



İZMİR KÂTİP ÇELEBİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kronik Viral Hepatitlerde Histopatolojik Değerlendirme (HBV, HCV)

Prof Dr Fatma Hüsniye Dilek

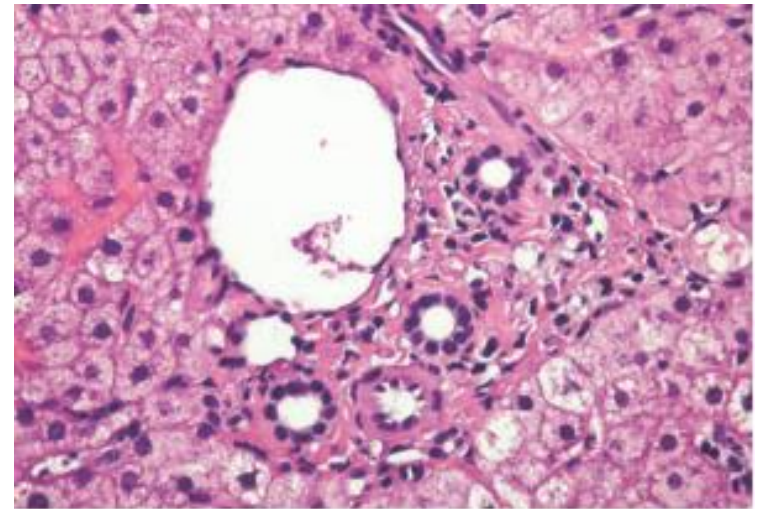
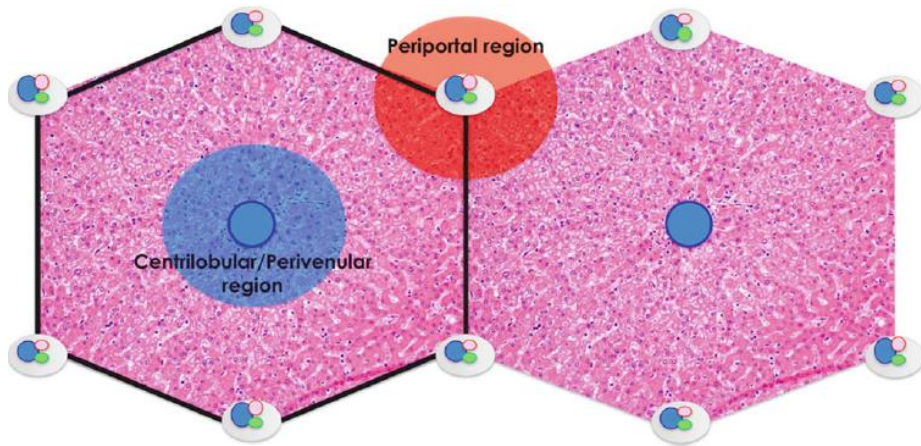
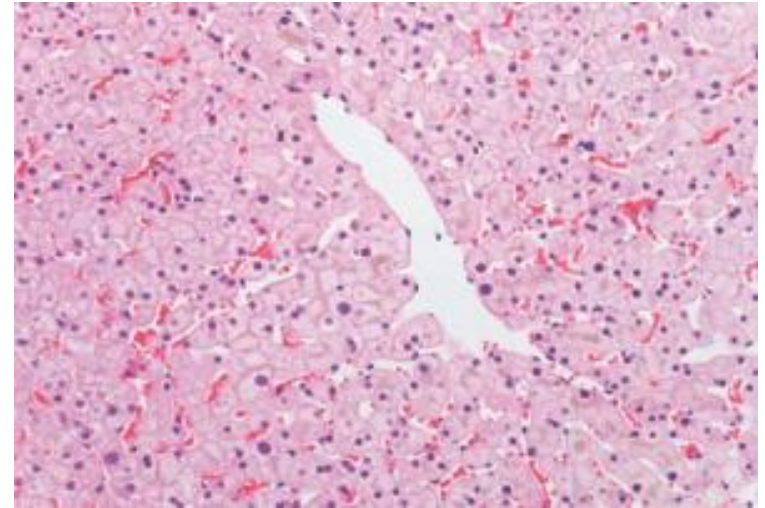
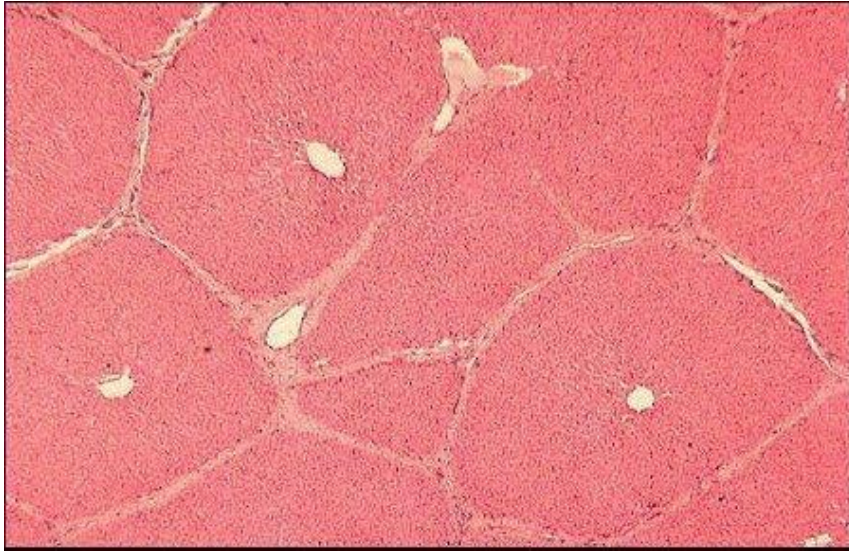
Tıbbi Patoloji

13 Ekim 2017

Karaciğer iğne biyopsilerinde histopatolojik değerlendirme

- Genel özellikler
- Hepatit inflamatuvar aktivite ve fibrozis değerlendirilmesi, derecelendirme
(Modifiye HAI, Ishak ve ark)
- HBV
- HCV

Karaciğer histomorfolojisi



Biyopsi yeterliliđi

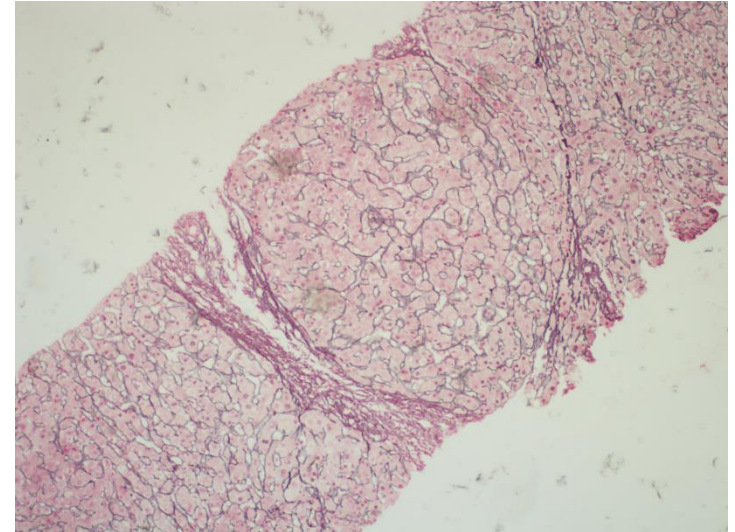
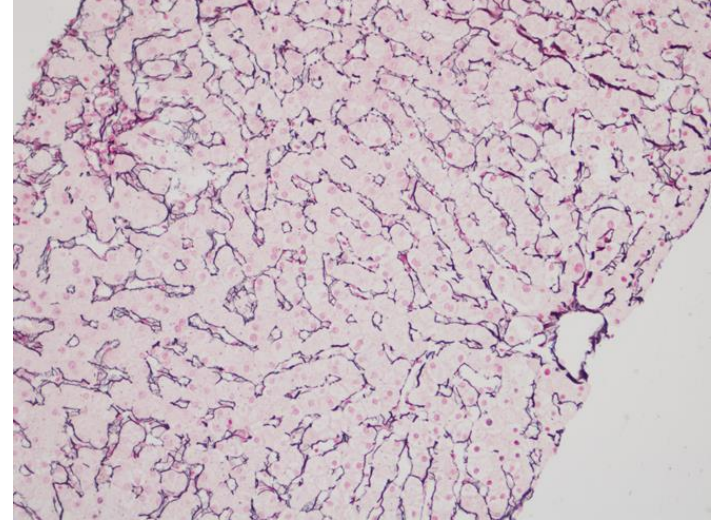
- Küçük random alınmış bir örnek diffüz karaciğer hastalığını yeterince örneklebilir mi?
- Örneğin boyutu histolojik değerlendirmenin doğruluğunu etkileyebilir mi?

Biyopsi yeterliliđi

- Küçük bir iğne biyopsi koru karaciğerin 1/50 000 e karşılık gelir ve hastalığın durumu ile ilgili bilgi verebilir.
- Genel olarak 1-1.5 cm uzunluđunda 4-6 portal trakt iđer biyopsiler yeterli kabul edilmektedir.
- Nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis derecelendirilmesi:
 - * 2 cm, 11-15 adet portal alan iđer dokular yeterli kabul edilmektedir.
- Bundan küçük ve az olanlarda hastalık derecesi tam ve doğru değerlendirilmesinde anlamlı yanlışlıklar olabilir.
- Subkapsuler alan (kapsülün 0.5 cm derinliğe kadar) değerlendirme dışı bırakılmalıdır.
 - * Stroma artmıř, septum oluřturmuř ve belki nodularite gelişmiş olabilmektedir.

Karaciğer iğne biyopsisi değerlendirilmesi

- Biyopsi alındığında beklemeden yeterli miktarda fiksatif içine konmalıdır.
* % 10 tamponlu formalin
- 2 veya 3 farklı seviyede HE boya
- Retikülin boyası: hepatosit kordonları, retikülin ağı ve nodüler yapıyı
- Konnektif doku boyaları
- Birikimler için özel boyamalar



Kronik viral hepatit

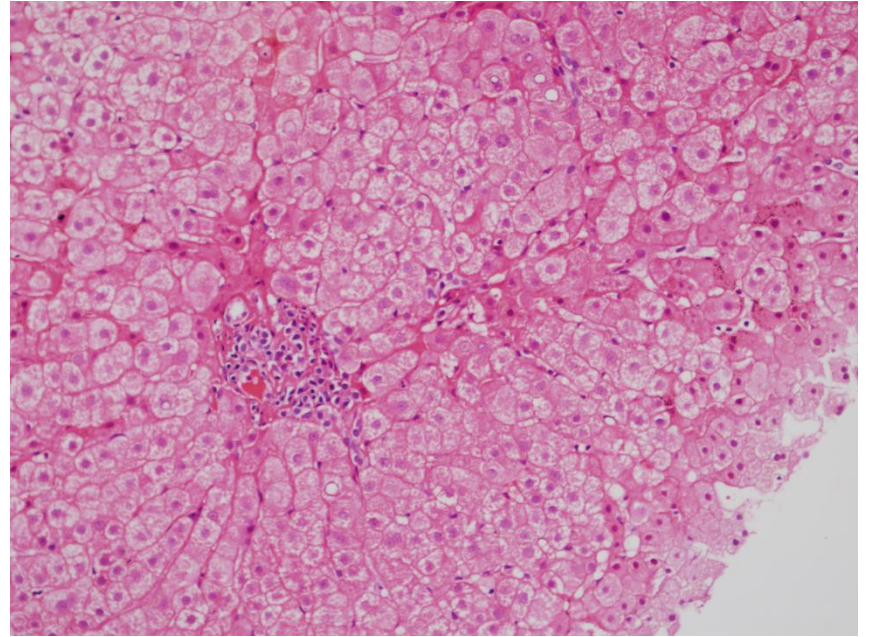
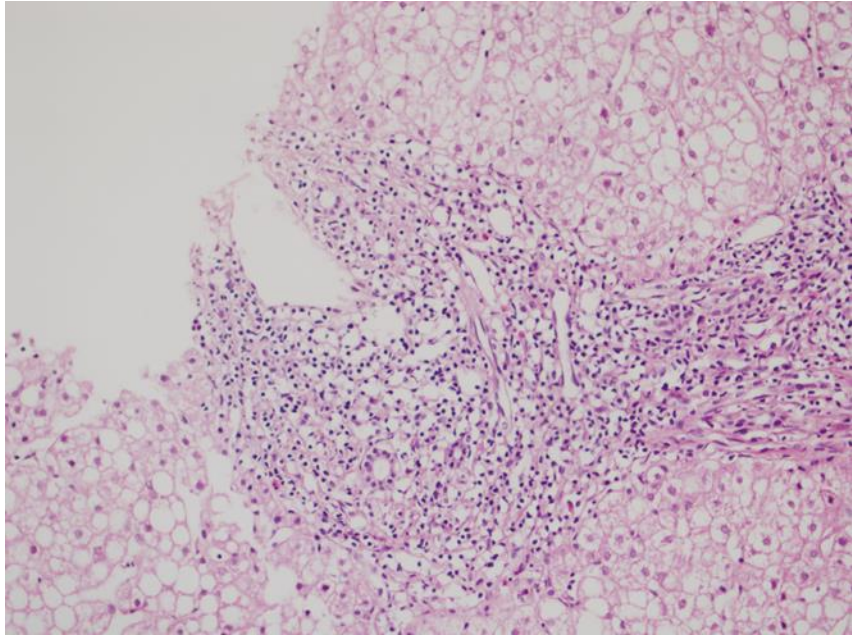
- Hepatotropik viral enfeksiyonunun kalıcılığıyla birlikte olan kronik inflamasyonla ilişkili hepatosit hasarı ve ilerleyici fibrozisle karakterlidir.
- Spesifik neden ne olursa olsun
Portal inflamasyon,
İnterfeys (periportal) hepatit,
Parankimal inflamasyon ve nekroz
Çok zaman fibrozis

Portal inflamasyon

- Portal traktta mononukleer iltihap hücreleri olmasıdır.
 - * Portal alanların hepsi veya bir kısmında görülebilir.
- Portal trakt normal boyutunda veya iltihap hücreleri nedeniyle genişlemiş olabilir.
- Portal inflamasyon şiddeti değişkendir.
 - * Hafiften, belirgin/şiddetliye, fokal-yama tarzından diffüz/yaygına kadar
- İnfiltrasyon esas olarak lenfositlerden ve birazda plazma hücrelerinden oluşur.
 - * Baskın olarak CD4+helper

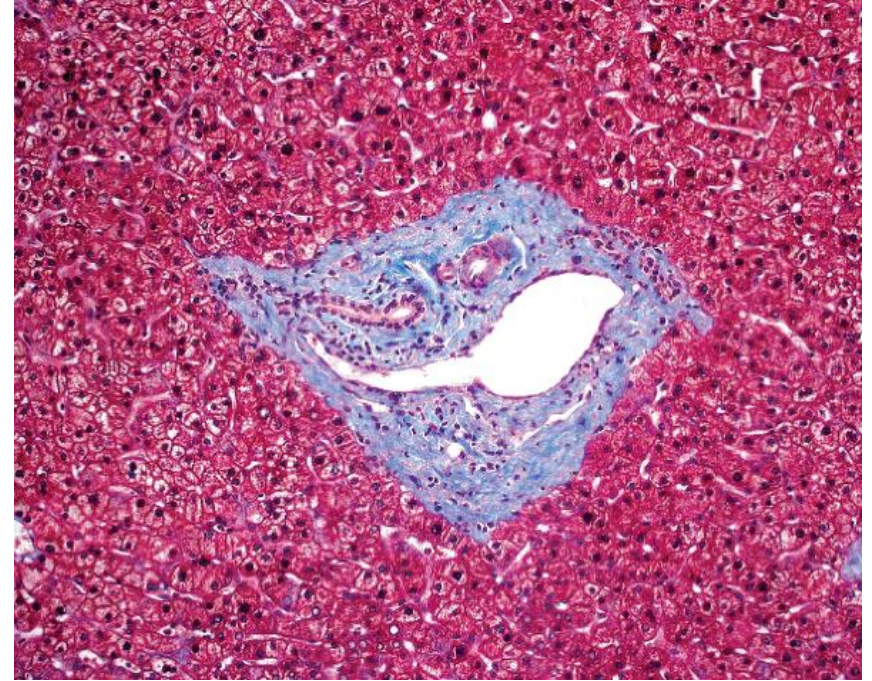
Portal inflamasyon

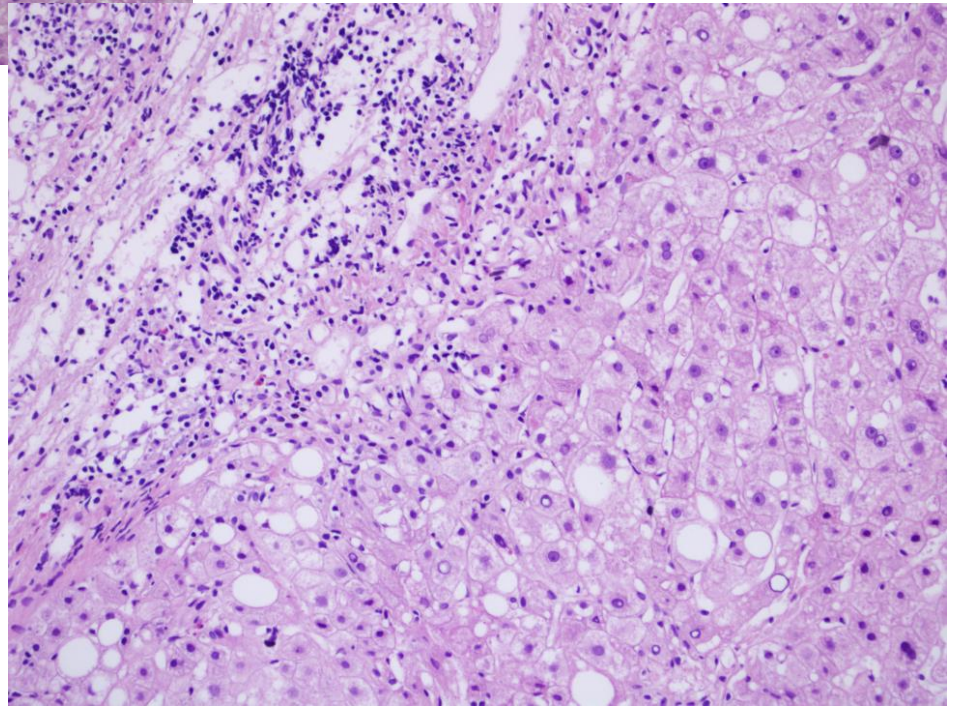
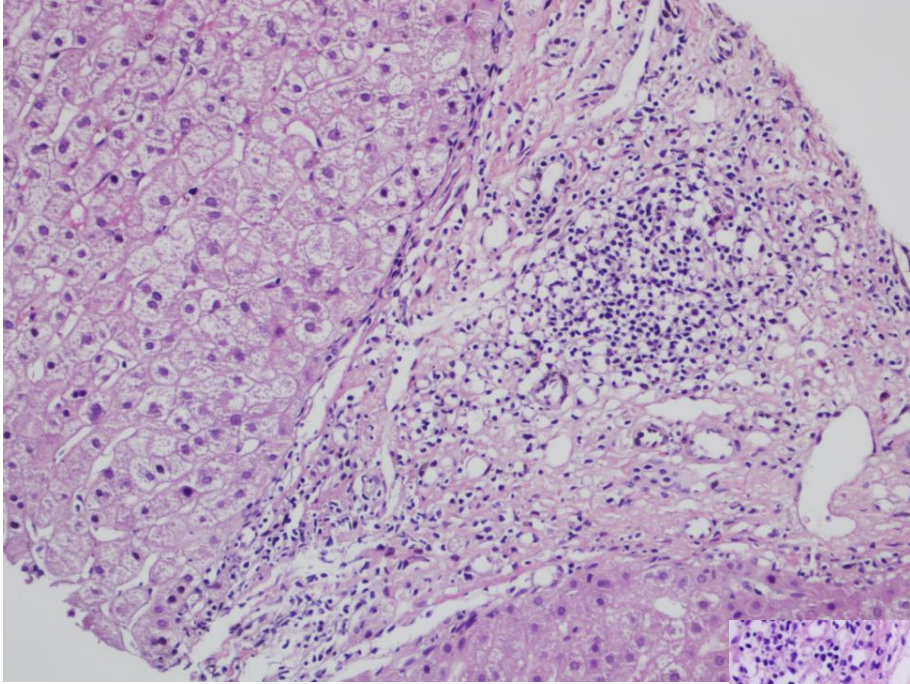
- Dağınık nötrofil, makrofaj ve eozinofiller bazen bulunabilir .
 - * Daima minör komponent
- Bazen germinal merkezi de olan lenfoid folliküler görülebilir.
- Safra yollarında inflamasyon, hasar olabilir.
- Özellikle portal vende olmak üzere kan damarlarında inflamasyon, trombozis görülebilir.



İnterfeys hepatit

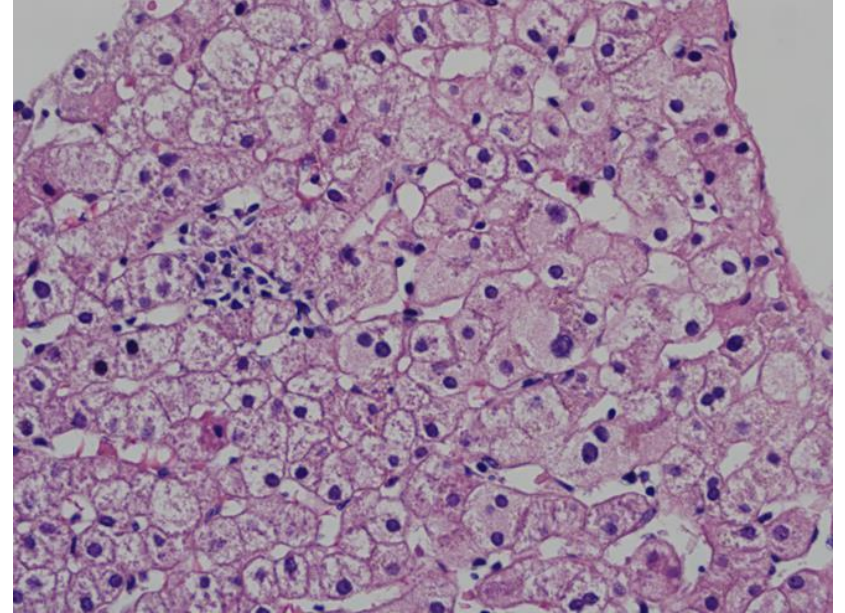
- Hepatik parankimin portal traktın mezenkimal stroması ile temasda olduğu alan stromal-parenkimal interfeys (limining plate) olarak tanımlanır.
- Burada hepatosit apopitozu ve inflamasyon da interfeys hepatit (piecemeal necrosis) olarak tanımlanır.
- Kronik viral hepatitin en önemli bulgusudur.
 - * Bazen fokal olabilir yada bulunmayabilir.
- Baskın olarak mononukleer hücreler bulunur. CD8+ supresör/sitotoksik T hücreleri çoğunluktadır.





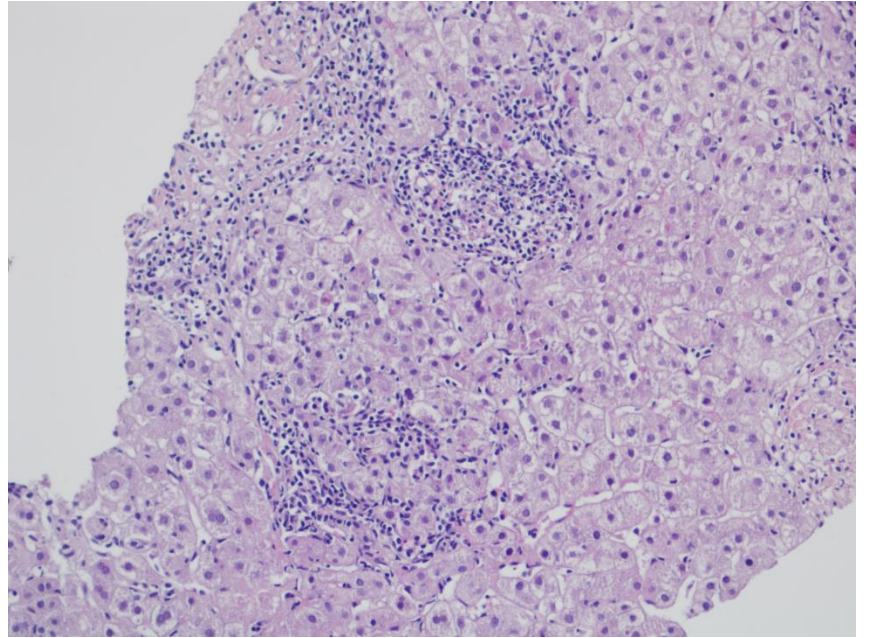
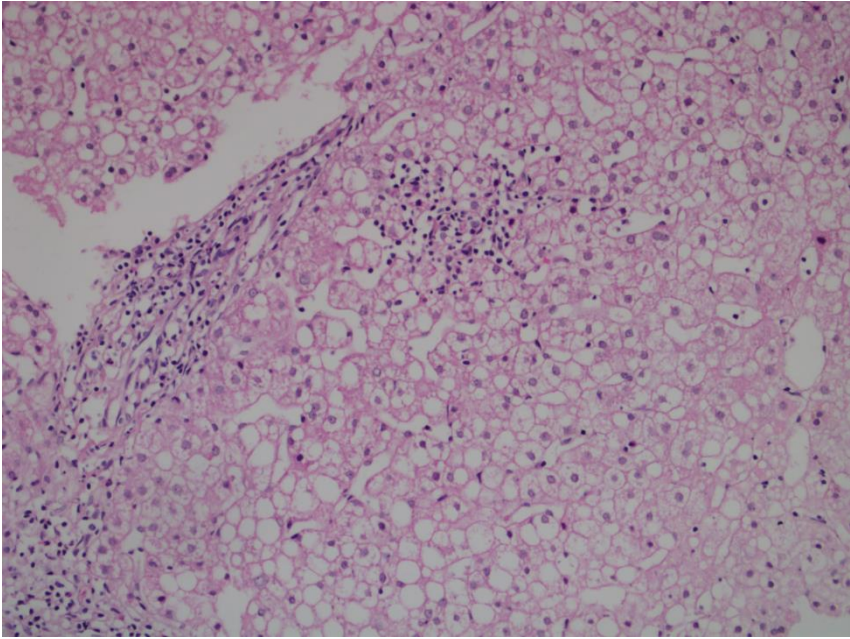
Lobüler inflamasyon

- Karaciğer lobülü içinde görülen hepatosit nekrozları ve inflamasyonu tanımlar.
-
- Lobüler hepatit veya 'spotty necrosis' olarak adlandırılır.
- İltihap hücrelerinin özellikleri interfeys hepatite benzer.
- Mononükleer iltihap hücreleri zedelenmiş veya ölen hepatosit çevresinde toplanmaya meyillidir.
- Şiddeti ve dağılımı değişkendir.
- Bazen asidofilik cisimcik yada PAS+ makrofaj topluluğu olarak görülebilir.



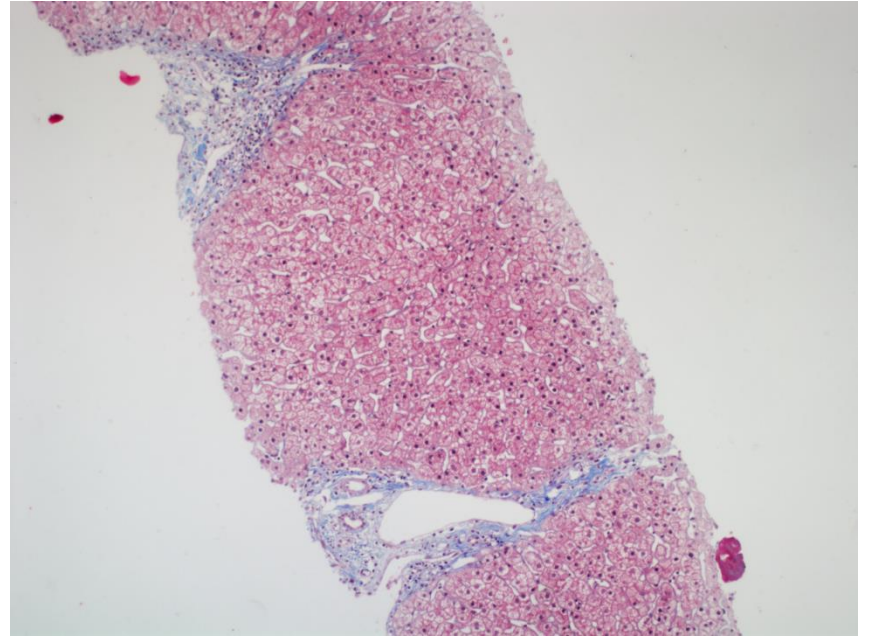
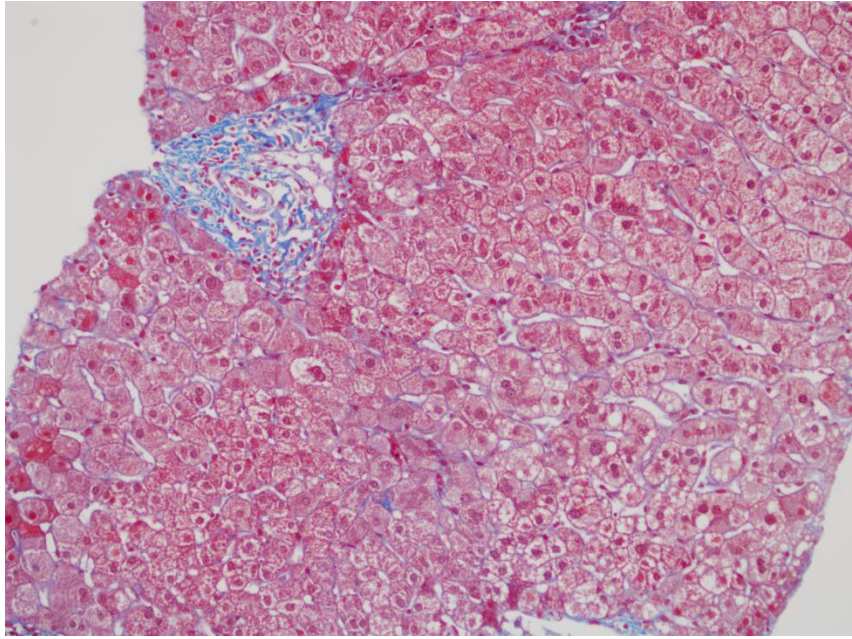
Lobüler inflamasyon

- Eğer büyük alanlar tutulmuşsa 'confluent necrosis' olarak adlandırılır.
- Tipik olarak santral ven civarında bulunur.
- Şiddetli olursa portal alanlara uzanarak 'bridging necrosis' adını alır.
- Köprüleşen nekrozun kronik hepatitlerde görülmesi ek viral enfeksiyon, akut alevlenme yada ek patoloji varlığını düşündürür.
- Şiddetli olgularda hepatosit lerde şişme ve zon 3 kolestaz eşlik edebilir.



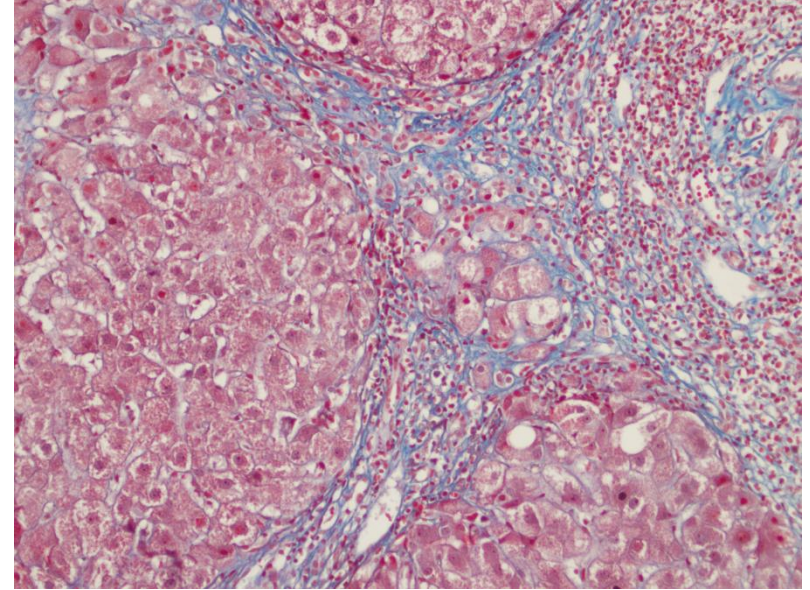
Fibrozis ve rejenerasyon

- Fibröz septalar genellikle iltihap hücreleri içerir ve interfeys hepatitle ilişkilidir.
- Fibröz septaların oluşumuyla paralel hepatositlerde rejenerasyon gelişir.
 - * Karaciğer hücre pleytlerinin 2-3 hücre içerecek şekilde genişlemesi rejenerasyon göstergesidir.
- Siroz evresinde rejenerasyon belirgin olarak azalırken, stromal-parankimal yüzde proliferatif duktular reaksiyon artar.



Fibrozis ve rejenerasyon

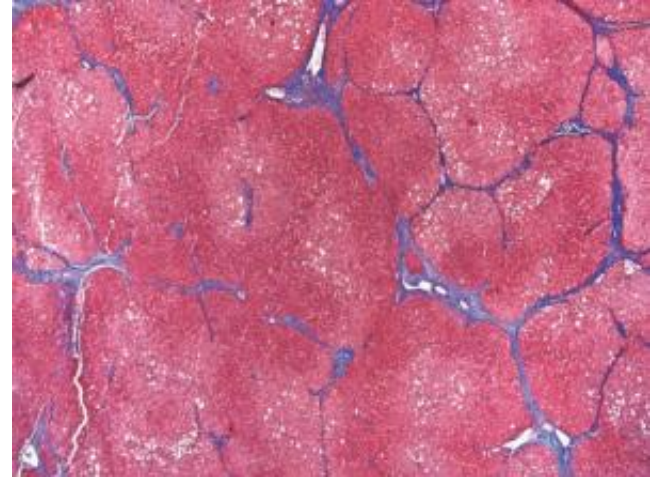
- Kronik hepatitli hastaların çoğunda fibröz skar dokusu görülür.
- Artan fibröz doku portal alanı genişletir ve periportal uzanım gösterir.
- Portal alanlar fibröz septalarla birbirine bağlanır.
- Fibrozisin ilerlemesi porto-portal porto-santral fibröz doku oluşumu/köprüler oluşturur.
- Fibröz köprülerle mikro yada makro nodüller (siroz) gelişir.



İNFLAMASYON VE FİBROZİSİN ŞİDDETİ (DERECELENDİRME)

Kronik viral hepatit, skorlama

- İnflamasyonun, hasarın oranı, şiddeti ve dağılımı
 - * Viral enfeksiyon tipine
 - * Hastadan hastaya değişebilir
 - * Aynı hastada, aynı enfeksiyon etkeninde zamanla değişim gösterebilir.
- Geçmişte kronik hepatit
 - Kronik aktif hepatit veya kronik persistan hepatit olarak tanımlanmaktaydı.
- İlk skorlama sistemi Knodell ve ark (1981) tarafından yapıldı,
 - Ishak ve ark tarafından modifiye edildi(1995),
 - Batts ve Ludwing,
 - METAVIR grup



Kronik hepatitte skorlama

(semikantitatif skorlama)

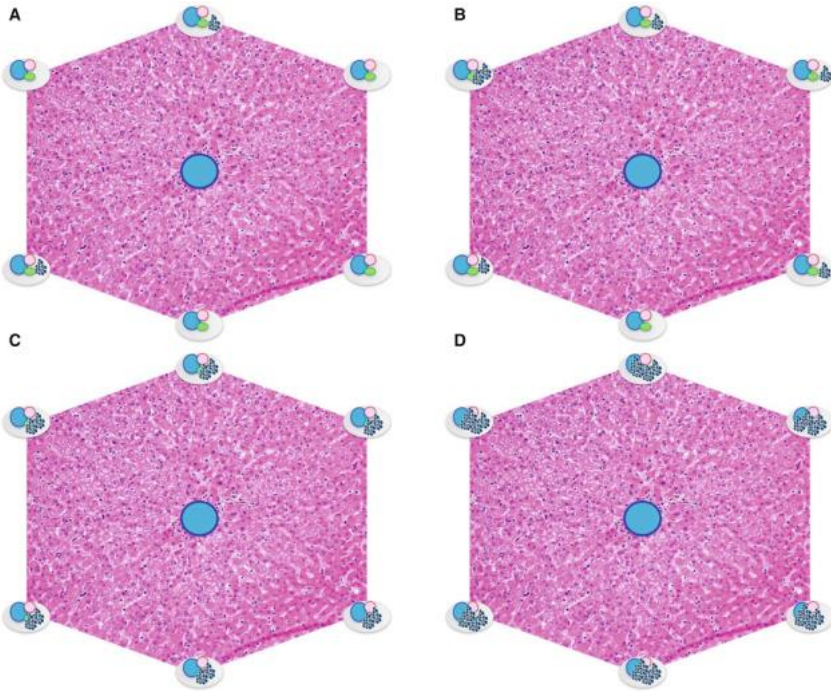
- Skorlama sistemlerinde hepatosit hasarı ve inflamasyon aktivite olarak belirtilir ve decelendirilir.
- Bađ dokusu artışı fibrozis olarak evrelendirilir.
- İshak ve ark modifiye hepatit aktivite indeksinde Knodell farklı olarak fibrozis ve nekroinflamatuvar derecelendirmenin ayrı yapılıır.

Nekroinflamatuur derece

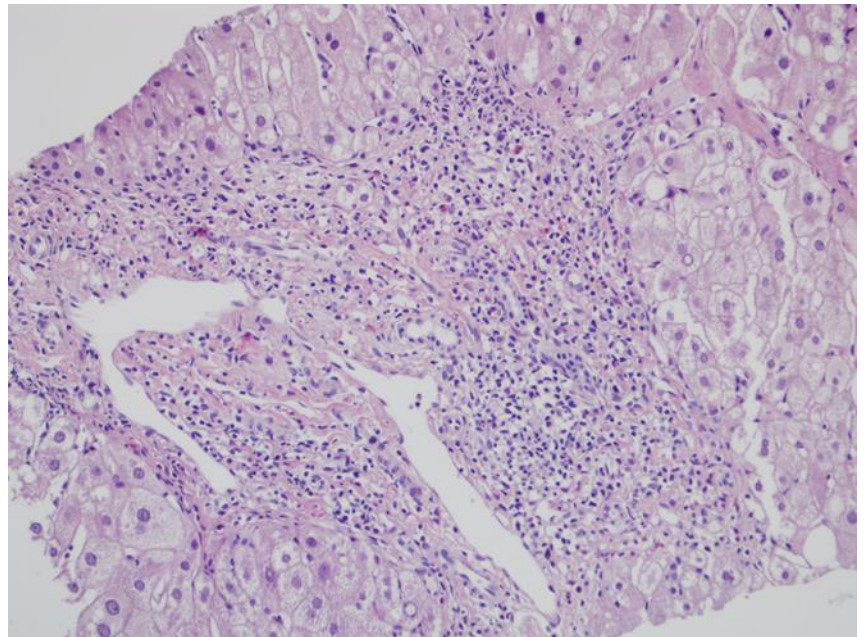
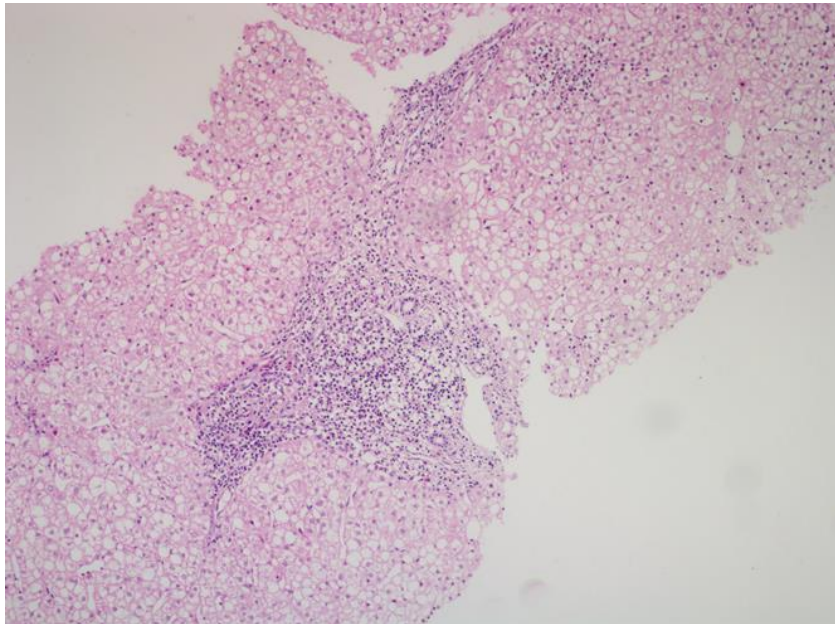
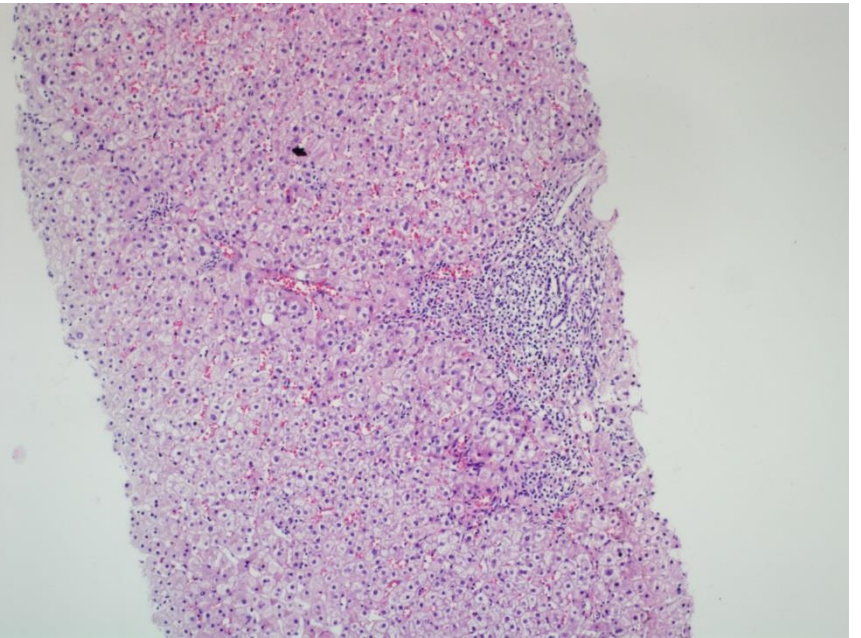
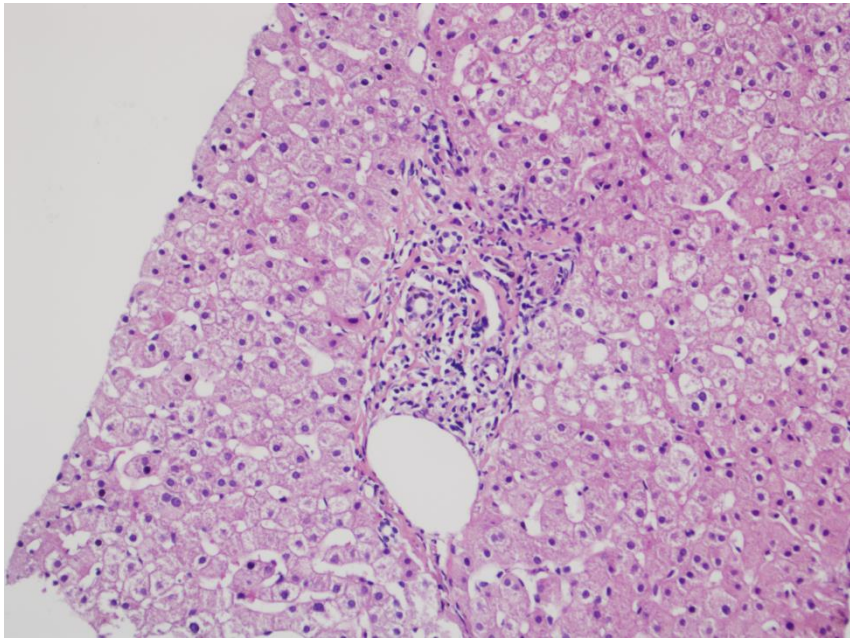
A. Periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal necrosis)	
Absent	0
Mild (focal, few portal areas)	1
Mild/moderate (focal, most portal areas)	2
Moderate (continuous around ~50% of tracts or septa)	3
Severe (continuous around ~50% of tracts or septa)	4
B. Confluent necrosis	
Absent	0
Focal confluent necrosis	1
Zone 3 necrosis in some areas	2
Zone 3 necrosis in most areas	3
Zone 3 necrosis + occasional portal-central (P-C) bridging	4
Zone 3 necrosis + multiple P-C bridging	5
Panacinar or multiacinar necrosis	6
C. Focal (spotty) lytic necrosis, apoptosis and focal inflammation^a	
Absent	0
1 focus or less per 10x objective	1
2 to 4 foci per 10x objective	2
5 to 10 foci per 10x objective	3
More than 10 foci per 10x objective	4
D. Portal inflammation	
None	0
Mild, some or all portal areas	1
Moderate, some or all portal areas	2
Moderate/marked, all portal areas	3
Marked, all portal areas	4
<p>Note: other features such as bile duct damage should be noted but not scored. ^aDoes not include diffuse sinusoidal infiltration by inflammatory cells. After Ishak et al.¹⁴²</p>	

Architectural changes, fibrosis and cirrhosis	Score
No fibrosis	0
Fibrous expansion of some portal areas, with or without short fibrous septa	1
Fibrous expansion of most portal areas, with or without short fibrous septa	2
Fibrous expansion of most portal areas with occasional portal to portal (P-P) bridging	3
Fibrous expansion of portal areas with marked bridging (portal to portal (P-P) as well as portal to central (P-C))	4
Marked bridging (P-P and/or P-C) with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	5
Cirrhosis, probable or definite	6

MHAI (Ishak skor)

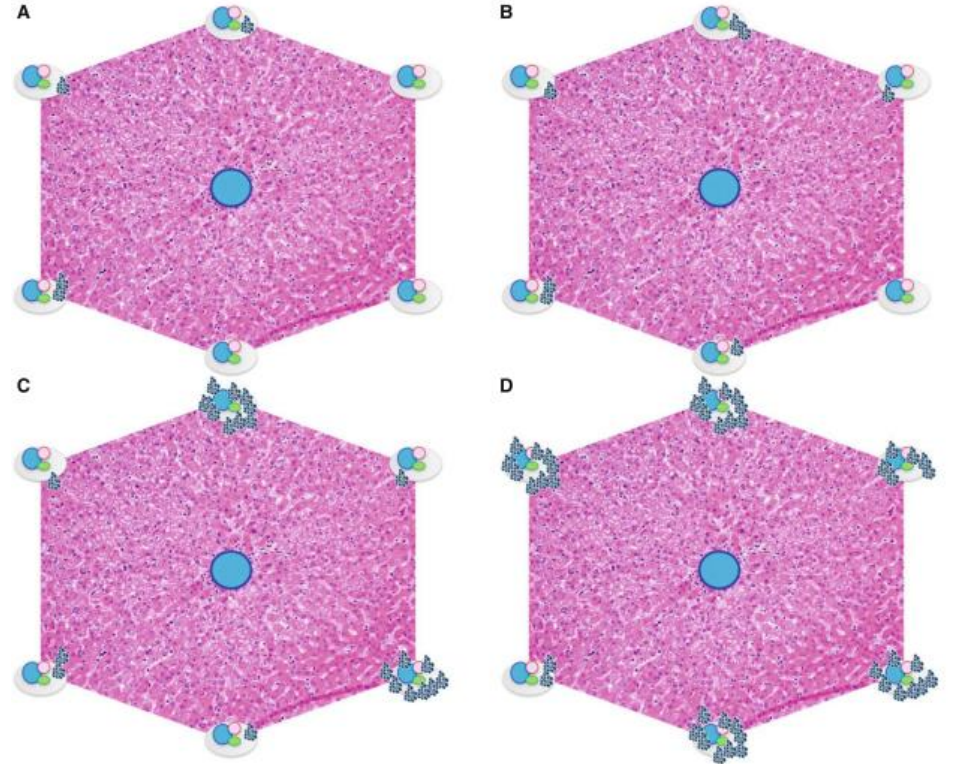


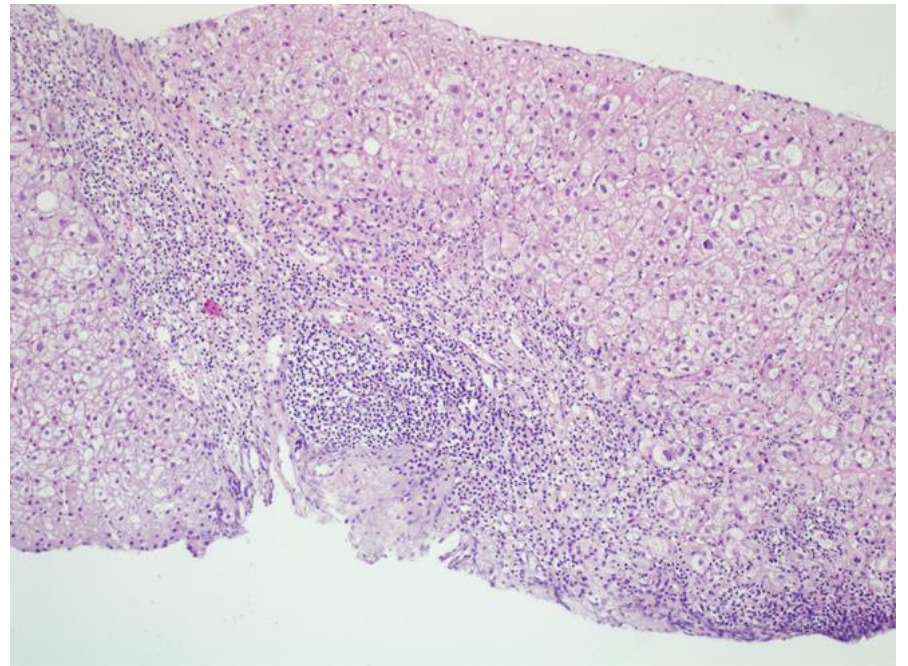
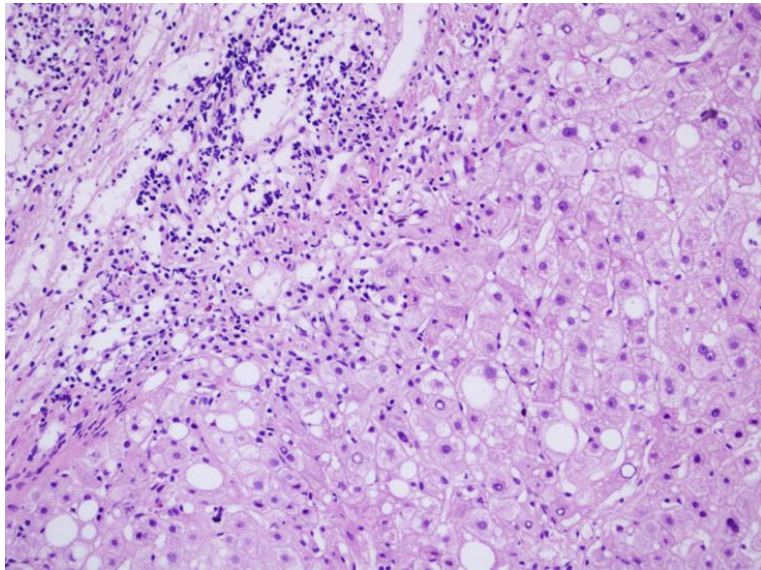
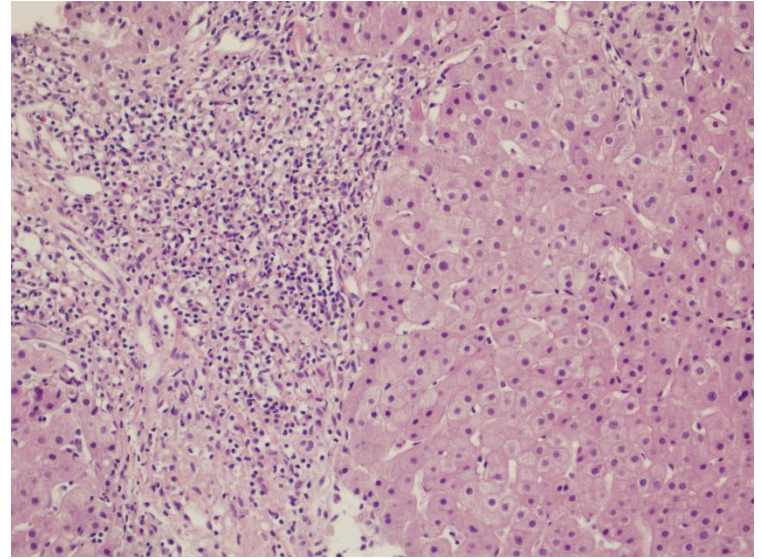
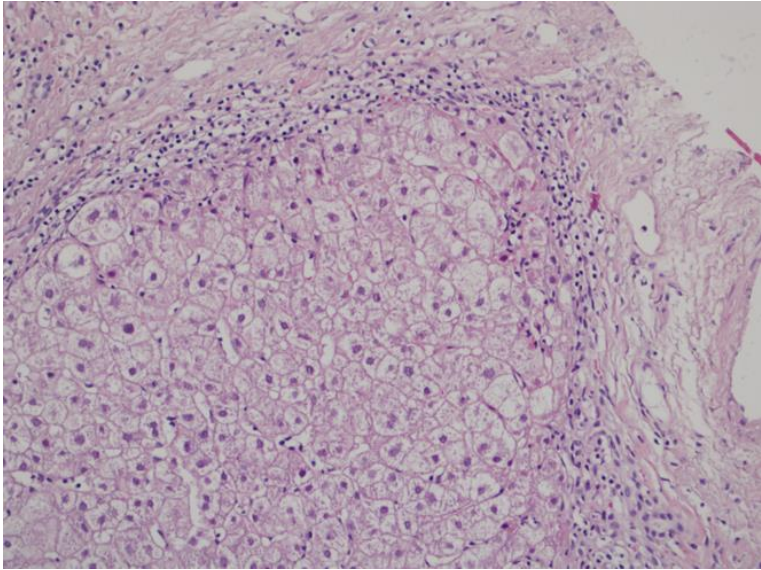
Portal inflamasyon	skor
Hafif (bazı yada, bütün portal alanlarda)	1
Orta (bazı yada, bütün portal alanlarda)	2
Orta /belirgin (bütün portal alanlarda)	3
Belirgin (bütün portal alanlarda)	4



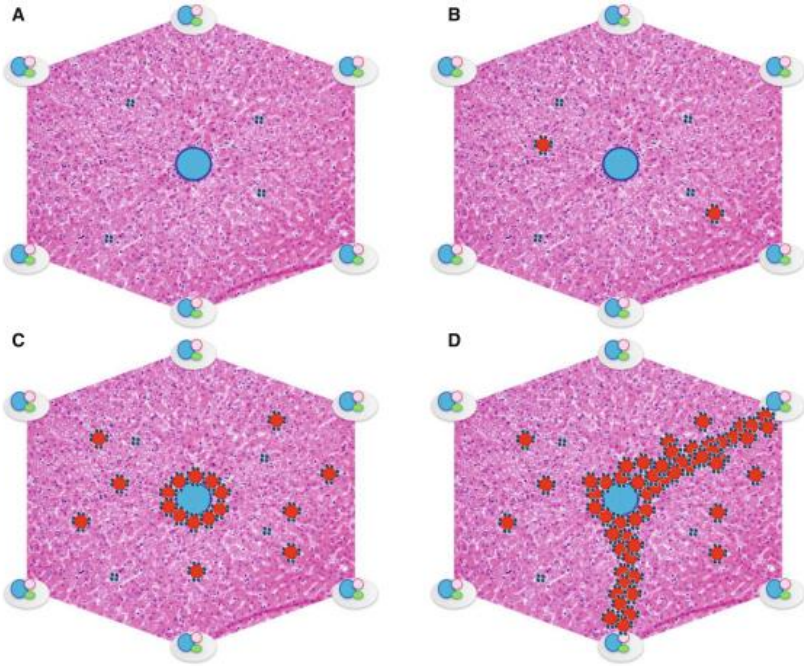
MHAI (Ishak skor)

İnterfes hepatit	skor
Hafif (fokal, birkaç alanda)	1
Hafif/orta (fokal portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ve septaların % 50 sinden azında devamlı)	3
Şiddetli (trakt ve septaların % 50 sinden fazlasında devamlı)	4

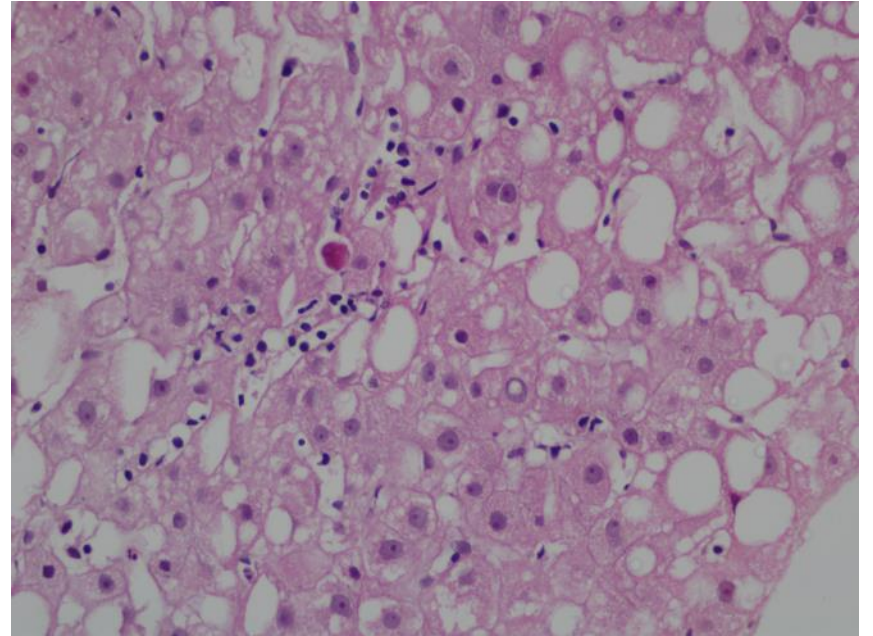
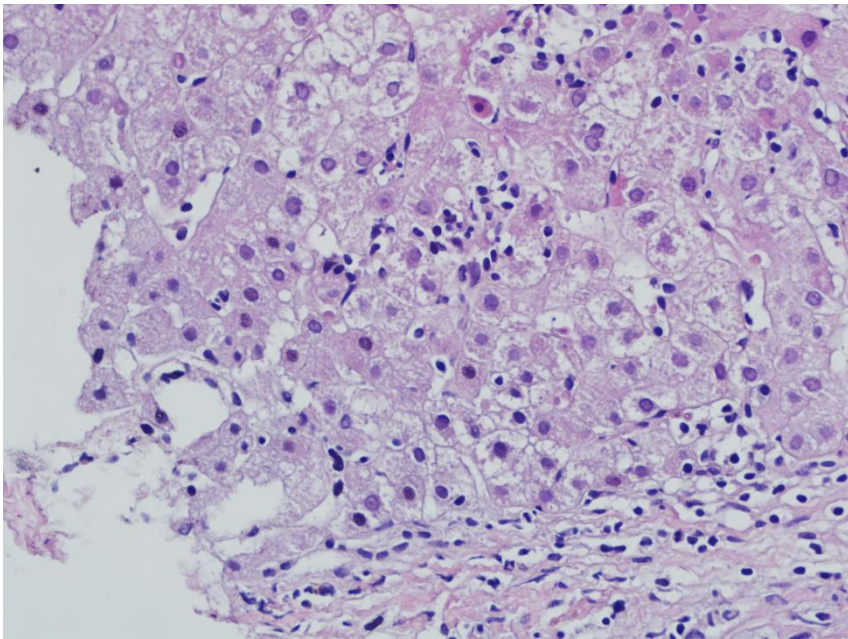
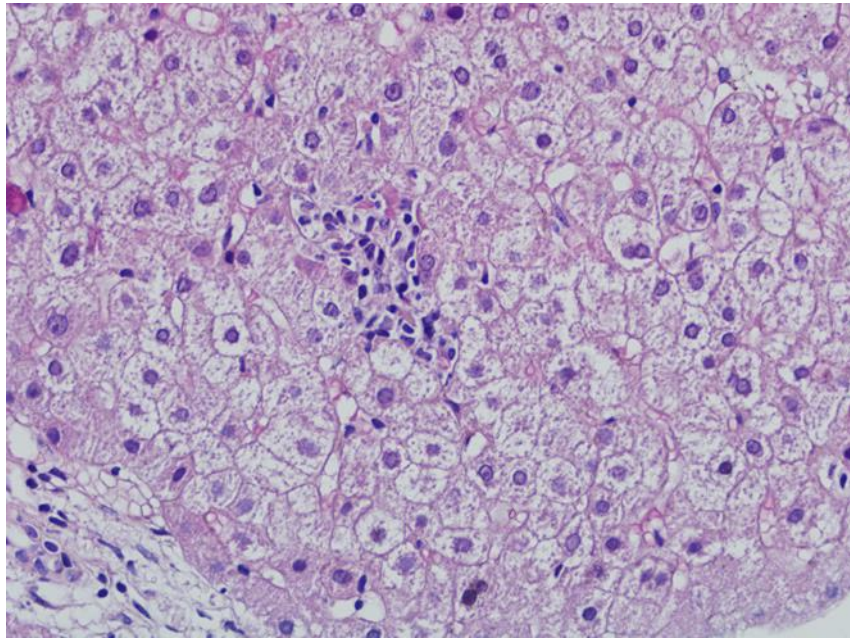


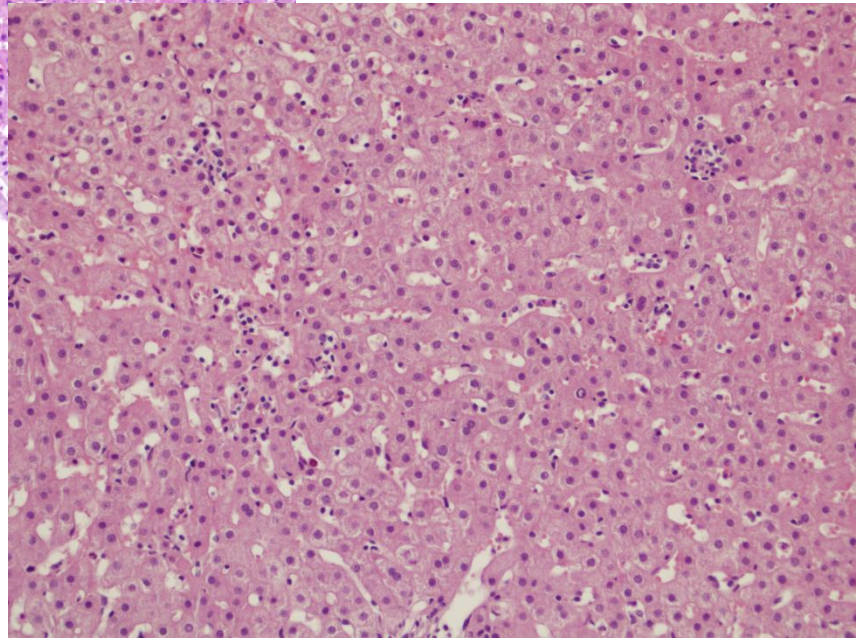
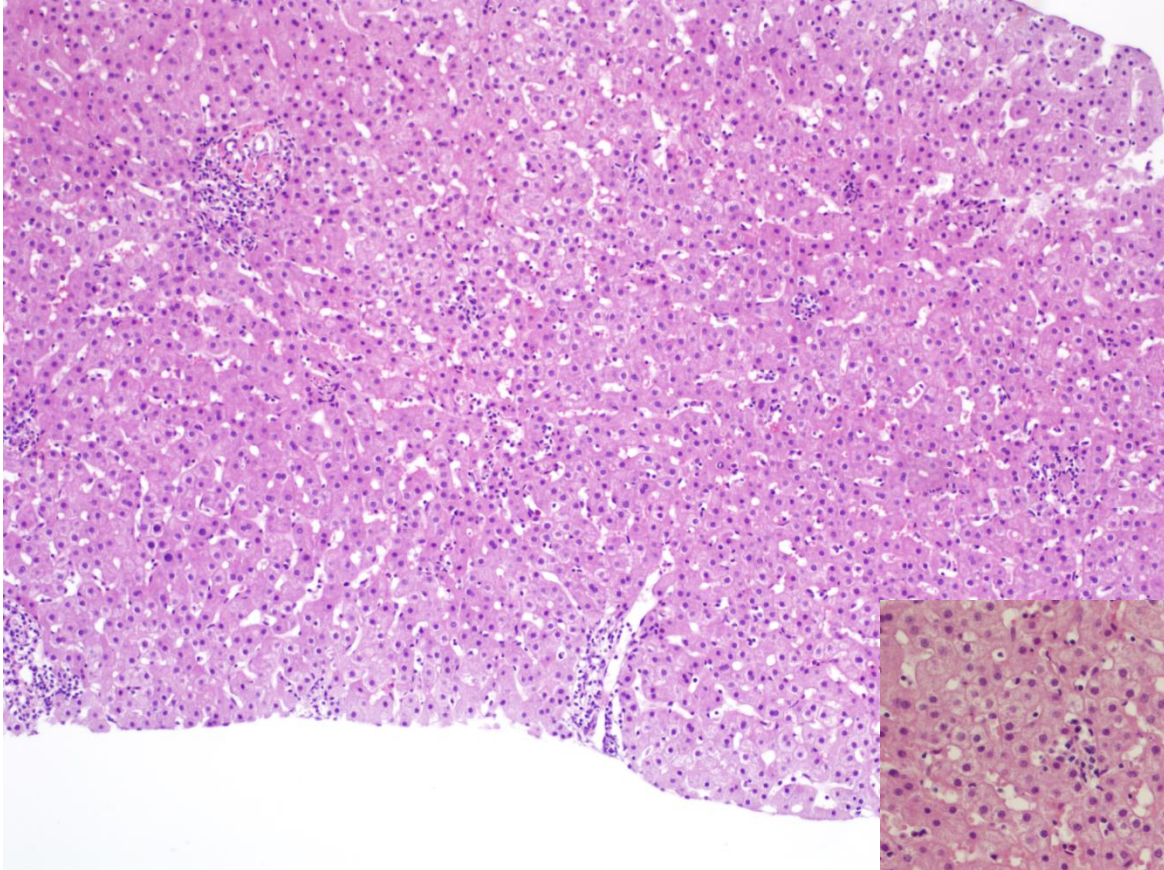


MHAI (Ishak skor)



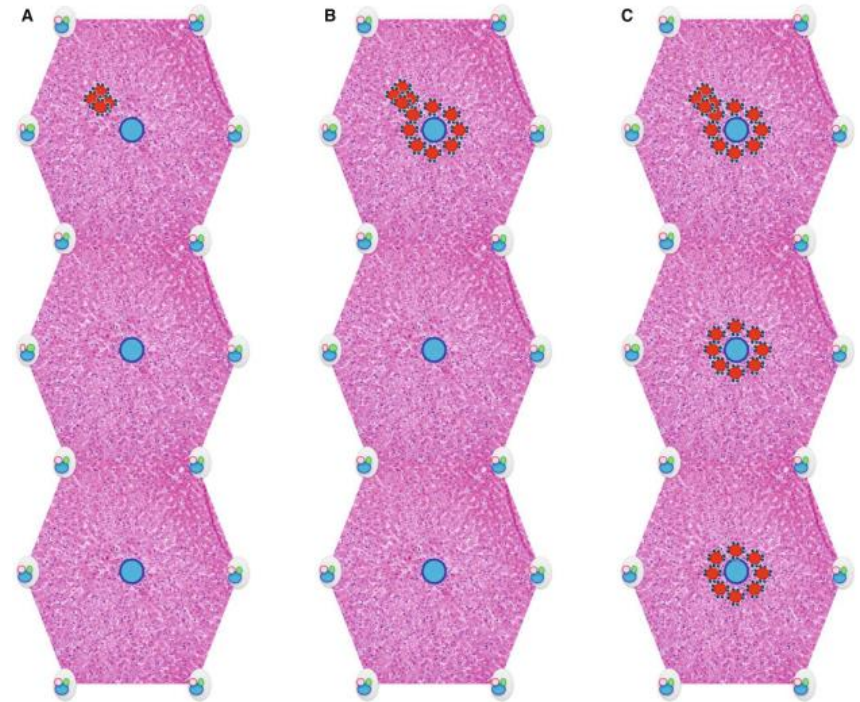
Fokal(spotty) litik nekroz, apopitoz ve fokal inflamasyon	skor
yok	0
10'luk büyütmede 1 yada daha az odak	1
10'luk büyütmede 2-4 odak	2
10'luk büyütmede 5-10 odak	3
10'luk büyütmede 10 dan fazla odak	4

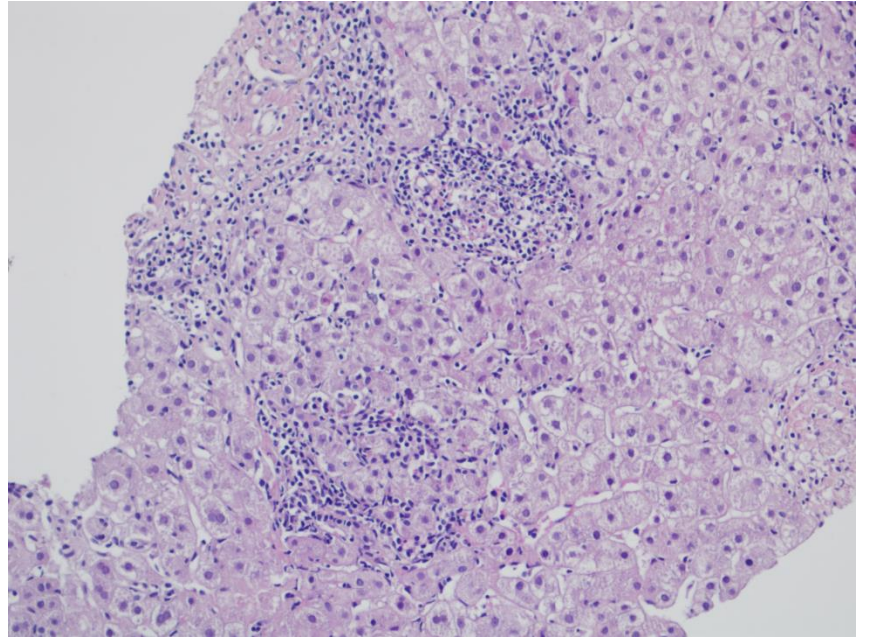
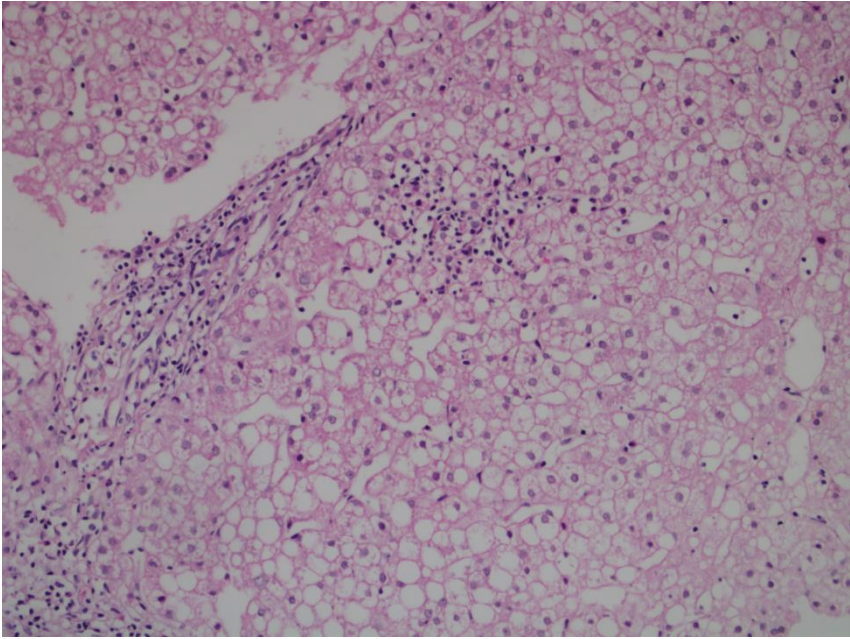




MHAI (Ishak skor)

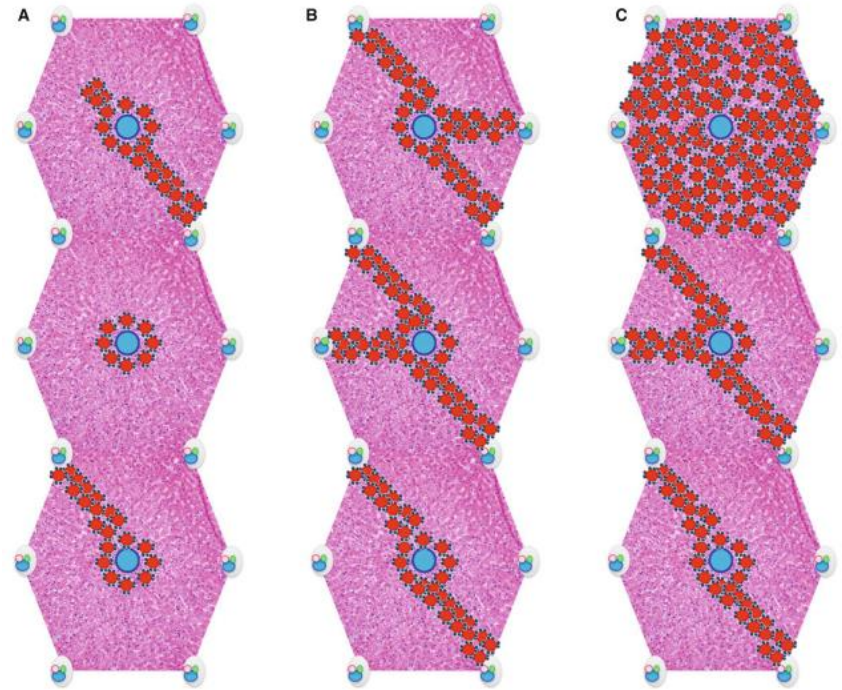
Konfluent nekroz	skor
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2
Bir çok alanda zon 3 nekroz	3

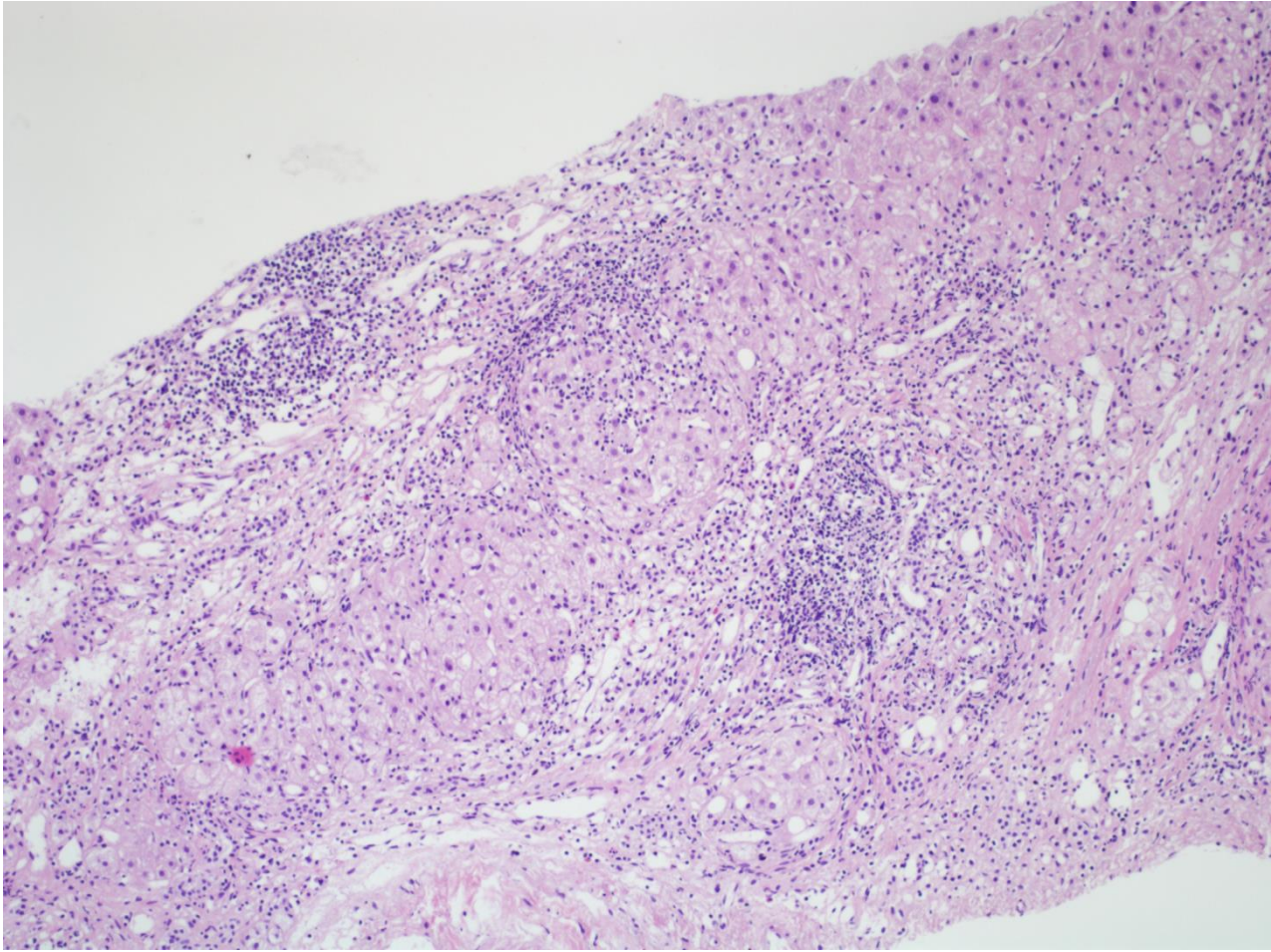




MHAI (Ishak skor)

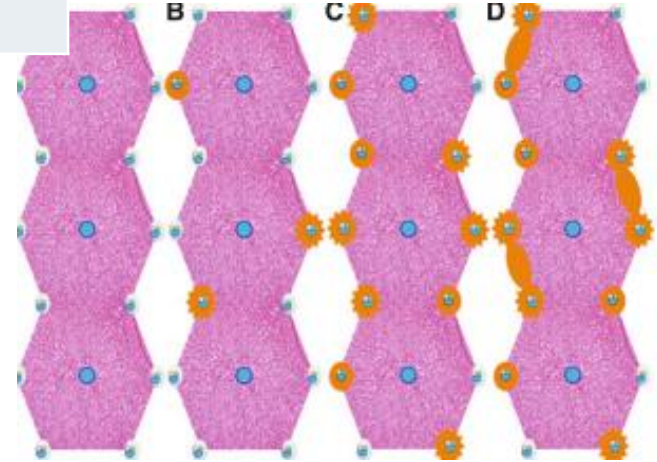
Konfluent nekroz	skor
Zon 3 nekroz ve bazı porto-santral köprüleşen nekroz	4
Zon 3 nekroz ve bir çok sayıda porto-santral köprüleşen nekroz	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6



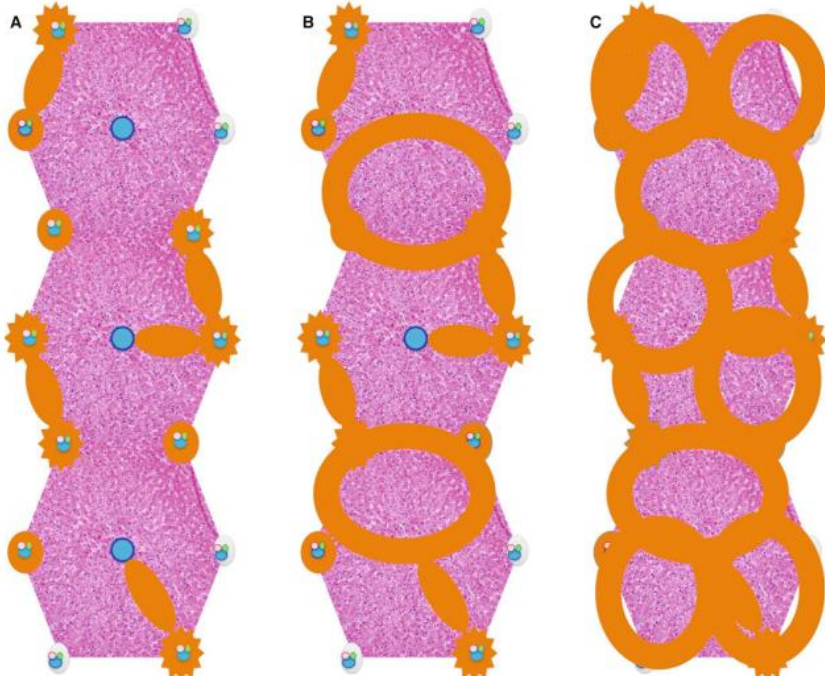


MHAI (Ishak skor)

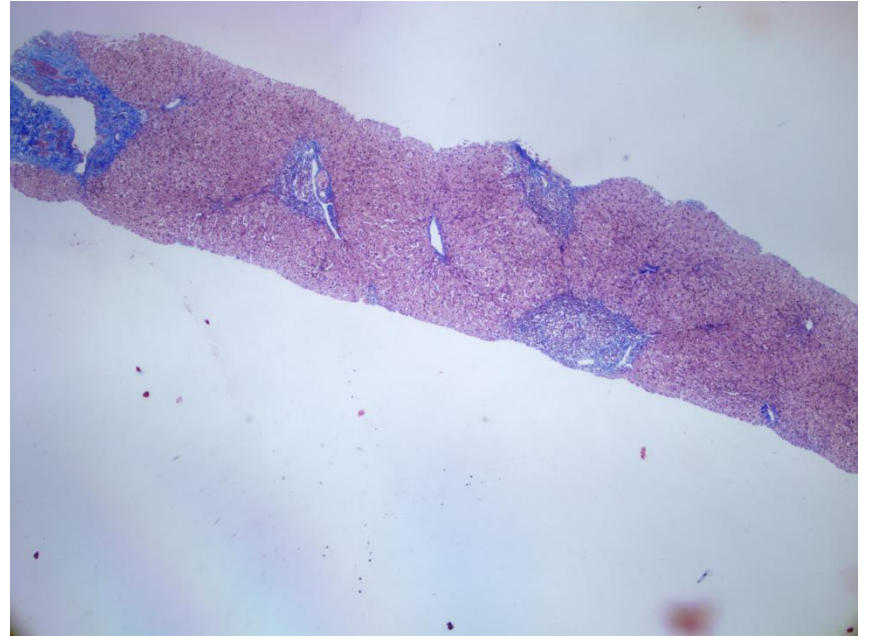
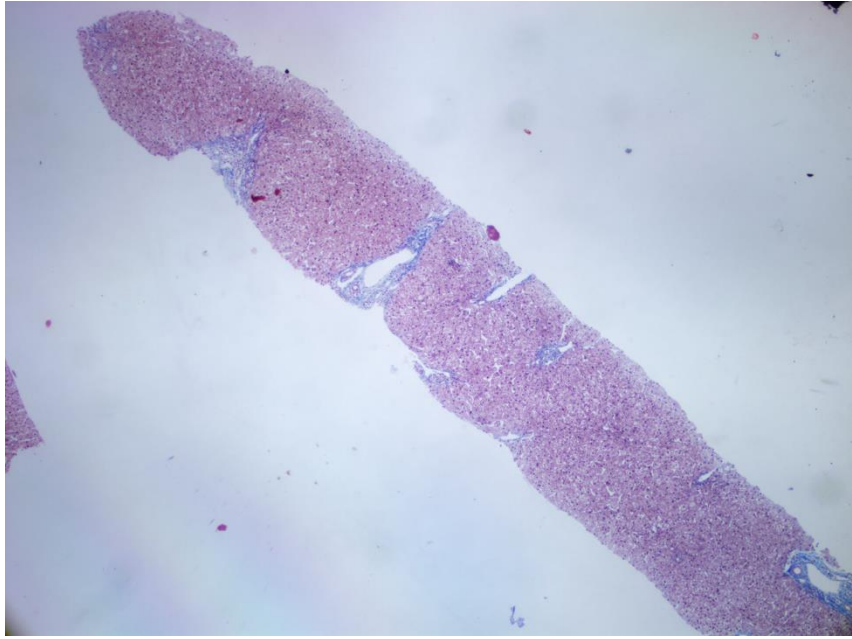
Fibrozis, Evre	skor
Normal	0
Kısa septalarla birlikte yada olmaksızın bazı portal alanda fibröz genişleme	1
Kısa septalarla birlikte yada olmaksızın çoğu portal alanda fibröz genişleme	2
Portal alanları çoğunda fibröz genişleme ve bazı porto-portal (p-p)köprüleşme	3

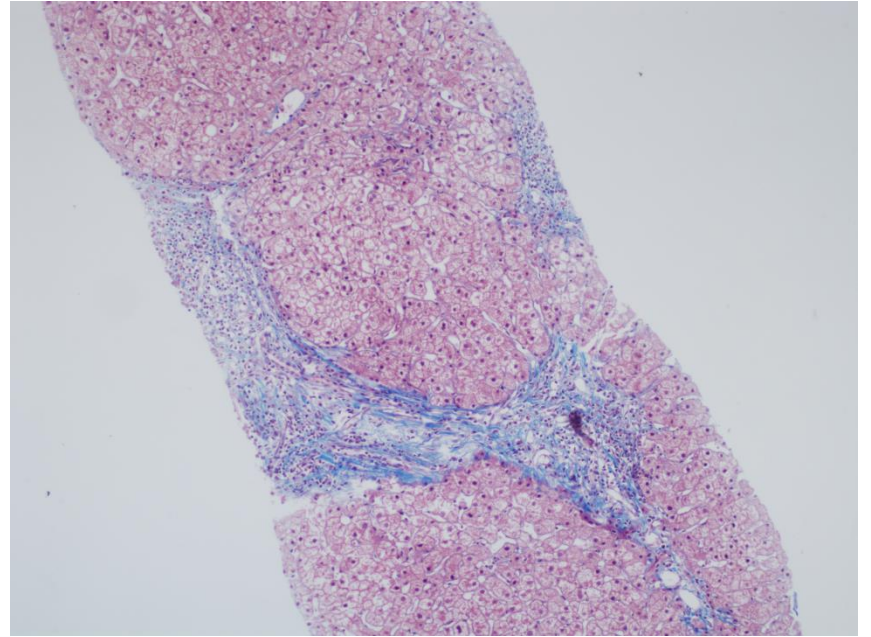
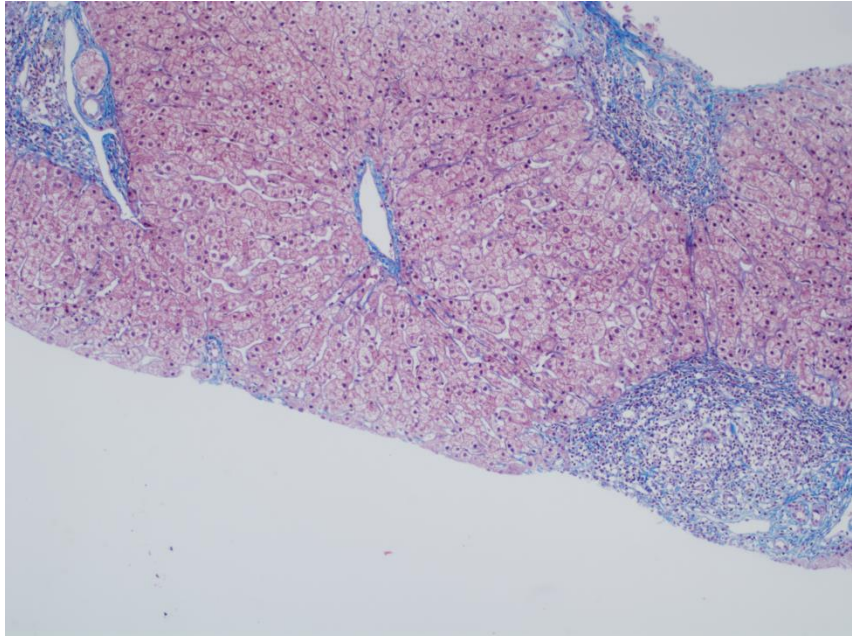


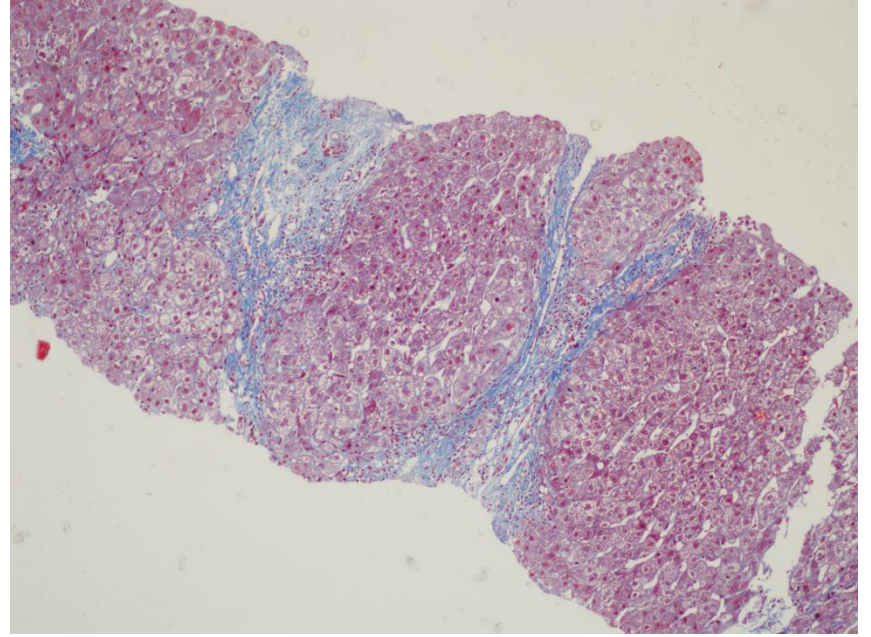
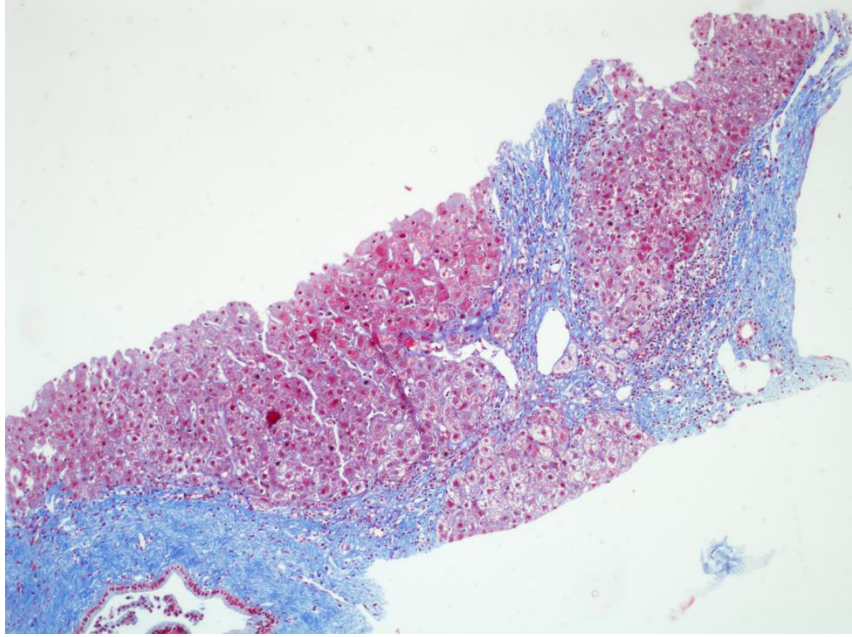
MHAI (Ishak skor)

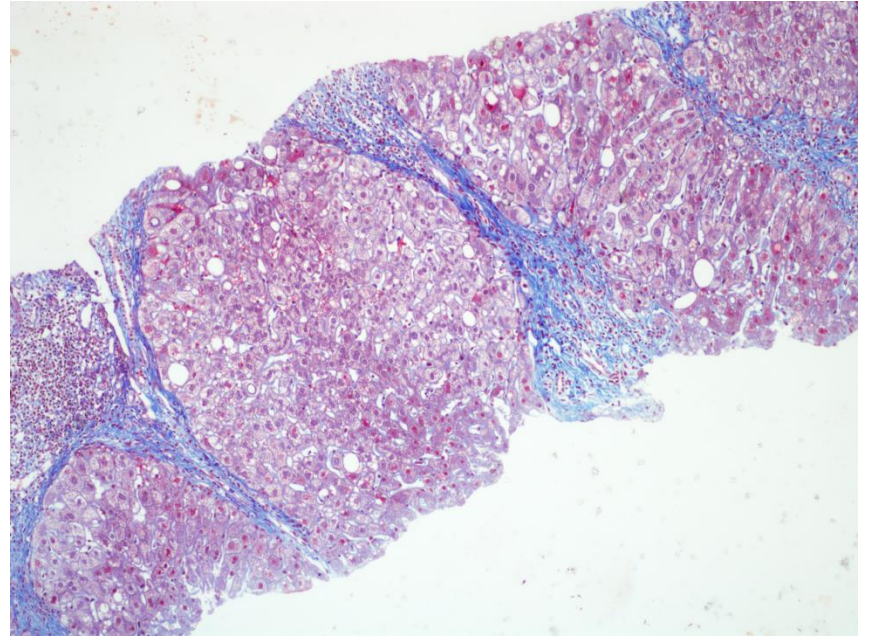
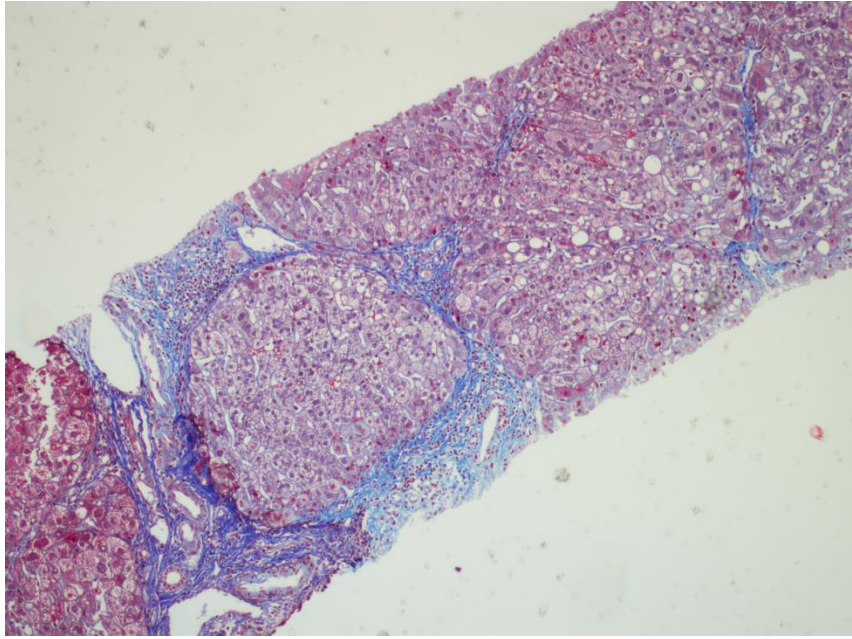


Fibrosis, Evre	skor
Portal alanlarda fibröz genişleme, porto-portal (P-P)ve porto-santral (P-S)köprüleşme	4
Belirgin köprüleşme(P-P ve/veya P-S) ve bazı nodüler	5
Siroz, muhtemelen veya kuşkusuz	6







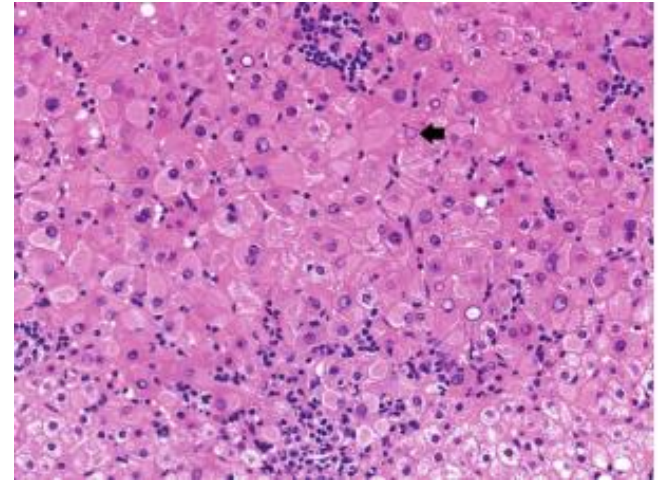
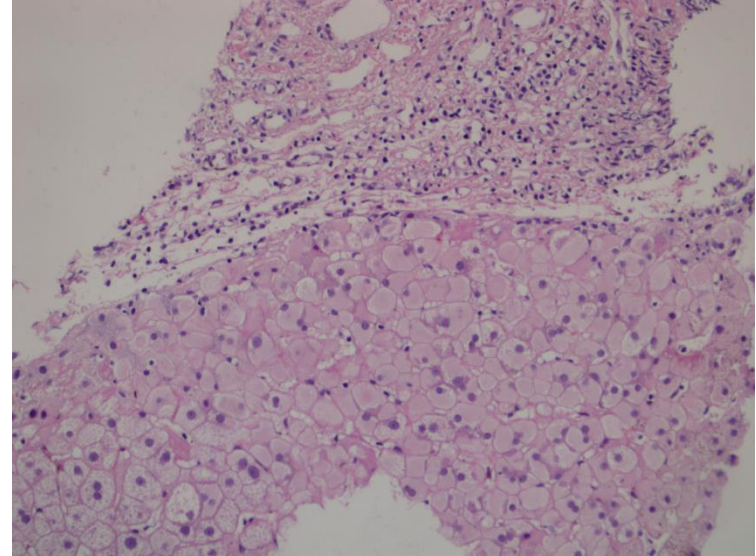


HBV ve HCV ye ÖZGÜ DEĞİŞİKLİKLER

Hepatit B

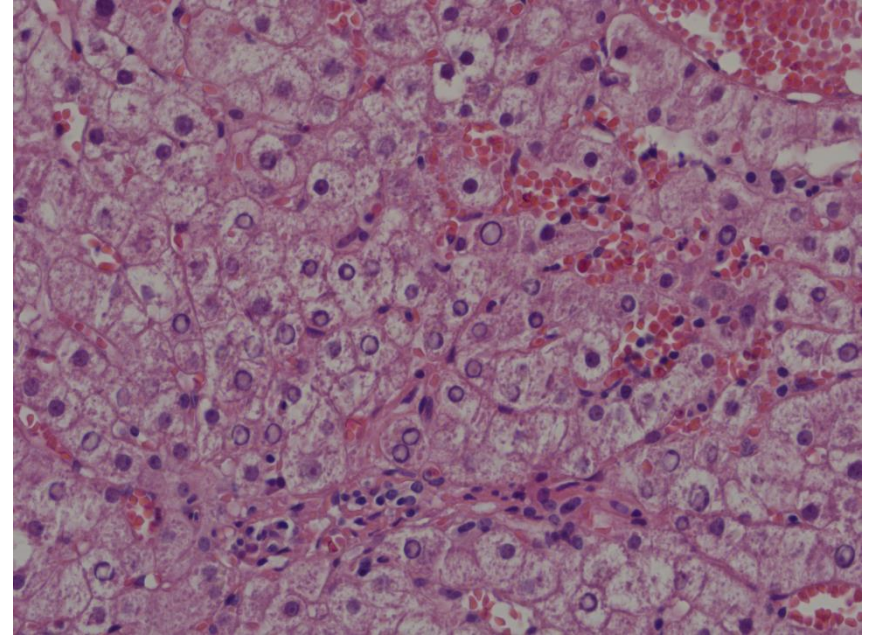
Buzlu cam görünümünde hepatositler

- En önemli ayırıcı özelliğidir.
- Prolifere endoplazmik retikulumla dolu, ince granüler sitoplazmik inklüzyonlar içerir.
- Nukleus kenara itilmiştir.
- ER lar HBsAg içerir.
- Genellikle tek ve rasgele dağılmışlardır.
- Aktif viral replikasyonu gösterir.



Hepatit B

- HBcAg in nukleusda birikimi nukleusda 'kumlu' görünüm olarak tariflenen intranukleer inklüzyon oluşturur.
- HDV enfeksiyonunda da görülür.
- HE de tanınması zordur.

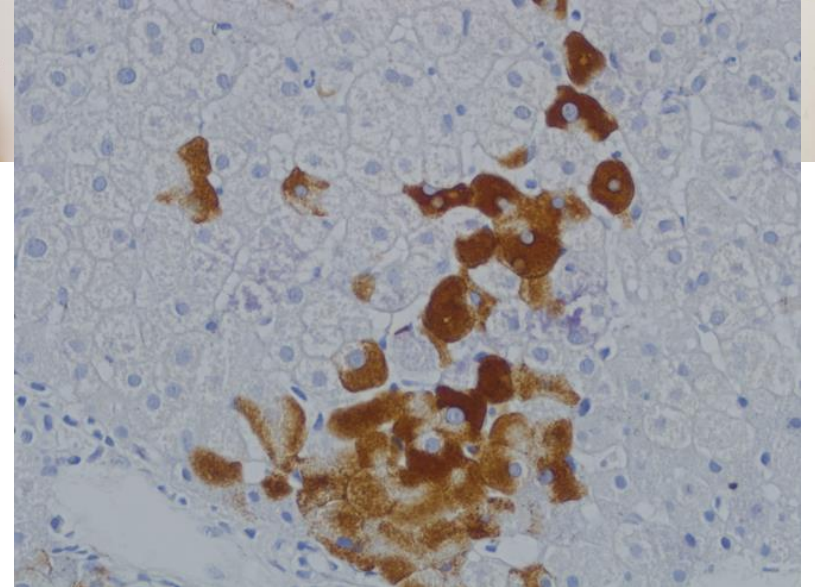
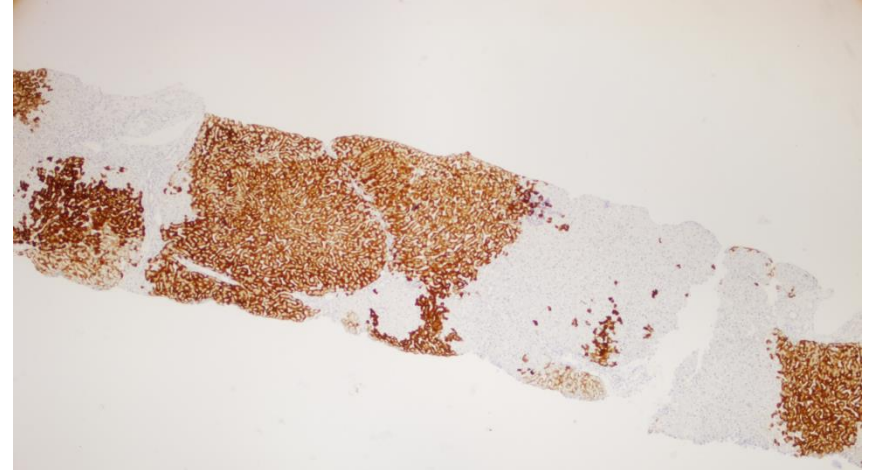


Hepatit B

İmmunhistokimyasal olarak

- HBsAg boyanması kronik HBV enfeksiyonunu destekler.
- Buzlu cam görünümünde hepatositler kuvvetle boyanır.
- Yaygın membranöz boyanma genellikle kor antijen boyanması ile ilişkili ve yüksek replikasyonu gösterir.
- Buzlu cam görünümünde olmayan hepatositlerde zayıf/kuvvetli sitoplazmik boyanma hepatositlerin tam oluşmuş virüsü sekrete edemediğini gösterir.

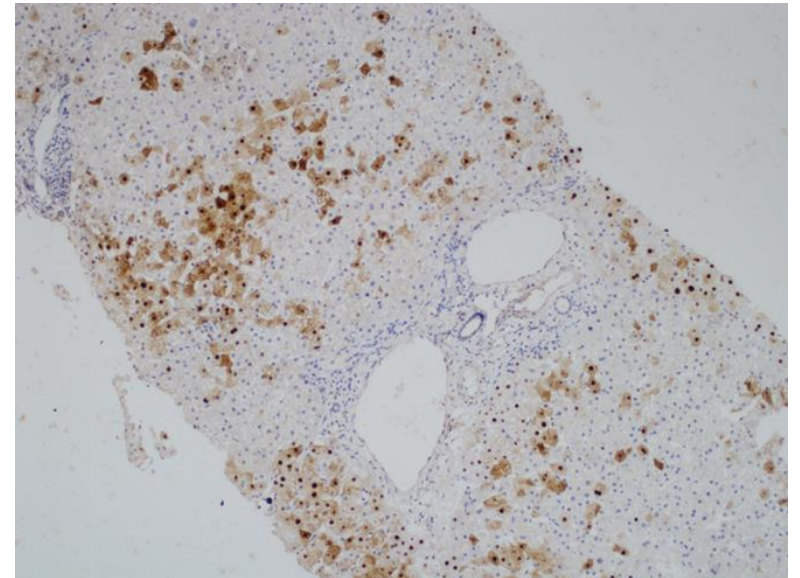
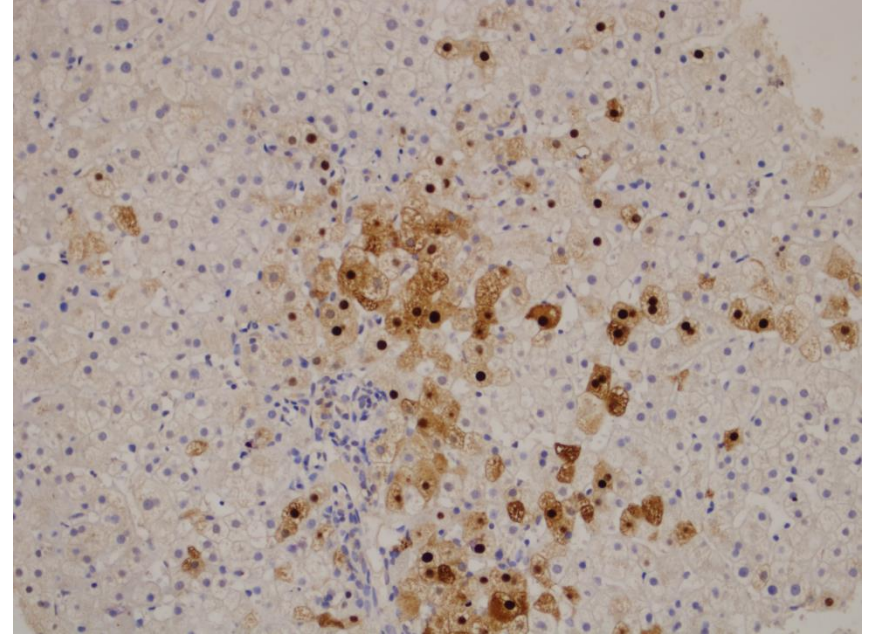
* Bu hücreler çok sayıda ise düşük seviyelerde viral replikasyon beklenebilir.



Hepatit B

İmmunhistokimyasal olarak

- HBcAg boyaması genellikle nukleerdir.
- Nukleer boyanma aktif viral replikasyonla koreledir.
- Sitoplazmik ve membranöz boyanması yüksek nekroinflamatuvar skor ile koreledir.
 - * Hepatosit rejeneratif aktivitesini gösterir.
- Diffüz boyanması immunsupresyonu gösterebilir.



Delta virus enfeksiyonu

- Delta virus süperenfeksiyonu ile kumlu nukleus görülebilir.
- Histopatolojik özellikler HBV ye benzer, nekroinflamatuvar aktivite derecesi genellikle daha şiddetlidir.

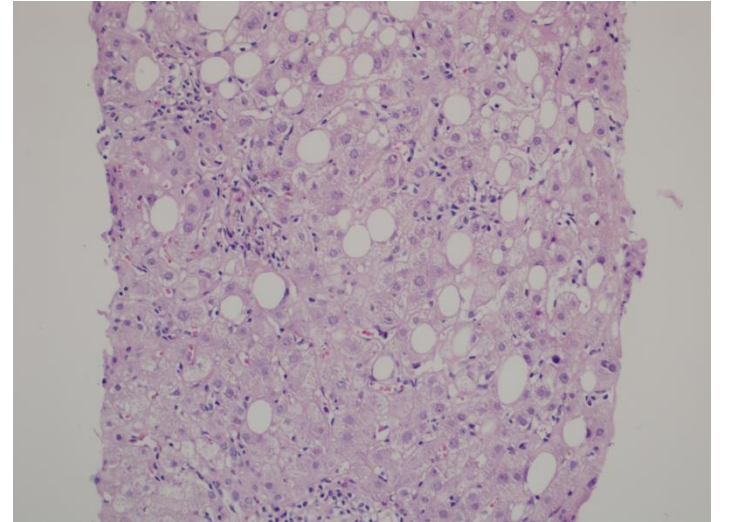
HCV

- Progresyon ve aktivitesi hayli değişkendir ve semptom ve enzim değerleri histopatolojik değişikliklerle ilişkili değildir.
 - * Biyopsi serum testlerinden bağımsızdır.
- Spesifik olmaması ve her biyopside görülmemesine rağmen bazı özellikler C enfeksiyonunun karakteristiği olarak kabul edilmektedir.
 - * Belirgin, bazen tam gelişmiş germinal merkezlere sahip lenfoid agregatlar
 - * Belirgin safra kanal hasarı
 - * Steatoz
 - * Bazen intrasinüzoidal dağılmış lenfositler görülebilir.

HCV

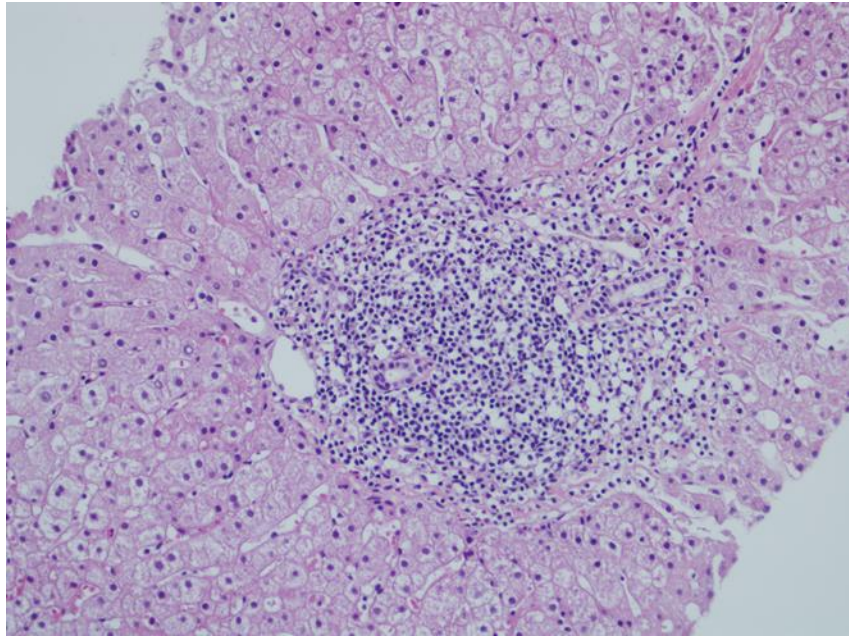
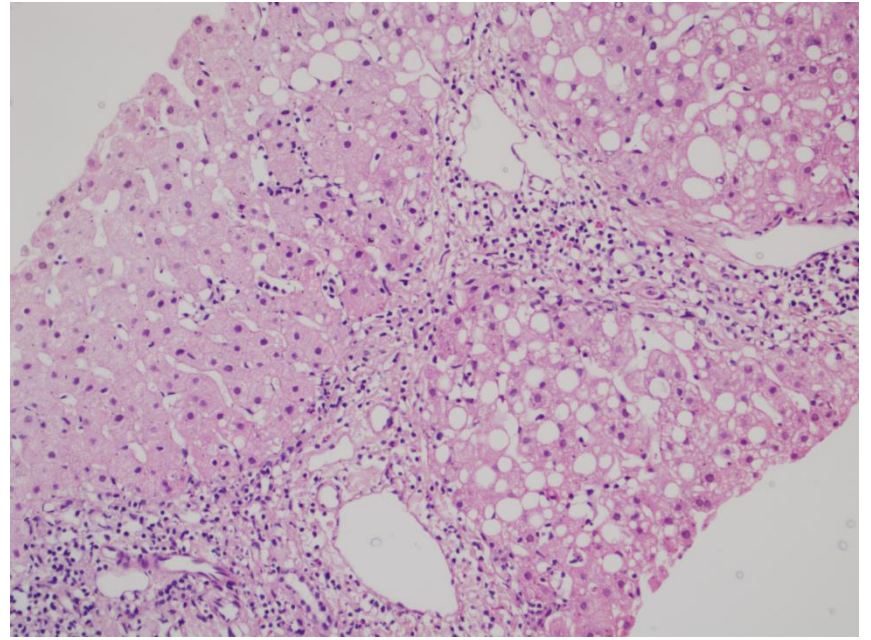
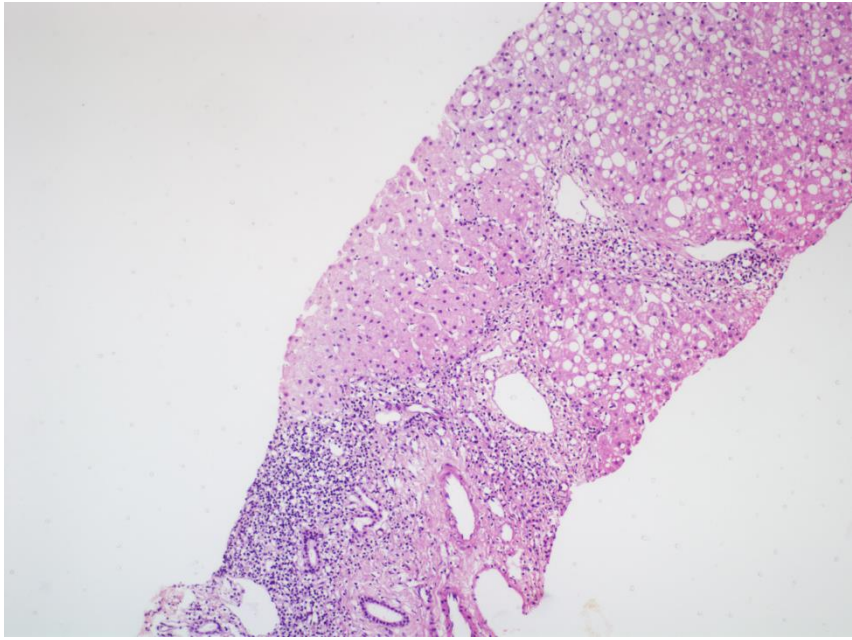
Steatoz

- Makro-mikroveziküler mikst şekilde ve hafif derecelerdir.
- Zonal dağılım göstermez.
- Direkt viral etkiye, muhtemelen HCV core proteine bağlıdır.
* Özellikle genotip 3 de görülür.
- Genotip 1 ve 4 ün insülin rezistan etkiyi kolaylaştırarak tipik non-alkolik yağlı karaciğer oluşturabildiği kabul edilmektedir.
- HCV ve non-alkolik yağlı karaciğer virüs etkisiyle yada ondan bağımsız olarak birlikte görülebilir.



HCV

- Safra kanal zedelenmesi hafif derecededir. Fokal reaktif deęişikliklerle birlikte dir.
 - * Epitelde vakuolizasyon, kalabalıklaşma, sıralanma artışı
- Daha şiddetli zedelenmelerde piknozis, lenfositik infiltrasyon ile safra kanal kaybı oluşabilir.
- Hepatik demir depolanması HCV de sıklıkla artar.
 - * İnterfreron tedavisine kötü cevapla ilişkilidir.



TEŞEKKÜRLER ...