1996; 15: 353-9.
8. Soresi M, Banfissuto G, Magliarisi C, Riili A, Terranova A, Di Giovanni et al. Ultrasound detection of abdominal lymph nodes in chronic liver diseases. A retropective analysis. *Clin Radiol*, 2003;58: 372-7.