

KLİMİK DERNEĞİ VİRAL HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU
18. UYGULAMALI KARACİĞER BİYOPSİ KURSU
ERZİNCAN

Kronik HBV olgusu

Dr. H. Şener Barut

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji AD

Olgu

- 35 Y, K, Kronik HBV nedeniyle polikliniğimize takiplere geliyor
- 2009'dan beri (26 yaş) takiplerine geliyor, düzenli gelen bir hasta
- Annede ve 5 kızkardeşte HBV pozitif
- Başka hastalık yok

- 2009'daki ilk başvurusunda
 - HBe Ag pozitif, Anti-HBe negatif
 - Hemogram normal
 - AST:27 ALT:40
 - Total Bil: 0,44 Direk Bil:0,13, Albumin:5
 - INR: normal
 - HBV DNA: 134 500 000 IU/ml
 - USG normal
- HBeAg poz immüntoleran? İmmünaktif ?

Tarih	AST	ALT	HBeAg	HBV DNA (IU/ml)
20-4-2009	27	40	Pozitif	134500000
10-11-2009	18	21	Pozitif	2145000
14-7-2010	20	20	Pozitif	1943000
17-5-2011	19	26	Pozitif	2221000
16-1-2012	17	16	Pozitif	66140
11-9-2012	16	18	Pozitif	1580000
24-12-2012	18	20	Pozitif	
30-5-2013	17	16	Pozitif	
6-12-2013	17	17,5	Negatif	193000

Tarih	AST	ALT	HBeAg/Anti HBe	HBV DNA (IU/ml)
6-12-2013	16.8	17,5	Neg/Neg	193000
11-7-2014	17,5	20,5	Neg/Neg	165000
12-5-2015	22	27	Neg/Neg	16330000
14-9-2015	22	31	Neg/poz	4776000
15-12-2015	25	41	Neg/poz	4889000

- Hastaya biyopsi kararı alındı; Ocak 2016'da biyopsi yapıldı
- Biyopsi kararı doğru mu?

Ocak 2016 karaciğer biyopsi

KLİNİK TANI/ÖNTANI :

-Kronik hepatitis.

MAKROSKOPİ :

Büyüğü 10 mm uzunluğunda 2 adet karaciğer iğne biyopsi (2pt,1kst).

HİSTOPATOLOJİK TANI :

-HAFİF ŞİDDETE KRONİK AKTİF HEPATİTİS, karaciğer iğne biyopsi.

-Karaciğer biyopsisinde 16 portal alan izlenmiştir.

-Hematoksilen-Eozin ve Trikrom boyaları uygulanmıştır.

HAI

ISHAK	5	
-Interface nekrozis	2	
-Konfluent nekrozis	0	
-Fokal nekrozis/inflamasyon		1
-Portal inflamasyon	2	

KNODELL	5
SCHEUER	4

EVRE

ISHAK	1
KNODELL	1
SCHEUER	1

- Tedavi başlanamadı

izlem

Tarih	AST	ALT	HBeAg/AntiH Be	HBV DNA (IU/ml)
6-12-2013	16.8	17,5	Neg/Neg	193000
11-7-2014	17,5	20,5	Neg/Neg	165000
12-5-2015	22	27	Neg/Neg	16330000
14-9-2015	22	31	Neg/poz	4776000
15-12-2015	25	41	Neg/poz	4889000
7-1-2016	Biyopsi			
11-8-2016	23	35	Neg/poz	72320
17-2-2017	28,6	41,5	Neg/poz	1462000
02-5-2017	19,3	23	Neg/poz	486400
13-2-2018	21	29	Neg/poz	10850000
02-4-2018	Biyopsi			

Biyopsiden hemen önce

- Hepatobilier USG normal
- Bilirubin normal, Plt: 288000
- Albumin: 4,3
- AFP: normal
- Protrombin zamanı: 13,4 s, INR: 1,026

2 nisan 2018 karaciğer biyopsi

KLİNİK TANI/ÖNTANI :

-HBV.

MAKROSKOPİ :

8 mm uzunluğunda 1 adet karaciğer tru-cut biyopsi (1pt,1kst). (Dr.Satinur ATEŞER/Dr.Mümine GÖRMEZ)

MİKROSKOPİ :

Kesitlerde izlenen karaciğere ait örnekte 1 adet portal alan mevcut olup materyal değerlendirme için optimal nitelikte değildir. Kesitlerde sinüzoidlerde hafif konjesyon, bir santral ven çevresinde hafif inflamasyon, materyalin tamamında 1-2 odakta fokal nekroz, hepatositlerde buzlu cam görünümü izlendi. Değerlendirilen 1 portal alanda hafif inflamasyon mevcutken, piecema nekroz izlenmedi. Masson trikrom histokimyasal boyama ile portal alanda hafif fibröz genişleme gözlemlendi.

HİSTOPATOLOJİK TANI :

-LÜTFEN TARİFİ OKUYUNUZ, karaciğer iğne biyopsi.

- Tanı nedir, bu hasta Kronik HBV enfeksiyonu seyrinde hangi dönemdedir
 - Kronik HBV enfeksiyonu, Kronik hepatit B
- Neden ilk biyopside patoloji sonucu hafif şiddette idi
- Biyopsiler arası süre uygun mu

Table 2. Host, Viral/Disease, and Environmental Factors Associated With Cirrhosis and HCC

	Cirrhosis	HCC
Host	>40 years of age Male sex Immune compromised	>40 years of age Male sex Immune compromised Positive family history Born in Sub-Saharan Africa
Viral/ disease	High serum HBV DNA (>2,000 IU/mL) Elevated ALT levels Prolonged time to HBeAg seroconversion Development of HBeAg-negative CHB Genotype C	Presence of cirrhosis High serum HBV DNA (>2,000 IU/mL) Elevated ALT Prolonged time to HBeAg seroconversion Development of HBeAg-negative CHB Genotype C
Environmental	Concurrent viral infections (HCV, HIV, and HDV) Heavy alcohol use Metabolic syndrome (obesity, diabetes)	Concurrent viral infections (HCV, HIV, and HDV) Heavy alcohol use Metabolic syndrome (obesity, diabetes) Aflatoxin Smoking

HBeAg negatiflerde tedavi gerektiren histolojik hasarın prediktörleri

RESEARCH ARTICLE

WILEY JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY

Predictors of histological indication for treatment in HBeAg negative chronic HBV infection

Sener Barut¹  | Ümit Gemici¹ | Ferdi Güneş¹ | Osman Demir² | Fazilet Duygu³

¹Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey

²Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey

³Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Correspondence

Sener Barut, MD, Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa University, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 60250 Tokat, Turkey.
Email: senerbarut@yahoo.com

In this study, we evaluated the relationship of hepatitis B virus (HBV) DNA levels with liver histology and various other liver related parameters and the predictors of histologically active liver disease requiring treatment (Histological activity ≥ 6 and/or grade ≥ 2 by Ishak's classification) in patients with HBeAg negative chronic HBV infection. Demographic data, laboratory findings and liver histology findings of patients with no clinical cirrhosis who underwent liver biopsy considering HBeAg negative chronic hepatitis (HBV DNA > 2000 IU/mL) were analyzed. Two hundred and fifteen patients were included in this retrospective study. Treatment indication by histologic findings were 85.7%, 61.2%, and 64%, respectively, in group 1 (HBV DNA ≥ 200 000), group 2 (HBV DNA 20 000-200 000), and group 3 (HBV DNA 2000-20 000 IU/mL) ($P = 0.001$). Group 1 was different from other groups in terms of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), fibrosis stage, necroinflammatory activity, and platelet count. Multiple logistic regression analysis revealed that, advanced age (cut-off was 46 years), higher than normal AST and HBV DNA ≥ 200 000 IU/mL (compared to group 3) were found to be the predictors of histologically active disease with treatment indication. Conclusively, most of the patients with HBV DNA ≥ 200 000 IU/mL showed treatment requiring liver injury, but also a significant portion of the patients with HBV DNA 2000-200 000 IU/mL carried an indication for treatment. Although age (> 46 years) and AST (> 40 IU/L) can be helpful to predict treatment requirement in patients with HBV DNA 2000-200 000 IU/mL, sufficient effort should be made to find out the significant liver damage.

Barut ve ark, 2017

- Tedavi gerektiren histolojik aktif hastalık (HAI ≥ 6 ve/veya evre ≥ 2)
 - HBV DNA ≥ 200000 IU/ml %86
 - HBV DNA 20000-200000 IU/ml %61
 - HBV DNA 2000-20000 IU/ml %64 (p<0,05)

TABLE 5 Multivariate analysis of histological indication for treatment

HAI ≥ 6 and/or stage ≥ 2	Multivariate analysis		
	OR	95%CI	P-value
Age	1.028	1.001-1.056	0.039*
Sex	1.125	0.564-2.244	0.738
ALT > 40 IU/L	0.941	0.370-2.394	0.899
AST > 40 IU/L	3.876	1.221-12.303	0.022*
HBV DNA ≥ 200000 IU/mL	2.456	1.030-5.854	0.043*

CI, confidence interval; OR, odds ratio; HAI, histological activity index; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

*P < 0.05.

- Karaciğer hasarının oluşması için belli bir zaman gerekiyor
- 46 yaş

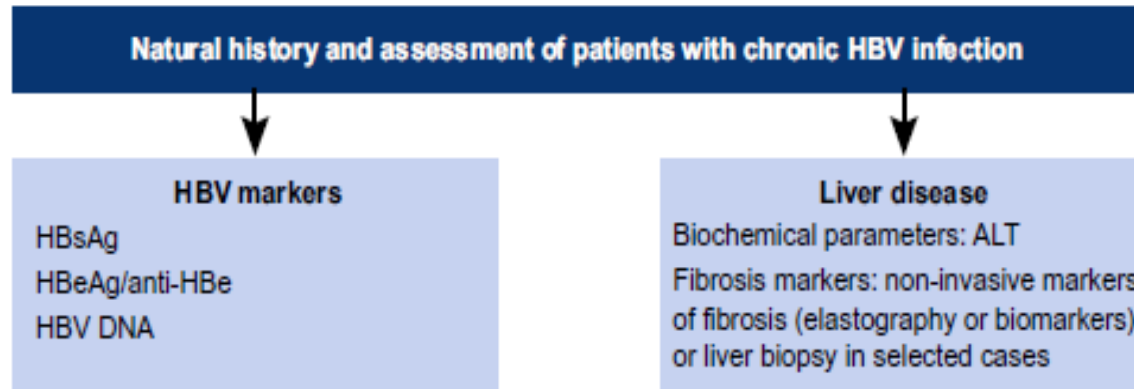
TABLE 3 Distribution of fibrosis stages by HBV DNA groups (Group 1: HBV DNA $\geq 200\,000$ IU/mL; Group 2: HBV DNA 20 000-199 999 IU/mL; Group 3: <20 000 IU/mL)

		HBV DNA groups			P
Variables		Group 1	Group 2	Group 3	
Stage	0	9 (9.2)	9 (13.4)	7 (14)	0.107
	1	33 (33.7)	31 (46.3)	21 (42)	
	2	28 (28.6)	22 (32.8)	16 (32)	
	3	21 (21.4)	3 (4.5)	5 (10)	
	4	2 (2)	2 (3)	0 (0)	
	5	3 (3.1)	0 (0)	0 (0)	
	6	2 (2)	0 (0)	1 (2)	

Tedavi endikasyonları (EASL 2017)

- Kompanse ya da dekompanse siroz
 - HBV DNA düzeyinden ve ALT'den bağımsız
- HBV DNA > 2000 IU/ml ve ALT > NÜS (40 U/L) ise tedavi verilmeli
 - ALT normal ama orta-ileri nekroinflamasyon veya fibroz varsa da tedavi başlanır
 - Biyopsi ya da noninvaziv fibrozis markerları
- HBV DNA > 20,000 ve ALT > 2 NÜS ise fibroz düzeyinden bağımsız tedavi başlanmalı
- 30 yaşını geçmiş immüntolerana histolojiden bağımsız tedavi verilebilir

EASL 2017- Kronik HBV fazlar



	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml**	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Fig. 1. Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection based upon HBV and liver disease markers. *Persistently or intermittently. **HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/ml in some patients without signs of chronic hepatitis.

AASLD: İmmünaktif kronik hepatit B'li hastaların tedavisi

- İmmünaktif KHB:
 - ALT>2 ULN veya önemli histolojik etkilenme
 - Yüksek HBV DNA
 - HBeAg poz için >20 000 IU/ml, HBeAg neg için >2000 IU/ml
- Normal ALT üst sınırı
 - Erkeklerde 30
 - Kadında 19
- ALT 2 katın altındaysa biyopsi veya NİT ile KC hasarının ciddiyeti belirlenir
- ALT<2 NÜS ve HBV DNA<2000 IU/ml ise
 - 40 yaş üstü
 - Ailede HCC öyküsü
 - KC dışı tutulum

Tedavi endikasyonu olmayanların takibi

- HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu (30 yaş altı)
 - ALT 3 ayda bir
 - HBV DNA 6-12 ayda bir
 - Fibroz yönünden 12 ayda bir
- HBeAg neg kronik HBV enfeksiyonu (HBV DNA<2000)
 - HBsAg<1000
 - ALT 12 ayda bir,
 - HBVDNA ve KC fibrozu 3 yılda bir
 - HBsAg>1000
 - ALT 6 ayda bir
 - HBVDNA ve KC fibrozu en azından 2 yılda bir

Tedavi endikasyonu olmayanların takibi

- HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu HBV DNA>2000
 - ALT ilk yıl 3 ayda bir sonra 6 ayda bir
 - HBVDNA ve KC fibrozu ilk 3 yıl yılda bir
 - Sonrasında gruptaki diğer hastalar gibi

EASL-Noninvaziv test ile ciddi fibroz sınırı

- Ciddi fibroz ve sirozla uyumlu Elastografi sınır değerleri
 - ALT normal ise KC sertliği >9 kPa, veya
 - ALT yüksek ama < 5x NÜS ise KC sertliği >12 kPa

APASL önemli histoloji kriterleri

- KC biyopsisinde orta-ciddi inflamasyon:
 - Ishak >3/18 veya METAVIR aktivite skoru A2 veya A3;
- KC biyopsisinde önemli fibroz
 - METAVIR'e göre $F \geq 2$
 - Ishak'a göre Evre ≥ 3 (6 üzerinden).
- Noninvaziv testlerle önemli fibroz
 - Fibroscan ile KC sertliği ≥ 8 kPa veya APRI ≥ 1.5 .
- Noninvaziv testlerle siroz
 - Fibroscan ile KC sertliği ≥ 11 kPa veya APRI ≥ 2.0

Teşekkürler