

Kişisel gözlemimiz ve literatürden derlenmiş bilgiler ışığında tam netleşmemiş bir klinik antite olarak kolesterolozis

Cholesterolosis as a clinical entity which has not been clarified completely by review of the literature and our experience

Tuna ÖZBAĞI¹, Kenan Sami ÇAKAR², Gültekin MALKOÇ², Bilge TUNÇ³

SSK Gazi Hastanesi (TCDD Ankara Hastanesi), Patoloji Bölümü¹, Genel Cerrahi Bölümü², Ankara

SB Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü³, Ankara

Giriş ve amaç: Etiyolojisi net olarak aydınlatılamamakla birlikte histopatolojik açıdan kolayca teşhis edilerek daha ziyade histomorfolojik bir antite olarak yaklaşılan safra kesesi kolesterolozisinin klinik açıdan da sorgulanmaya başlandığı görülmekte, semptomlara neden olabileceği bildirilmektedir. Kolesterolozise kolesistektomi spesmenlerinin %10-25'inde rastlandığı belirtilmektedir. **Gereç ve yöntem:** SSK Gazi Hastanesi (TCDD Ankara Hastanesi) Patoloji departmanına gönderilen ve 1995-2004 yılları arasında klinikultrasonografik olarak kolelityazis ve/veya kronik kolesistit tanısıyla opere edilen 118 olgunun kolesistektomi spesmenlerindeki histopatolojik özellikler ve tanı raporları kolesterolozis varlığı yönünden incelenmiştir. **Bulgular:** 118 olgudan 21'inde (% 11,6) kolesterolozis varlığı saptanmıştır. Kolesterolozisli olguların hepsi kadın hasta olup yaşları 37-75 arasında değişmektedir. Ortalama yaş 56,4'tür (median: 60). 11 olguda (% 5,8) kolesterolozis ve kronik taşlı kolesistit; 8 olguda (% 4,3) kolesterolozis ve kolelityazis birlikteliği gözlenmiş, ilginç olarak 2 olguda (% 1,5) ise histopatolojik olarak yalnız kolesterolozis tanısı verildiği dikkati çekmiştir. **Sonuç:** Literatürde de kolesterolozisin nadiren klinik semptomlara neden olabileceği, kolesistografik ve ultrasonografik olarak anomali tespit edilemeyen biliyer sistem rahatsızlığı düşünülen hastalarda kolesterolozis olasılığının düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Kolesterolozis saptanmasında, gözlenen semptomlara göre klinik takip veya konservatif destek tedavisi gerekliliği, biliyer kolik episodlarının gözlemlendiği pür kolesterolozis olgularında ise kolesistektomi uygulanabileceği belirtilmektedir.

Anahtar sözcükler: Kolesterolozis, safra kesesi

Background/aim: Cholesterolosis of the human gallbladder has long been considered as a histomorphological entity. Although its etiology has not been fully understood, recognition of cholesterolosis by the pathologist is easy. Recently it has been questioned whether it is a clinical as well as a histomorphological entity, and it has been reported that it could cause symptoms. **Materials and methods:** In the Pathology Department of SSK Gazi Hospital, we examined 118 cholecystectomy specimens of patients who were operated because of chronic cholecystitis and/or cholelithiasis and reviewed the histopathologic diagnoses regarding the existence of cholesterolosis. **Results:** We found cholesterolosis in 21 cases (11.6%) of 118 cholecystectomy specimens. All cases were female and ages ranged between 37 and 75 (median: 60). Eleven cases (5.8%) had cholesterolosis with chronic calculous cholecystitis and 8 cases (4.3%) had cholesterolosis with cholelithiasis. Remarkably, we found 2 cases (1.5%) in whose specimens cholesterolosis was the only histopathological finding. **Conclusion:** In the literature it has also been emphasized that cholesterolosis might cause clinical symptoms and that it should be suspected in patients with symptoms suggestive of biliary disease and with no abnormality on cholecystography or ultrasonography. When cholesterolosis is detected, an appropriate curative approach (clinical following symptomatic supportive treatment, and even cholecystectomy in patients with biliary colic episodes) would prevent the patient's suffering from being symptomatic.

Key words: Cholesterolosis, gallbladder

GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kesesi kolesterolozisi safra kesesi mukoza-sında kolumnar yüzey epiteli altında lipid yüklü makrofajların varlığıyla karakterli, klasik kitap-larda patolojik açıdan teşhisi kolay bir histomorfolojik antite olarak kabul gören bir lezyondur (1). Etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamış olup sadece histomorfolojik bir antite olarak yaklaşılması düşüncesinin de sorgulanmaya başlandığı görülmektedir (2). Kolesistektomi spesmenlerinin %10-25 kadarında kolesterolozise

rastlandığı belirtilmekte ve subepitelyal makro-fajlarda biriken maddenin özellikle kolesterol ester olduğu vurgulanmaktadır (3).

Vücuttaki kolesterolün %93'ünün acyl-coenzyme A=ACAT=cholesterol acyltransferase enzimiyle esterifiye edilerek hücrelerde depolanması ve safra tuzları ile lesitin sayesinde kolesterolün safra-daki çözünürlüğünü sudakinin iki milyon katı kadar olması nedeniyle (1, 4) bu lezyonun tıpkı kolesterol taşlarında olduğu gibi safranın koleste-

rol açısından süpersatüre olmasından kaynaklanabileceği (2, 5) kolesterol süpersatürasyonu ile ilgili olmayıp safra kesesi mukozasındaki yükselmiş ACAT aktivitesi sonucu kolesterol esteri sentez edilmesi artışın kolesterolozis gelişimine yol açabileceği (6) ileri sürülmüştür.

Safra taşı olan obez hastalarda kolesterolozis ve hiperkolesteroleminin sık görülmesine rağmen kolesterolozis başlı başına bir lezyon olduğu ve safra kesesi taşı ve yüksek plazma kolesterolü seviyesiyle birlikteliğinin şart olmadığı yönünde de görüşler vardır (7). Bir çalışmada kolesterolozisli hastaların safra keselerinde kolesterol süpersatürasyonu gözlenmiş, ancak serum kolesterol düzeylerinin normal sınırlarda olduğu dikkati çekmiştir (8). Dihidroksi safra tuzlarındaki artışın safra duvarında permeabilite artışına yol açtığı ve kolesterolozistekine benzer lipid birikimine neden olabileceği düşünülmüştür.

Erken elektron mikroskopik çalışmalarda yüzey epitel hücreleri arasında kolesterol vakuelleri içeren küçük boyutlu makrofajlar saptanmış, bunların epitelden epitel altı dokuya doğru oluşan kolesterol transportunun etkenleri olabileceği söylenmiştir (10). Sonraki araştırmalarda safra kesesi epitel hücrelerinde serbest kolesterol varlığı ve bunların epitel hücrelerince emilip esterifiye olarak lipid damlacıklarına dönüştüğü gözlenmiştir. Bu damlacıkların epitel hücresi tarafından hücreler arası alana bırakılabileceği ve makrofajlarla fagosite edilebileceği, bu lipid yüklü makrofajların çok büyük boyuta ulaşarak lenf kapiller endotelinden geçemez hale gelmesi sonucu makrofaj birikiminin ortaya çıkabileceği söylenmiştir (11). Benzer özelliklerin duktus sistikus epitelinde de meydana gelebileceği saptanmıştır (12). Safra mukozasında papiller hiperplazi ve kolesterolozis varlığının anlamlı birliktelik gösterdiği dikkati çekmiştir. Ekstrahepatik safra kanallarında basınç artışı ve/veya safra kolesterol konsantrasyonunda artış nedeniyle papiller hiperplazinin bir morfolojik adaptasyon olarak ortaya çıkabileceği, böylece transport yüzeyini artırarak safra kesesi lümeninden duvarına doğru daha fazla miktarda kolesterol geçişi ve absorpsiyonunu sağlamış olabileceği de düşünülmektedir (13). Tarifinden de anlaşılacağı gibi, kolesteroloziste safra kesesi duvarının kendisine ait inflamasyon tipik olarak yoktur ya da çok hafif düzeyde olup kolesterolozis daha ziyade bir histomorfolojik özellik olarak görülmektedir.

Klasik yaklaşım olarak asemptomatik bir lezyon olarak kabul edilmekle birlikte, kolesterolozisli

hastaların çok az bir kısmında semptom ortaya çıkabileceği, en sık görülen semptom sağ hipokondriyum veya epigastriyumda yerleşim gösteren şiddetli ve kolik tarzında ortaya çıkan abdominal ağrı olduğu belirtilmektedir. Daha az oranda bulantı ve kusma, dispepsi, hatta bazı yiyecek gruplarına karşı (yağlı besinler, kızartılmış besinler, lahanalar, bezelye, vb) intolerans görülebileceği söylenmektedir (2).

GEREÇ VE YÖNTEM

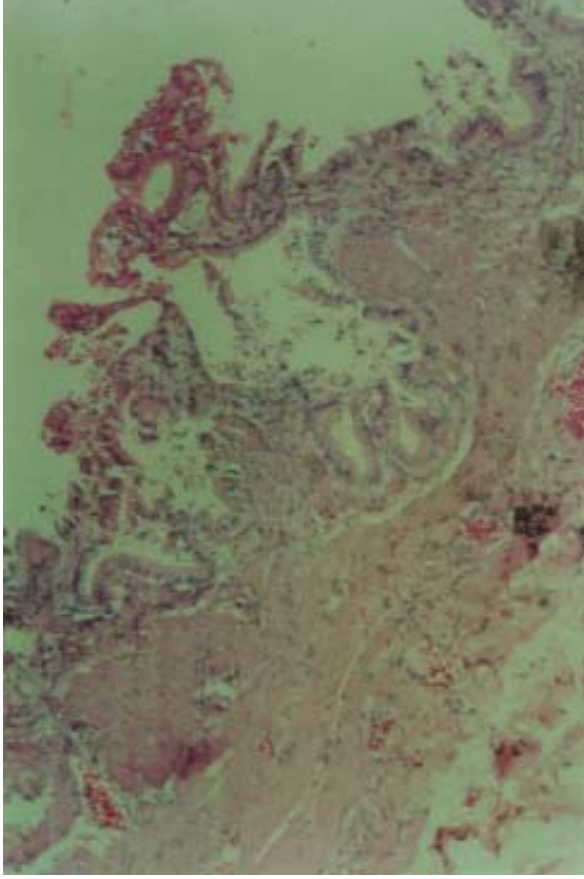
1995-2004 yılları arasında klinik ultrasonografik olarak kolelityazis ve/veya kronik kolesistit ön tanısıyla TCDD Ankara Hastanesi'nde opere edilen, yaşları 20-75 arasında (ortalama 56) değişen 42 erkek ve 76 kadın hastaya ait kolesistektomi spesmenlerinin histopatolojik bulguları ve patolojik tanı raporları kolesterolozis varlığı açısından yeniden değerlendirilmiştir.

SONUÇ

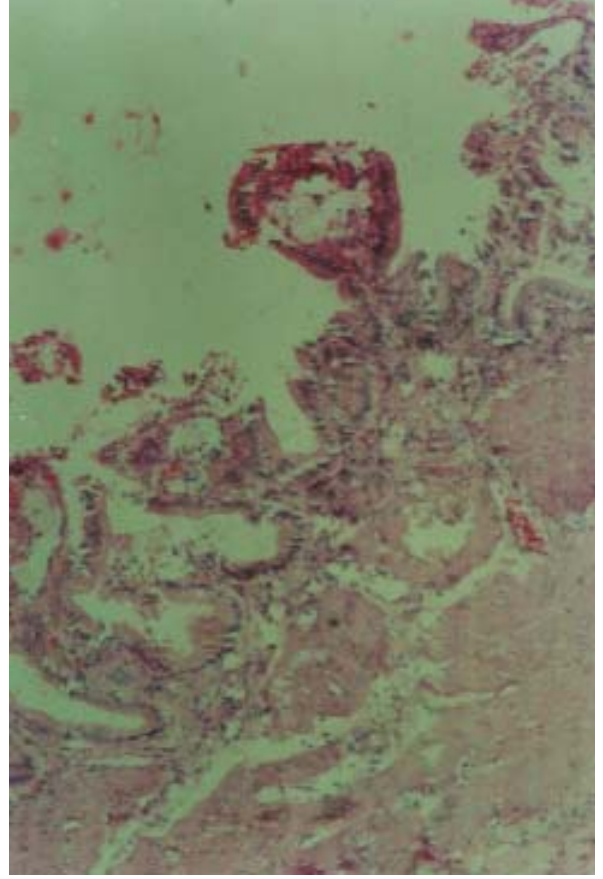
21 olguda (%11,6) kolesterolozis varlığı saptanmıştır. Bu olgular, 37-75 yaşları arasında değişen (ortalama: 56,4; median: 60) kadın hastalardan oluşmakta olup 11 olguda kronik taşlı kolesistit varlığının kolesterolozise eşlik ettiği izlenmiştir (Resim 1). 8 olguda kolesterolozise ek olarak kolelithiazis varlığı gözlenmiştir. 2 olguda ise histopatolojik olarak sadece kolesterolozis tanısı verilmiş olması dikkat çekici bulunmuştur:

Birinci olgu – 56 yaşında kadın hastadır. Karın üst sağ kadranda sırta vuran, kolik benzeri ağrı şikayetiyle başvurduğu bildirilen, fizik muayene ile aynı bölgede ağrı ve hassasiyet bulunduğu (Murphy +++), rutin laboratuvar tetkiklerinde lökositoz ve sedimantasyon hızı yüksekliği dışında dikkat çekici bir özellik bulunmadığı belirtilen hastanın ultrasonografik tetkikinin kolelityazis ile uyumlu olarak değerlendirilmesi sonucu kronik taşlı kolesistit tanısıyla opere edilmiş, spesmenin makroskopik incelemesinde kese lümeninde safra çamuru var olduğu görülerek not edilmiştir. Mukozal yüzeyde kolesterolozis için tipik olan çilek yüzeyi görünümünü veren sarı renkli noktasal alanlar izlenmiştir. Histopatolojik incelenmesi sonucu kolesterolozis olarak rapor edilmiştir.

İkinci olgu – 37 yaşında kadın hastadır. Karın sağ üst kadranda ağrı yakınmasıyla başvurduğu, yapılan fizik muayenede aynı bölgede hassasiyet ve ağrı saptandığı, rutin laboratuvar tetkiklerinde



Resim 1. Yüzeý epiteli altında köpüksü sitoplazmalı histiyosit topluluğu ile komşu alanda Aschoff-Rokitansky sinüslerinin varlığının birlikte izlendiği, kronik kolesistit+kolesterolozis tanısı alan safra kesesi duvarı. H-E, X100



Resim 2. Yüzeý epiteli altında köpüksü sitoplazmalı histiyosit topluluęunun gözlendięi psödopolipöz oluşum içeren safra kesesi duvarı. H-E, X200

dikkat çekici özellik bulunmadığı ve yapılan ultrasonografik incelemenin kolelityazis ile uyumlu olması üzerine opere edildiği bildirilen hastanın kolesistektomi spesmeninde lümen içi taş varlığı gözlenmemiş olup safra kesesi mukozasının sarı renkli noktasal alanlar (çilek yüzeyini andırır görünümde) içerdiği not edilmiştir. Histopatolojik inceleme sonucunda kolesterolozis varlığı saptanmıştır (Resim 2).

TARTIŞMA

Kolesistektomi spesmenlerinde gözlemlerimiz sonucu %11,6 oranında kolesterolozis varlığının gözlenmiş olması ve olguların tamamının kadın hastalardan oluşması, klasik kitabi bulgularla paralellik göstermektedir. Kolesterolozisin sıklıkla kolesterol taşlarıyla birlikte bulunduğu dikkat çekilmekle beraber safra kesesi kolesterolozisi ve

kolesterol taşlarıyla ilgisinin bulunamadığı, insanlarda kolesterol taşlarının kolesterolozis olmadan da gelişebileceğinin vurgulandığı, ayrıca kolesterolozis vakalarında safra kesesi taşı bulunmasının sanıldığı kadar sık gözlenen bir bulgu olmadığının belirtildiği çalışmaların mevcut olduğu da hatırlatılmaktadır (14). 21 olgudan 8 tanesinde kolesterolozisle birlikte kolelithiazis varlığının izlenmesi literatür gözlemleriyle uyumlu olarak değerlendirilmektedir. Olguların büyük bir bölümünde (11 olgu) kronik taşlı kolesistit varlığının kolesterolozise eşlik etmesinin histomorfolojik bir bulgu olarak not edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu olguların tümü klinik semptomları, bulguları ve ultrasonografik inceleme sonuçlarıyla bir arada değerlendirilerek opere edilmiş olup klinik semptom ve bulguların öncelikle kolesterolozise değil, kolelithiazis ve/veya kronik kolesistite sahip olmaları sonucu ortaya çıktığını düşünmenin daha geçerli bir yaklaşım olacağını

kabul etmekteyiz. Histopatolojik olarak sadece kolesterolozis tanısı verilen 2 olgu mevcuttur. Bunlardan birincisinin kolesistektomi spesmeninde safra kesesi lümeninde safra çamuru varlığı not edilmiştir. Safra çamuru varlığının biliyer semptom ve bulgulara neden olabileceği bilinmemekte (3) olup, bu nedenle olguya ait semptom ve bulguların öncelikle kolesterolozisten kaynaklanıp kaynaklanmadığı hususunda çok net yorum yapılamayacağı düşünülmektedir. İkinci olguda ise safra kesesi lümeninde patolojik oluşum saptanmamış, makroskopik olarak kolesterolozise özgü çilek yüzeyi görünümü ile histopatolojik olarak kolesterolozis varlığı gözlenmiştir. İkinci olgunun da biliyer sistem patolojisini düşündürmem semptomlara sahip olması klinik ultrasonografik olarak değerlendirilerek opere edilmesi dikkat çekici bulunmuştur.

Literatürde ultrasonografik olarak artefaktlar saptanan hastaların bulunduğu ve bu hastaların yarısının biliyer sistem patolojisi nedeniyle daha sonra opere edildiğinde kolesistektomi spesmenlerinin histopatolojik incelemesi sonucunda incelenen 21 olgudan 5'inde kolelityazisin saptandığı, 2'sinde amfizematöz kolesistit, 2'sinde adenomyozis, 2'sinde akut kolesistit ve 2 tanesinde kolesterolozisin teşhis edildiği bildirilen bir çalışma mevcuttur (15).

Kolesterolozisli semptomatik hastaların büyük bir kısmında safra kesesi ejeksiyon fraksiyonunun düşük olduğu da dikkati çekmiştir (17). Kolesterolozisli hastaların çok az bir kısmında semptom ortaya çıkabileceği, en sık görülen semptomun sağ hipokondriyum veya epigastriyumda yerleşim gösteren şiddetli ve kolik tarzında ortaya çıkan abdominal ağrı olduğu daha önce belirtilmiştir (2).

Preoperatif ultrasonografinin kolesterolozis tanısı açısından kolesistografiye göre daha üstün bir yöntem olduğu belirtilmişse de (16), ideal olanın intraoperatif ultrasonografi tetkiki yapmak olduğu vurgulanmakta, hatta hastaların yarısında safra kesesi duvarı etrafında adhezyonlar bulunduğu saptanması nedeniyle şüphede kalındığında tanı amaçlı laparoskopi yapılabileceği bildirilmektedir (2).

Akalkülöz biliyer ağrı şikayeti ile başvuran ve kolesistektomi yapılan hastalardan kronik akalkülöz kolesistitli hastalara göre kolesterolozisli hastaların operasyon sonrasında daha yüksek oranda iyileşme gösterdiği ve semptomların büyük

oranda ortadan kalktığı dikkati çekmiştir (17). Ayrıca, tipik biliyer kolik gözlenen ancak safra kesesi taşı saptanamayan hastalara uygulanan laparoskopik kolesistektomi sonucunda histopatolojik olarak büyük oranda (%83) kronik inflamasyon saptanmakla birlikte, hastaların %31'inde kolesterolozisin izlendiği, %6 oranında ise normal histolojik bulguların saptandığı bildirilen bir çalışma mevcuttur. Biliyer diskinezi beraberinde biliyer kolik saptanan hastaların çoğunun kronik kolesistitli hastalar olduğu ve bu hastalarda kolesistektomi sonucunda biliyer kolik semptomlarının ortadan kalktığı ancak persistan nonbiliyer semptomların sıklıkla varlığını devam ettirdiği söylenmektedir (18).

Rekürren akut pankreatit ataklarıyla karakterli safra kesesi kolesterolozisi bulunan olgular gözlenmiş ve kolesistektomi uygulandıktan sonra pankreatit ataklarının ortadan kalktığı dikkati çekmiştir. Kolesteroloziste gözlenen psödotipöz transformasyonların mukozadan kopup yer değiştirmesi sonucunda Oddi sfinkterinde pankreatik sekresyonların pasajını engelleyerek pankreatit ataklarını meydana getirmiş olabileceği düşünülmüştür (19).

Kolesterolozisli bazı hastaların genellikle kolesistektomi yapılmasını gerektirecek derecede ciddi semptomlara sahip olabileceği gözlenmekle birlikte, açıklanamayan abdominal ağrıları olan hastalarda tamamen tesadüfi bir bulgu olarak da ortaya çıkabileceği söylenmektedir. Bununla beraber kolesistografik ve ultrasonografik olarak anomali tespit edilemeyen biliyer sistem rahatsızlığı düşünülen hastalarda kolesterolozis olasılığının düşünülmesinin hastayı gereksiz olarak "fonksiyonel hastalıklar" teşhisinden, dolayısıyla uzun süre semptomatik kalmaktan koruyabileceği söylenmektedir (2, 14). Gözlemlerimiz sonucunda elde ettiğimiz bulguların literatürel bulgularla aykırılık içermediği düşünülmektedir.

Benign natürlü bir lezyon olması nedeniyle, pür kolesterolozisli asemptomatik hastalar için tedavinin gerekli olmadığı belirtilmekte, dispeptik semptomlara sahip hastalara konservatif yaklaşım gösterilerek asemptomatik destek tedavisi uygulanması önerilmektedir. Taşsız kolesterolozise sahip hastalarda biliyer kolik episodlarının gözlenmesi durumunda hastaların kolesistektomiden muhtemelen fayda göreceği bildirilmekte, kolelityazis saptanan kolesterolozisli hastalar için ise tartışmasız kolesistektomi uygulanması önerilmektedir (2, 14).

KAYNAKLAR

1. Cotran RS, Kumar V, Stanley LR. *The Liver and Biliary Tract*, in WB Saunders staff editors, *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 4th ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 1989 p: 973, 967.
2. Jacyna MR, Bouchier IA. Cholesterolosis: a physical cause of "functional" disorder. *Br. Med J (Clin Res Ed)* 1987 Sep 12; 295 (6599): 619-20.
3. Scott HS. *Gallbladder and Extrahepatic Biliary Tree* in Stephen S. Sternberg editor, *Diagnostic Surgical Pathology*, Second edition, Raven Press Ltd, New York, 1994 p: 1583-85.
4. Cotran RS, Kumar V, Stanley LR. *Genetic Disorders in WB Saunders staff editors, Robbins Pathologic Basis of Disease* 4th ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 1989 p: 141.
5. Acalovschi M, Dumitrascu D, Grigorescu M, et al. Pathogenetic interrelations between cholesterolosis and cholesterol gallstone disease. *Med Interne* 1983 Jul-Sep; 21 (3): 175-9.
6. Watanabe F, Hanai H, Kaneko E. Increased acylCoA-cholesterol ester acyltransferase activity in gallbladder mucosa in patients with gallbladder cholesterolosis. *Am J Gastroenterol* 1998 Sep; 93 (9): 1518-23.
7. Mendez-Sanchez N, Tanimoto MA, Cobos E, et al. Cholesterolosis is not associated with high cholesterol levels in patients with and without gallstone disease. *J Clin Gastroenterol* 1997 Oct; 25 (3): 518-21.
8. Braghetto I, Antezana C, Hurtado C, Csendes A. Triglyceride and cholesterol content in bile, blood and gallbladder wall. *Am J surg*. 1988 Jul; 156 (1): 26-8.
9. Ross PE, Butt AN, Gallacher C. Cholesterol absorbtion by the gallbladder. *J Clin Pathol* 1990 Jul; 43 (7): 572-5.
10. Nevalainen T, Laitio M. Ultrastructure of gallbladder with cholesterolosis. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1972; 10 (3): 237-42.
11. Satoh H, Koga A. Fine structure of cholesterolosis in the human gallbladder and the mechanism of lipid accumulation. *Microsc Res Tech* 1987 Oct 1; 39 (1): 14-21.
12. Gilloteaux J, Hawkins WS, Gilloteaux LC, et al. Ultrastructural aspects of human cystic duct epithelium as a result of cholelithiasis and cholesterolosis. *Microsc Res Tech* 1997 Oct 1; 39 (1): 22-38.
13. Celoria GC, Rodriguez Otero JC, Proske SA, Valliengua C. Papillary hyperplasia and cholesterolosis of the gallbladder. *Medicina (B Aires)* 1994; 54 (1): 31-4.
14. Berk RN, van der Vegt JH, Lichtenstein JE. The hyperplastic cholecystones: cholesterolosis and adenomyomatosis. *Radiology* 1983 Mar; 146 (3): 593-601.
15. Franquet T, Bescos JM, Barberena J, Monter M. Acoustic artifacts and reverberation shadows in gallbladder sonograms: their cause and clinical implications. *Gastrointest Radiol* 1990 Summer; 15 (3): 223-8.
16. Paivansalo M, Myllyla V. Sonographic and cholecystographic diagnosis of cholesterolosis of the gallbladder. *Rontgenblatter* 1984 Oct; 37 (10): 357-8.
17. Kmiot WA, Perry EP, Donovan IA, et al. Cholesterolosis in patients with chronic acalculous biliary pain. *Br J Surg*, 1994 Jan; 81 (1): 112-5.
18. Jones DB, Soper NJ, Brewer JD, et al. Chronic acalculous cholecystitis: laparoscopic treatment. *Surg Laparosc Endosc*. 1996 Apr; 6 (2): 114-22.
19. Parrila Paricio P, Garia Olmo D, Pellicer Franco E, et al. Gallbladder cholesterolosis: an aetiological factor in acute pancreatitis of uncertain origin. *Br J Surg* 1990 Jul; 77 (7): 735-6.