

VİRAL HEPATİTLERİN HİSTOPATOLOJİSİ

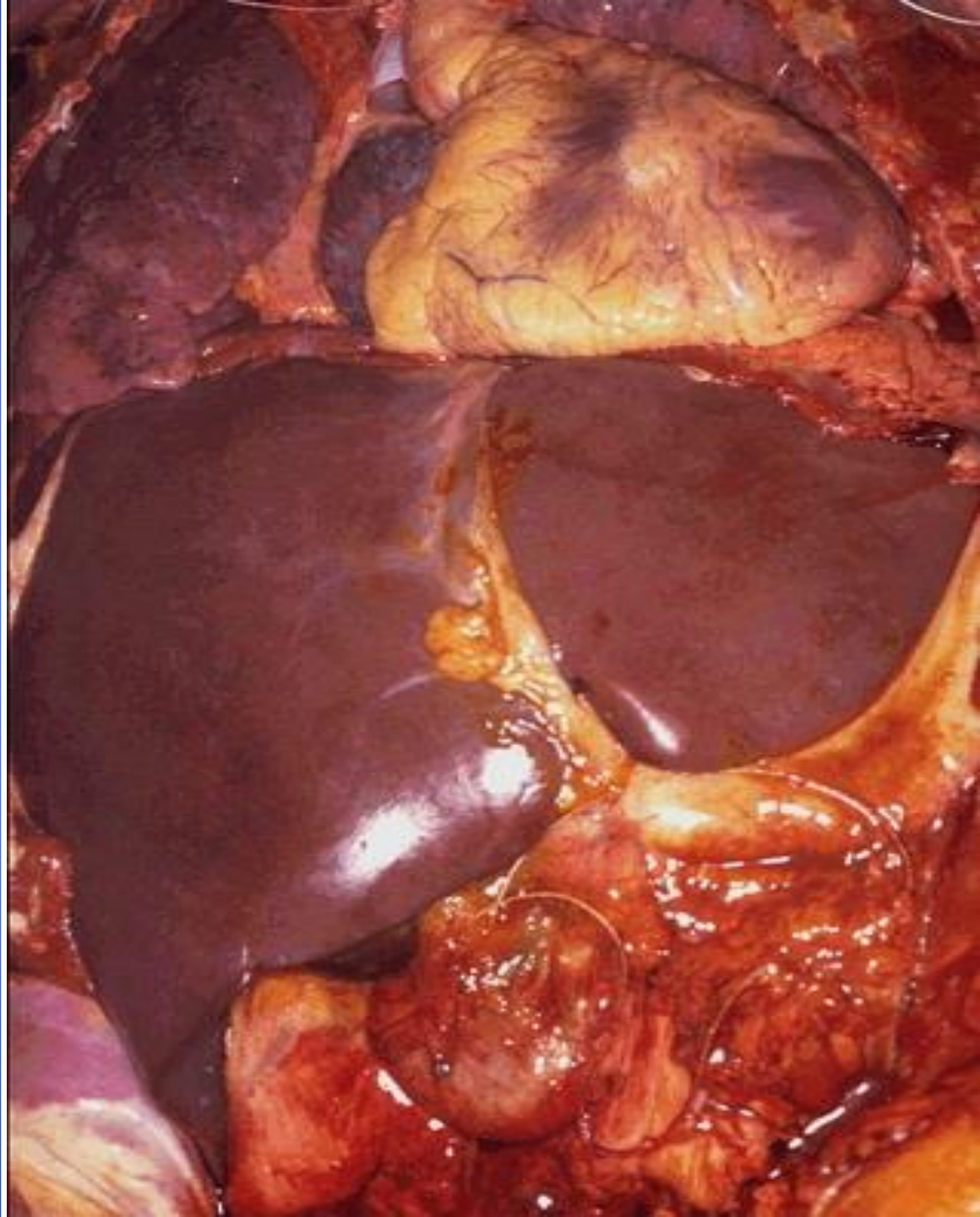
Doç. Dr: Ayşe Nur DEĞER

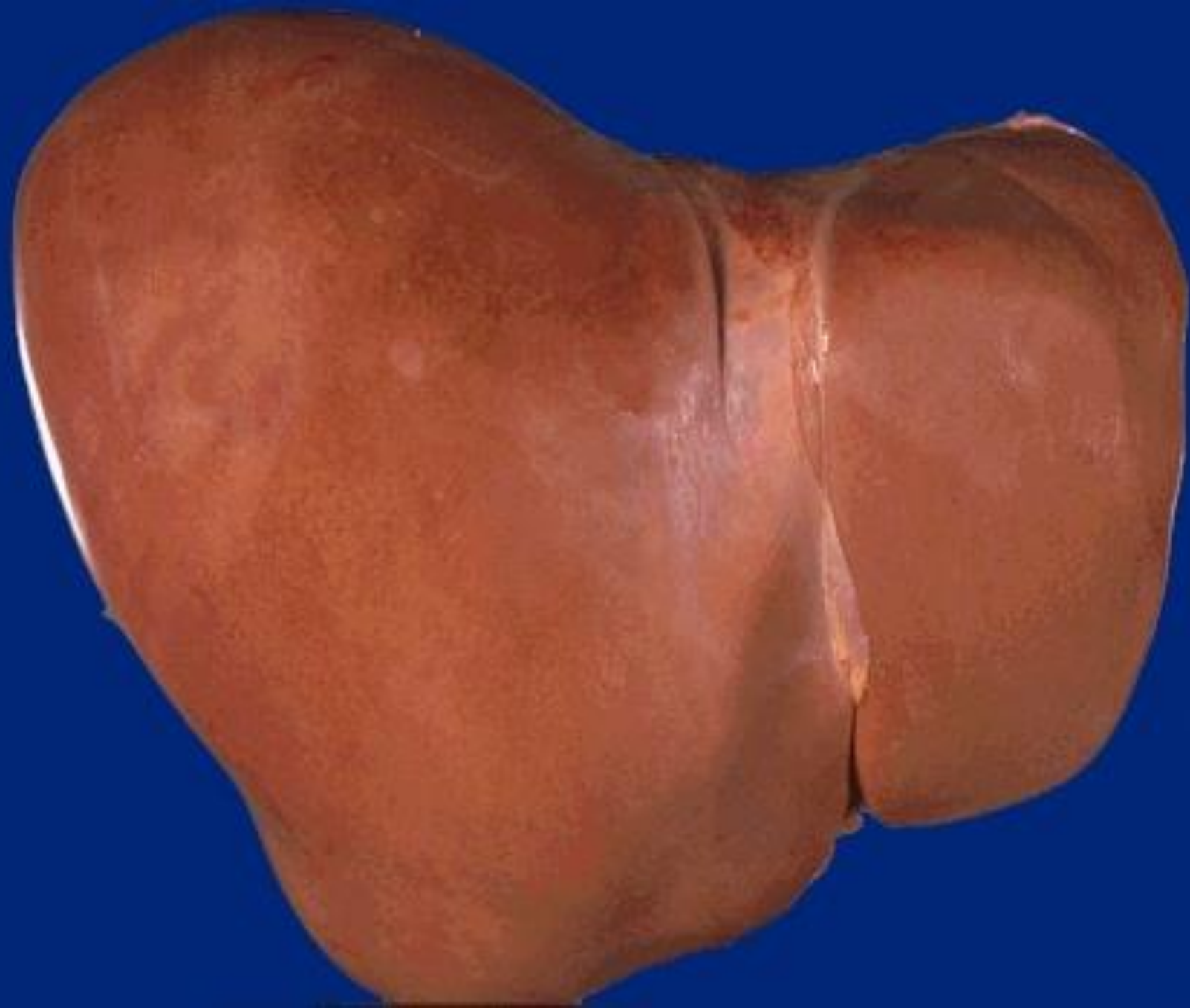
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Patoloji AD

Karaciğerin Anatomik Yapısı

- KC metabolik hemostazın devamlığını sağlayan organdır.
- Erişkinlerde ortalama 1500 gr ağırlığındadır. Sağ ve sol olmak üzere 2 büyük , kaudat ve kuadrat olmak üzere 2 küçük lobdan ibarettir.
- Karaciğer vena kava inferiorun geçtiği arka yüz ve diaframa komşu küçük bir alan dışında peritonla sarılıdır.

- Karın içi en büyük parankimal organ
- 1400-1600 gm
- %70 Portal ven
%30 Hepatik arter





Karaciğerin Mikroskopik Yapısı-1

- Karaciğerin terminal hepatik venül çevresinde, tek sıralı , ışınal dizilen hepatosit kordonlarının yaptığı altıgen şeklinde (hekzagonal)lobüllerden oluşmuştur.
- Hepatik kordonlar arasında endotel hücreleri ile döşeli sinüzoidler vardır.
- Endotel hücreleri arasında karaciğere özgü doku makrofajları bulunur(kupffer hücreleri)

Karaciğerin Mikroskopik Yapısı-2

- Parankimde perisinüzoidal yıldızlı hücreler,hepatik stellat hücreler (İto hücreleri) bulunur.
- Stellat hücreler sitoplazmasında A vitamini bulundurlar.
- Stellat hücreler uyarılar karşısında myofibroblastlara dönüşürler ve fibrozis patogeneğinde rol oynarlar.

Karaciğerin Mikroskopik Yapısı-3

- Sinüzoidleri döşeyen endotel hücreleri ile hepatositler arasında disse aralığı bulunur.
- Disse aralığında özel boyalarla gösterilen tip3 kollojen yapısında retiküler lifler uzanır.

Karaciğerin Mikroskopik Yapısı-4

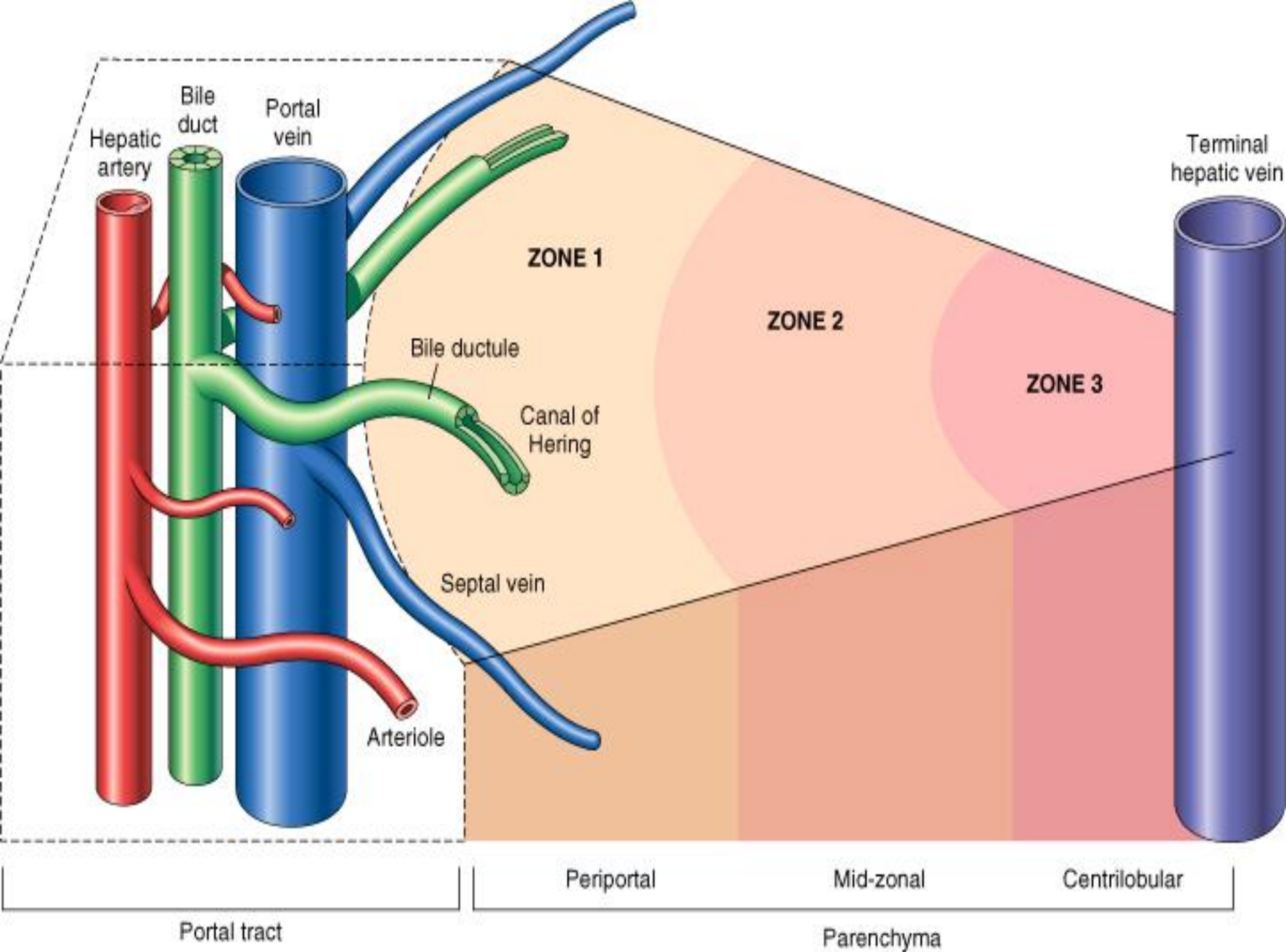
- Portal alanlarda hepatik arter dalı portal ven dalı ve safra duktusu mevcuttur.
- Portal alanlarda az sayıda lenfosit ve makrofaj bulunur. Plazma hücresi ve nötrofiller yoktur.
- Portal alana komşu hepatositlerin düz hat şeklinde dizilmesiyle oluşan yapılanmaya sınırlayıcı tabaka (limiting palte) denir.
- Bu sınır hücrelerle portal olan parankimi arasında 'mall aralığı' bulunur.

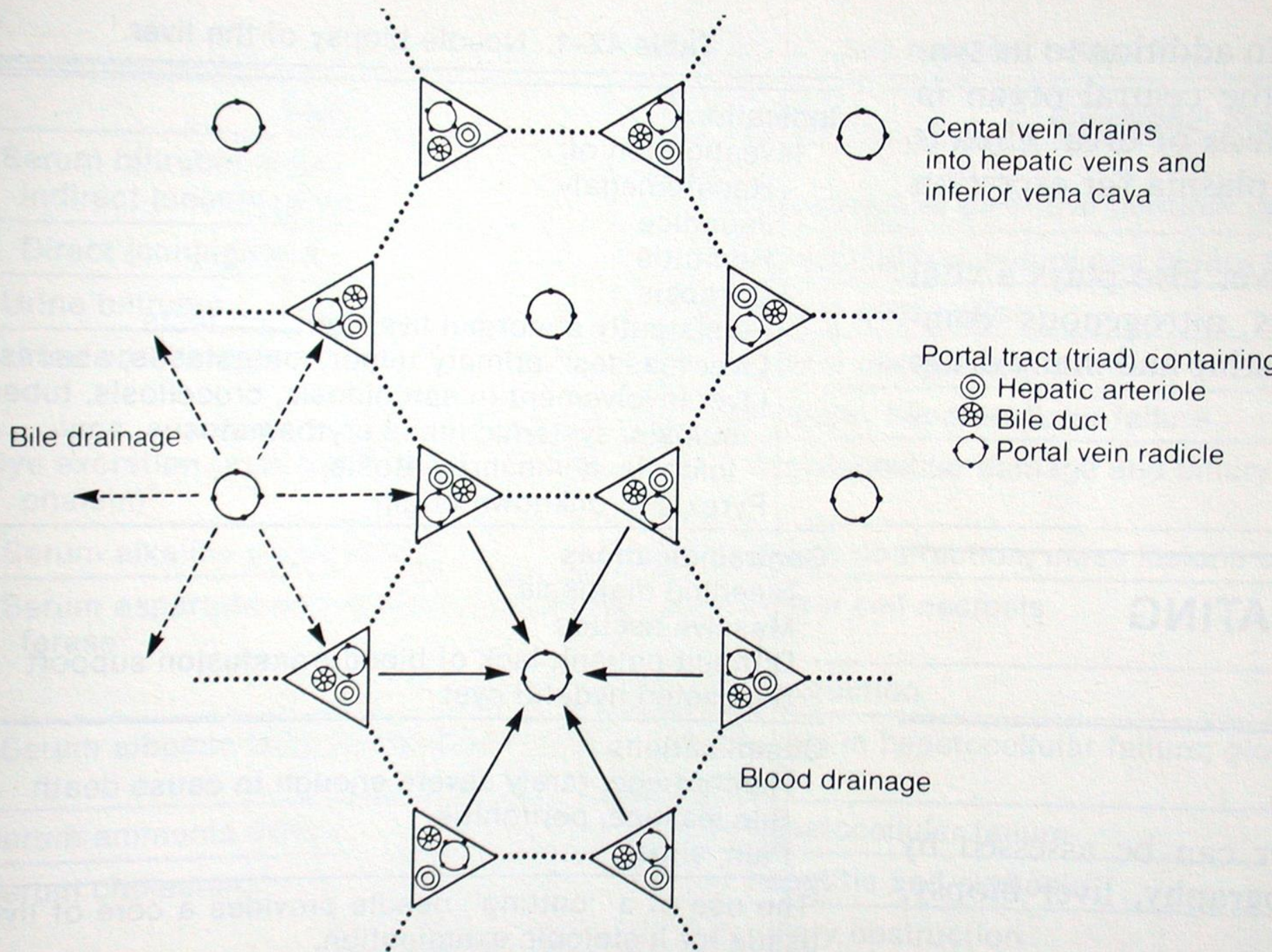
Karaciğerin Mikroskopik Yapısı-5

- Karaciğere kan akımı hepatik arter ve portal ven aracılığıyla olur.
- Karaciğer kordonları tarafından işlenen kan santral venlerden (terminal hepatik venül) , terminal hepatik venlere , oradan vena kava inferiora akar.

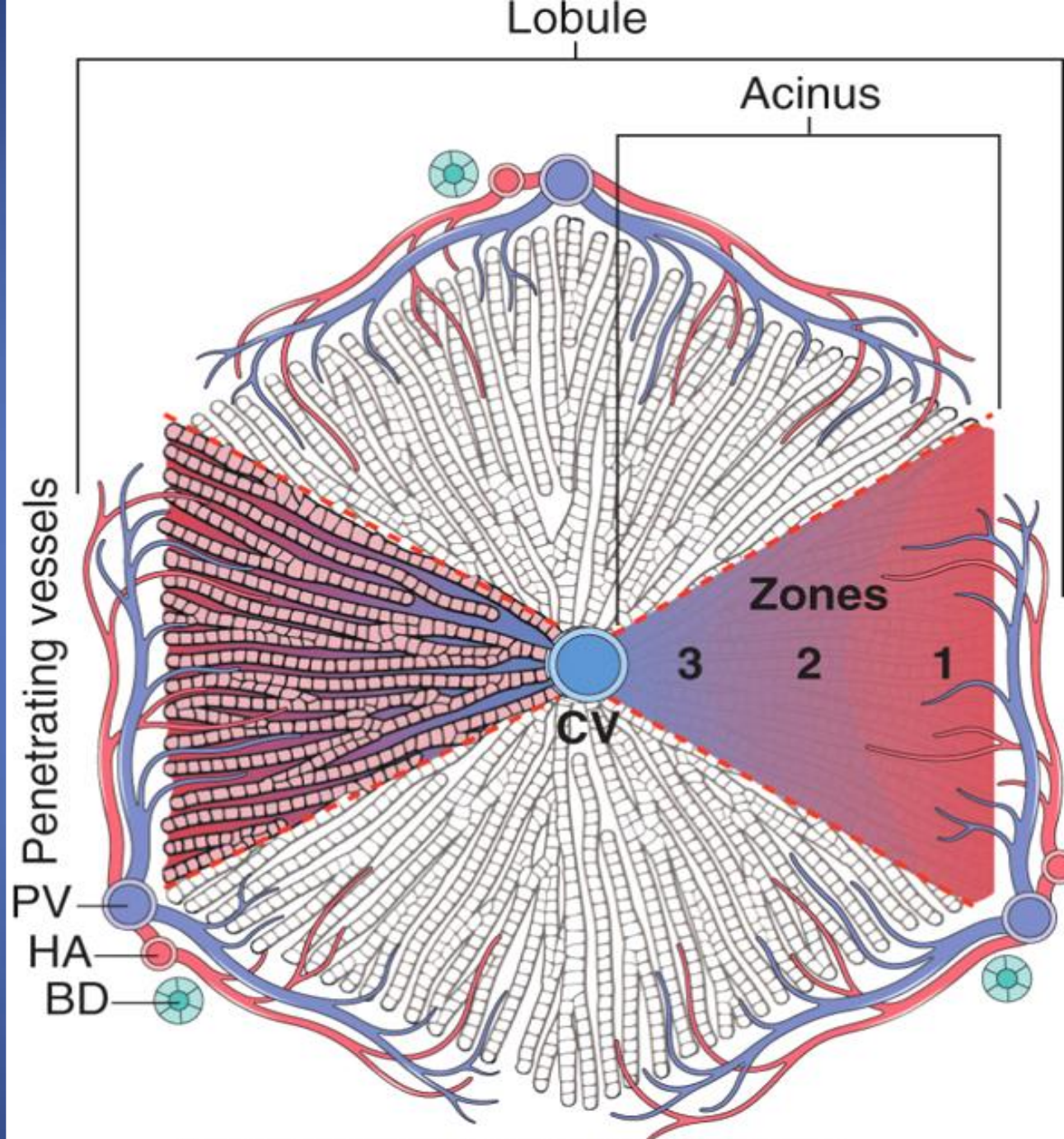
Karaciğerin Mikroskopik Yapısı-6

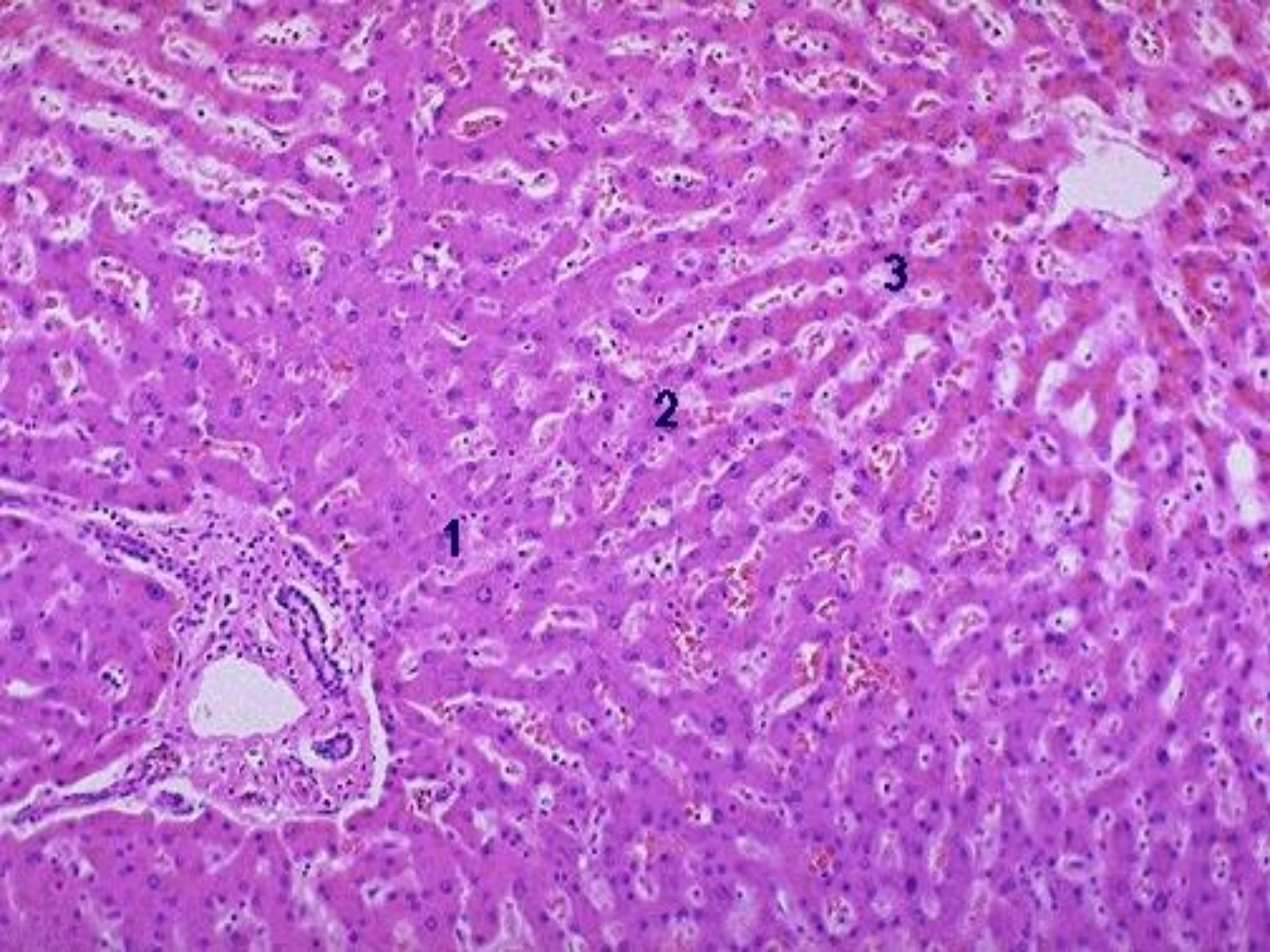
- Oksijenlenmesi göz önüne alınarak hepatik lobüller 3 zona ayrılır.
- Periportal alan Zon1 (en fazla kanlanan alan)
- Zon3 (santral ven çevresi)
- Zon2 (zon1 ve zon3 arasında kalan alan)
- Portal aralıkta safra duktusu hepatositler arasındaki safra kanallarından safrayı toplar , kan akımıyla ters yönde daha büyük kanallarla birleşerek dudenuma boşaltır.



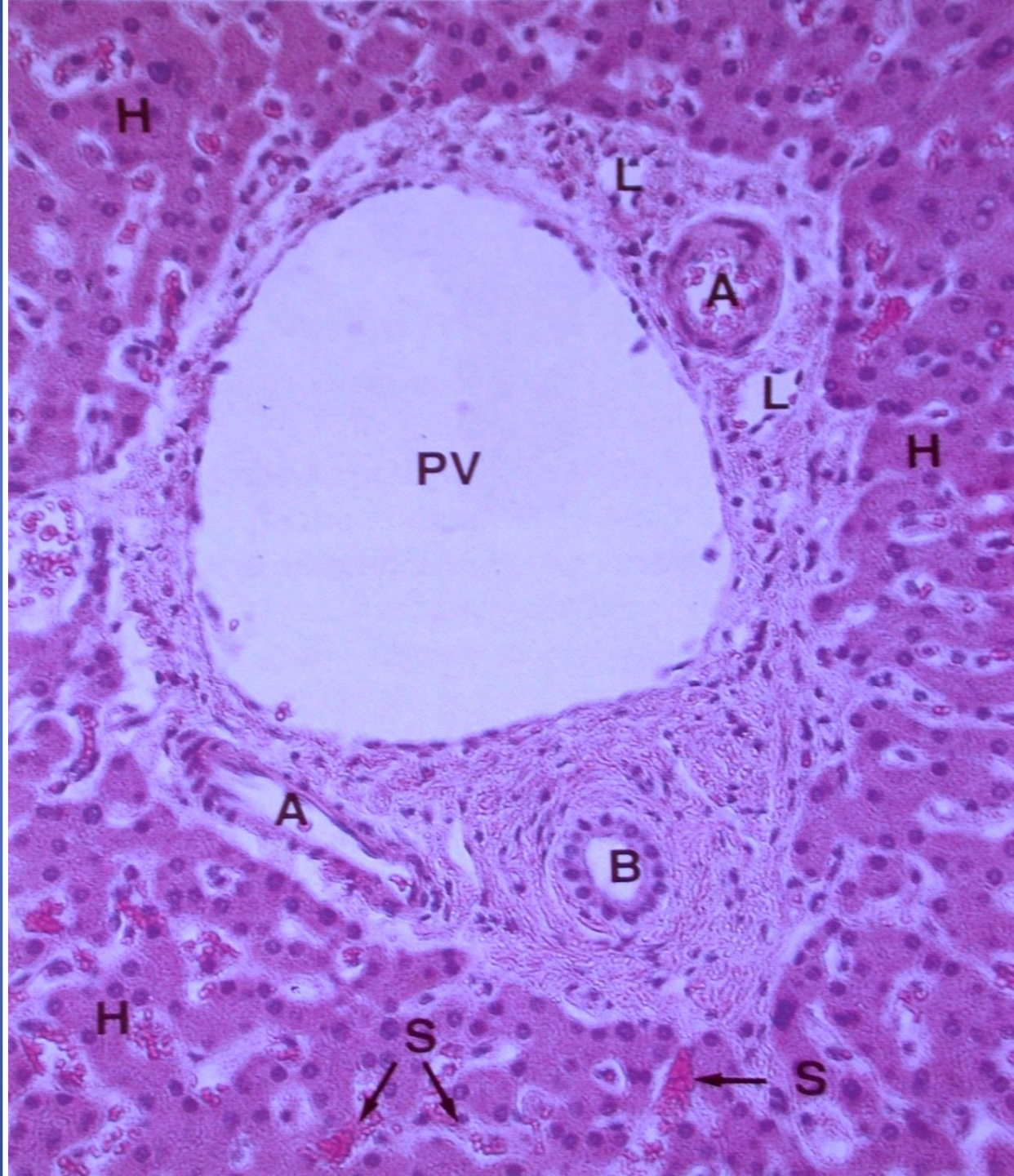


Hepatik Lobül Ve Asinus





Portal Alan



Karaciğer biopsisi-1

- Karaciğer biopsisi karaciğer hastalıklarının tanı ve izleminde yararlanılan bir tetkiktir.
- Perkütan kör iğne biopsisi, tomografi ve ultrason eşliğinde iğne biyopsisi, laparoskopik biopsi transvenöz biopsi yoluyla örnekleme yapılabilir.
- Diffüz karaciğer hastalıklarında kör biopsi yeterlidir. Fokal lezyonlarda görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Karaciğer biopsisi-2

- Karaciğer biyopsi materyali en az 1,5-2 cm uzunluğunda olmalıdır.
- Bu materyalde karaciğerin 50-100binde biri örneklenmiş olur.
- Kronik hepatitlerde 2,5cm uzunluğunda en az 4 portal alan içeren biopsi istenir.
- Ancak 9-10 dan az portal alan varsa değerlendirmenin suboptimal olduğu belirtilir.

Karaciğer biopsisi-3

- Alınan biopsi örnekleri hızla %10 tamponlu formalin içinde tesbit edilmelidir.
- İdeal tespit için doku örneği hacminin 10 katı kadar formalin solüsyonu içerisine konulmalıdır.
- Kronik hepatit olgularının çoğunda moleküler çalışmaya ihtiyaç yoktur.
- Ancak moleküler çalışma yapılması gerekiyorsa hasta yatağı başında en az 5mmlik bir biopsi parçasının kapalı bir tüpe konularak sıvı nitrojen le hızla dondurulması gerekir.
- Biopsi örneklerinin tesbitindeki gecikme otolize sebep olur.

Karaciğer biopsisi-4

- Otoliz biopsi örneklerine daha sonra uygunacak histokimyasal ve immünokimyasal incelemeleri olumsuz etkiler.
- Karaciğer iğne biopsilerinde ideal tesbit süresi 1-4 saattir.
- Subkapsüler alandan (kapsül altı 0,5 cmlik alan) alınan biopsiler hatalı değerlendirmeye sebep olabilir.
- Bu bölgenin stromadan zengin olması nedeni ile evre yüksek algılanabilir.

Kronik Hepatitler

- Kronik hepatit tanımı:
- Kronik hepatit nekroinflamatuvar karaciğer hastalığının semptomatik, biokimyasal ve serolojik olarak 6 aydan uzun süre devam etmesi yada tekrar etmesidir.

Kronik Hepatit Etiyolojisi

- Hepatotroik viruslar(B,C,D)
- Alkolik hepatit
- Nonalkolik hepatit
- Otoimmün hepatit
- İlaç kullanımı ve wilson hastalığı nadir sebeplerdir.

Kronik Hepatitte Karaciğer Biopsisi Niçin Yapılır:

- Tanının doğrulanması, etyolojinin belirlenmesi, eşlik eden ikincil patolojinin dışlanması
- Hastalığın derece ve evresinin belirlenmesi
- Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi
- Viral antijenlerin IHKsal olarak gösterilmesi
- Preneoplastik değişikliklerin değerlendirilmesi

- Kronik hepatit etyolojisi hastalığın ilerlemesini belirleyen en önemli faktör olup kronik hepatitler etyolojiye göre sınıflandırılmaktadır.
- Kronik hepatit morfolojisi ise etyolojiye spesifik değildir. Etyolojinin belirlenmesinde klinik ve labaratuvar bulgularının bilinmesi önemlidir.

Kronik Viral Hepatit histopatolojisi 1

- Hepatosit hasar bulguları ve inflamasyon aktivite olarak tanımlanır ve derecelendirilir.
- İnflamatuvar aktivenin bileşenleri portal alan inflamasyonu, interfaz hepatit, lobüler inflamasyon, konfluan nekrozdur.
- Fibrozis hastalığın evresine gösterir.

Kronik Viral Hepatit Histopatolojisi 2

- Portal İnflamasyon; Portal alanların mononükleer hücrelerle infiltrasyonu kronik hepatit için karakteristik histopatolojik özelliktir.
- İnfiltrat portal alanların bir kısmını ya da tamamını tutar.
- Portal alanlar normal boyutta ya da infiltrat nedeni ile genişlemiştir.
- İnfiltrat çoğunlukla CD4+ T hücreleri ve plazma hücrelerinden oluşur.
- İnfiltrat lenfoid agregat oluşturabilir.(hepatit c)

Kronik Viral Hepatit Histopatolojisi3

- İnterfaz hepatit:
- Karaciğer parankimi ve portal alan mezankiminin buluştuğu bölge interfaz (sınırlayıcı plak) bölgesidir.
- Bu alanda hepatosit apoptozuna neden olan inflamasyon ‘interfaz hepatit’ olarak adlandırılır.
- İnterfaz hepatit geçmişte güve yeniği /peace meal nekroz olarak isimlendirilmiştir.

Kronik Viral Hepatit Histopatolojisi4

- İnterfaz bölgesinde CD8+ T hücreler baskındır.
- Bu bölgede hepatositler iltihabi hücreler ile ilişkilidir.
- Lenfositlerin hepatositler içerisine girmesi emperiopolezis olarak tanımlanır.
- İnterfaz hepatitte inflamasyon ile birlikte hepatositlerde apoptoz izlenir.
- İnterfaz hepatit portal alanlar çevresinde fokal yada yaygın olarak izlenir

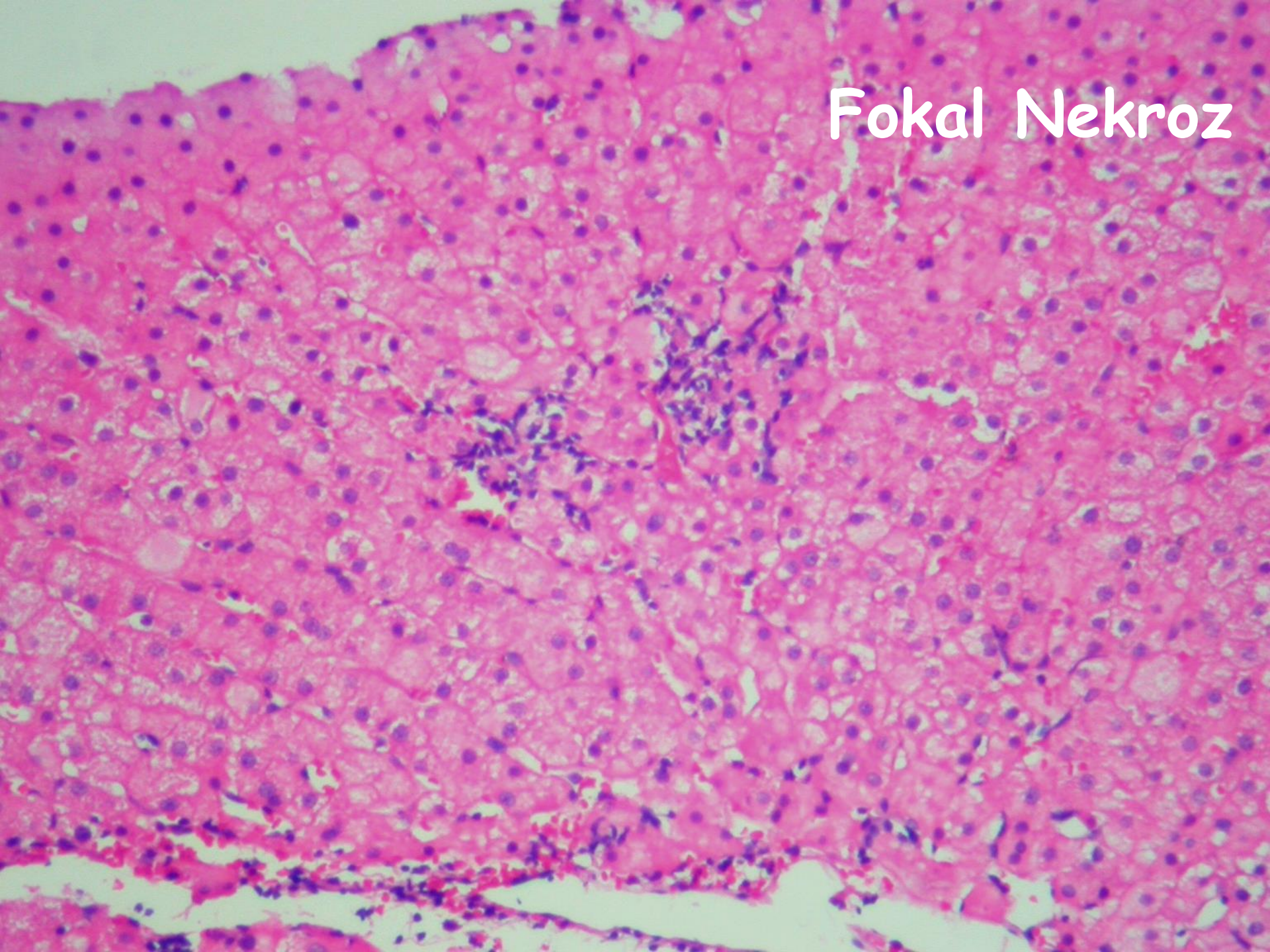
Kronik Viral Hepatit Histopatolojisi5

- Lobüler inflamasyon/ Konfluan nekroz
- Lenfositlerin sinüzoidler boyunca parankim içine göç etmesi ile oluşur.
- Santral ven çevresinde daha sık bulunur.
- Lenfosit(bazen bulunmaz), apoptotik cisimler makrofajlar, hücre debris içerir.
- Lobüler hasar geniş parankimal alanı kaplarsa konfluen nekroz içerir.
- Konfluen nekroz portal alanları yada santral ven ve diğer santral venleri birleştirse köprüleşme nekrozu oluşur.
- Nadiren kronik hepatitte panlobüler ve multilobüler nekroz görülür.

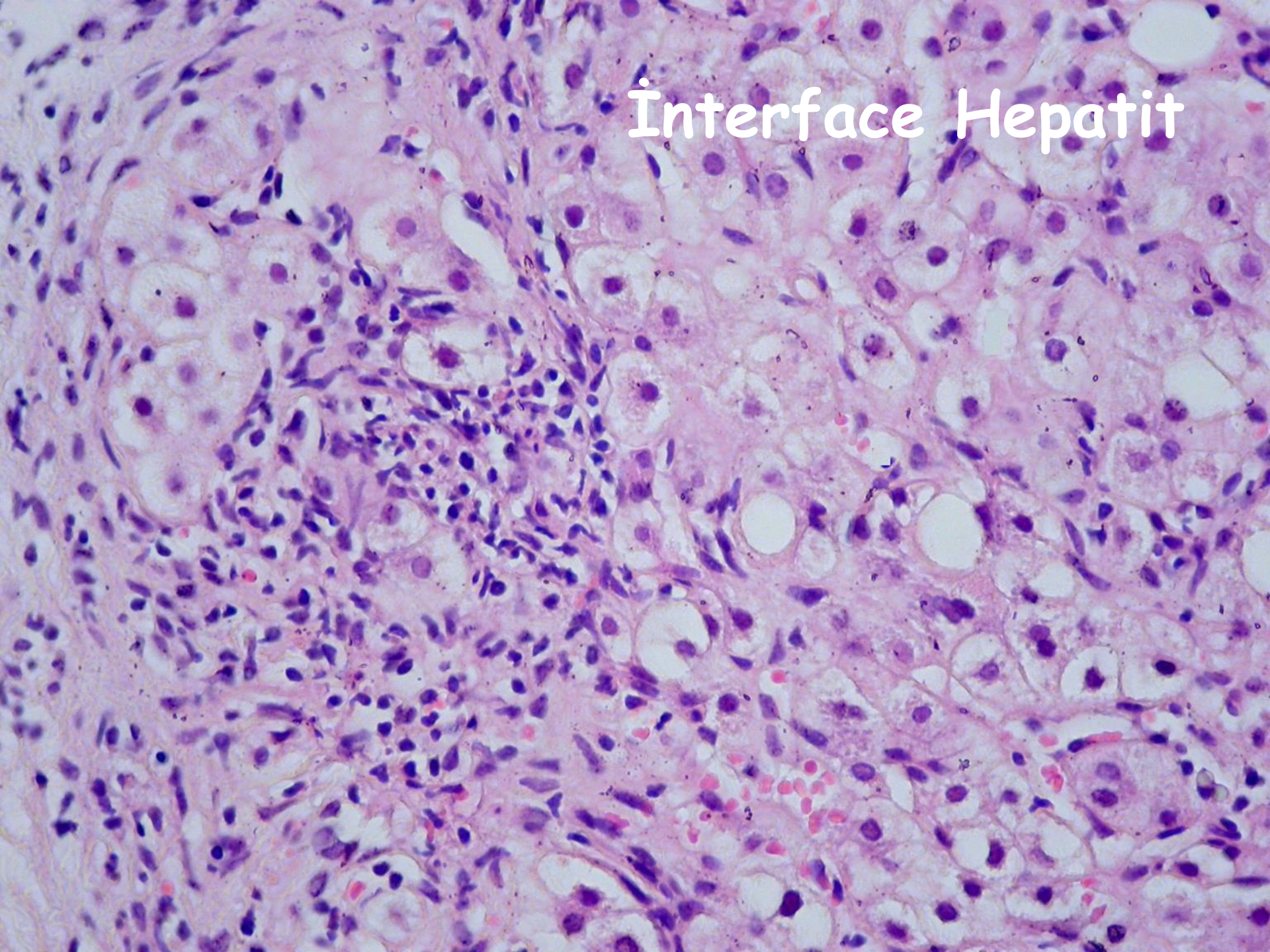
Kronik Viral Hepatit Histopatolojisi6

- Fibrozis
- Kronik viral hepatitte sık görülür.
- Fibrozis ile portal alan genişlemesi siktir.
- Konfluen nekroz ve köprüleşme nekrozu alanlarında fibröz septalar oluşur.
- Porto-portal köprüleşme fibrozisi oluşur.
- Portal alanda fibrozis tip1 ve tip3 kollojen ve retikülin liflerinden oluşur.
- Fibrozis alanlarında aktive stellat hücreler görülebilir(SMA)
- Hastalığın ilerleyen evrelerinde hepatosit rejenerasyonu görülür(2-3 sıralı hepatosit kordonları).

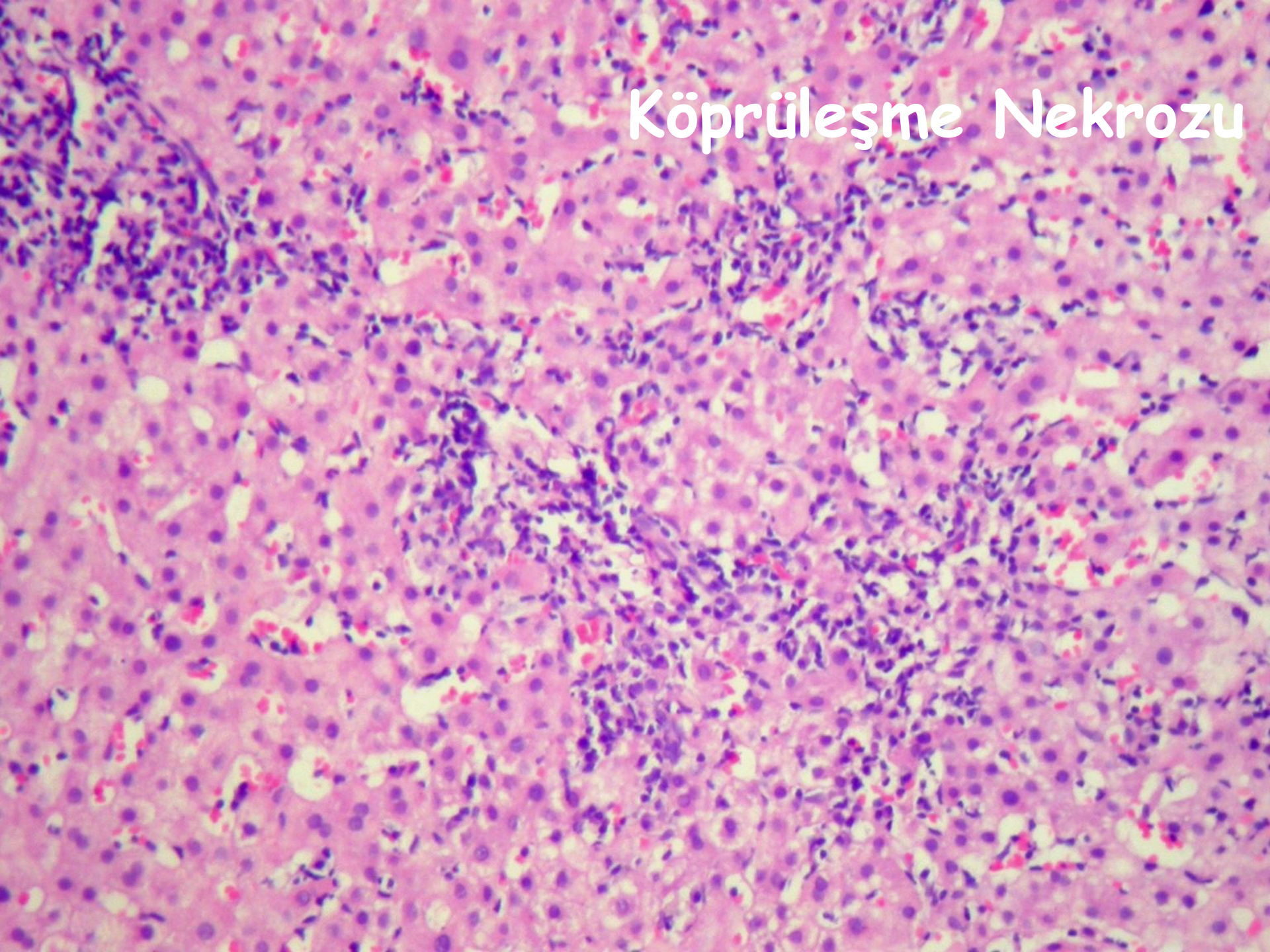
Fokal Nekroz



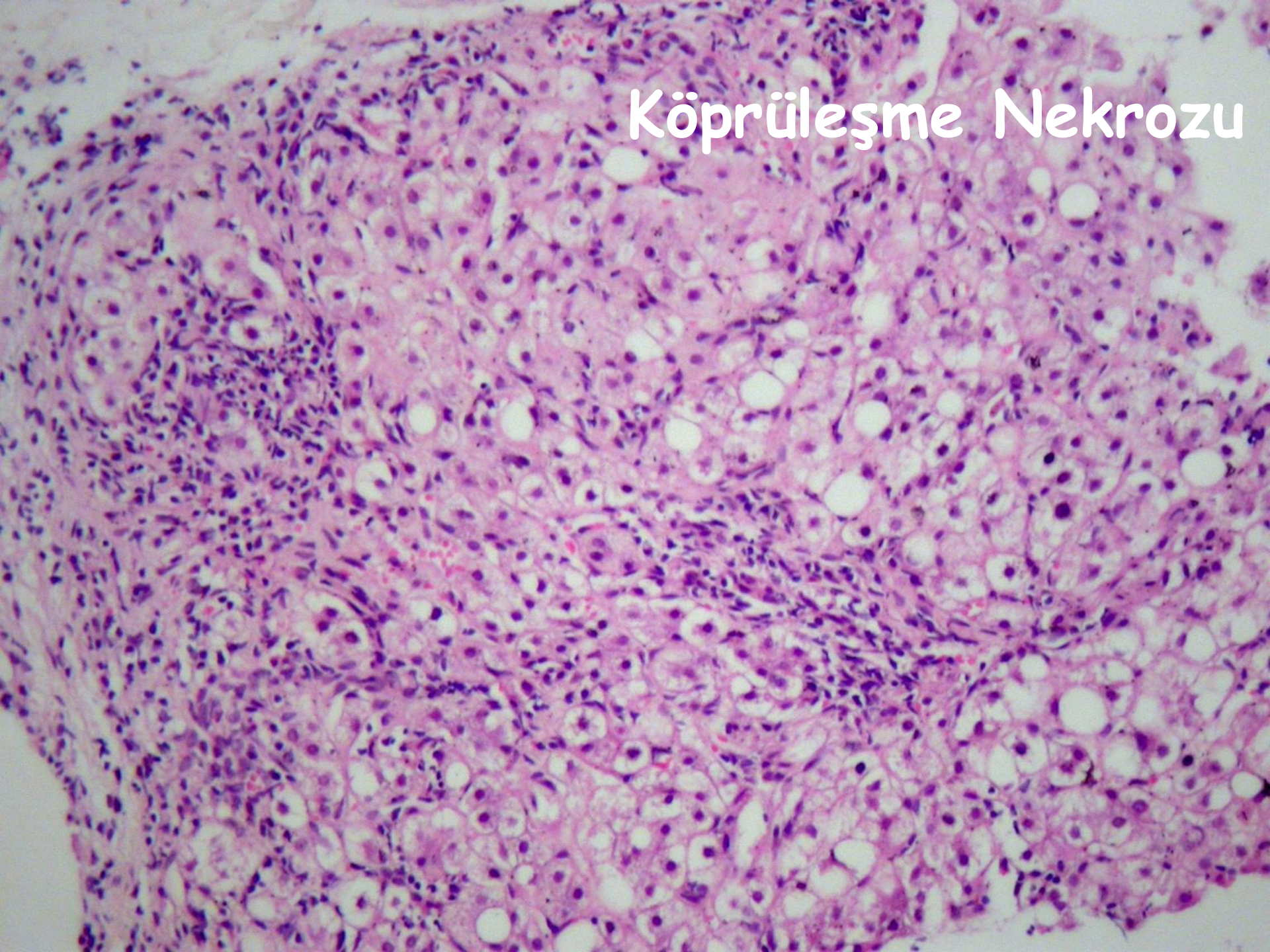
Interface Hepatitis

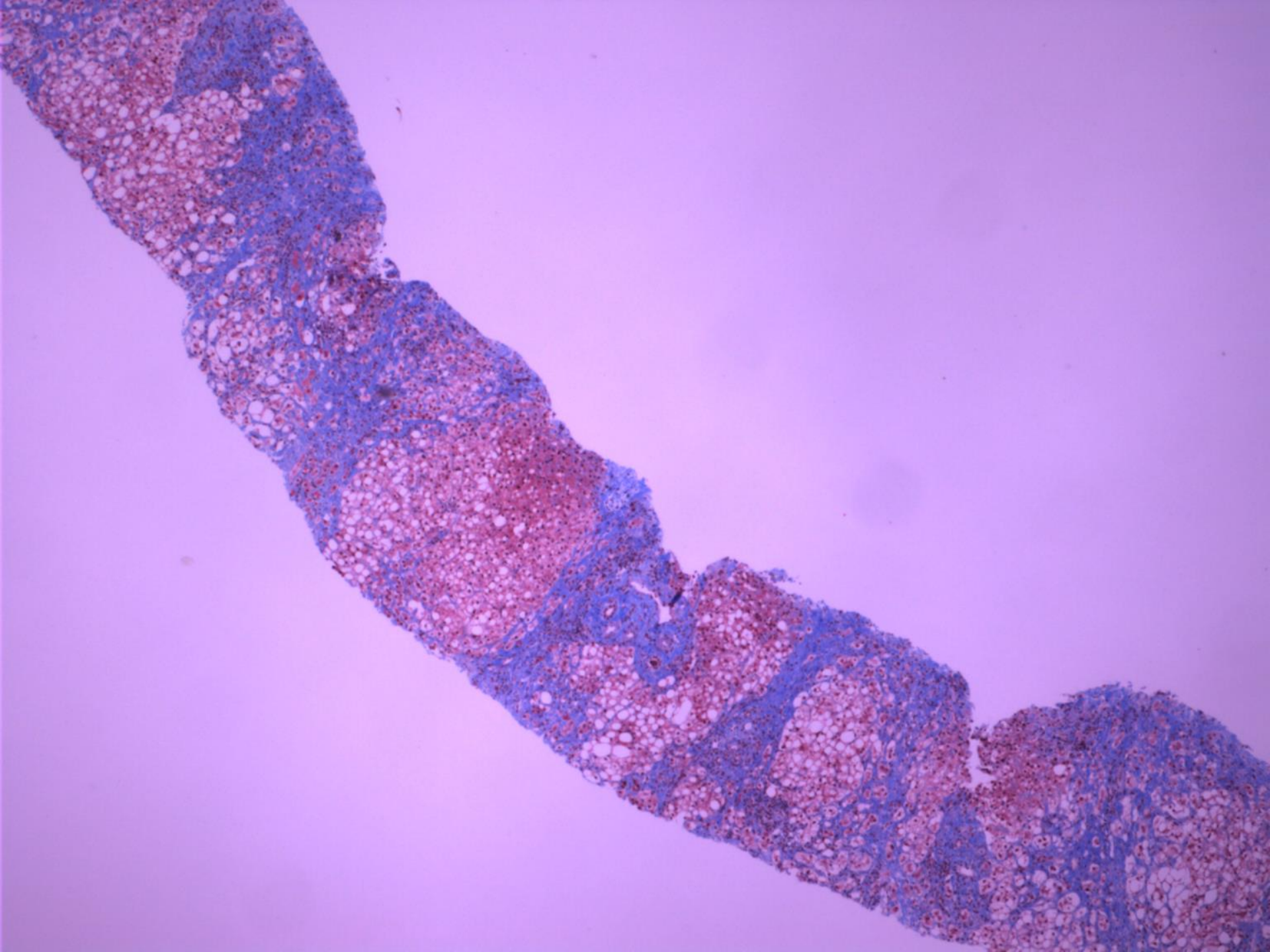


Köprüleşme Nekrozu



Köprüleşme Nekrozu





Etkene Göre Histopatolojik Görünüm-1

Kronik B Hepatit:

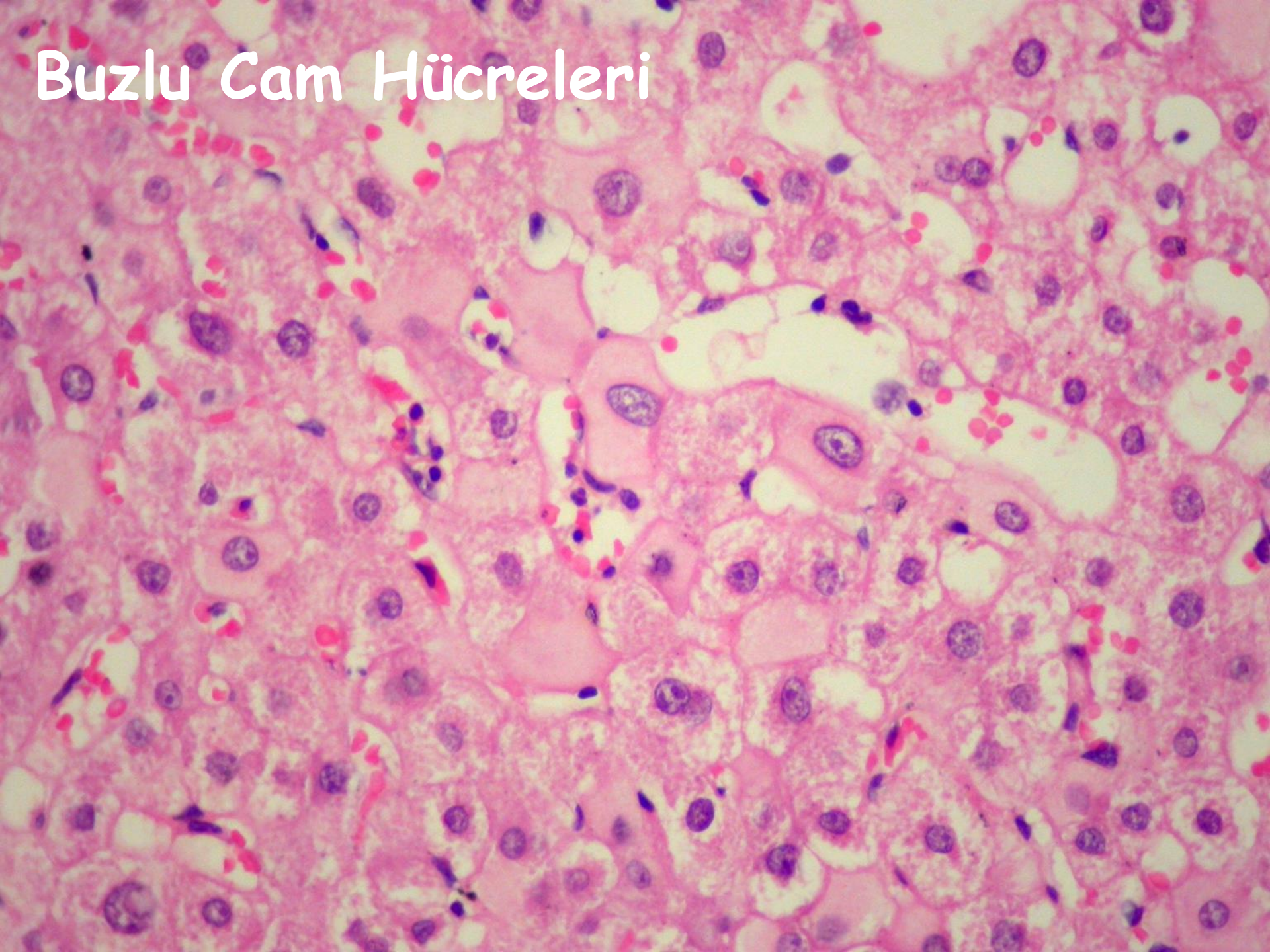
Hepatit B yüzey antijeni içeren düz ER proliferasyonu sonucu buzlu cam görünümünde sitoplazma izlenir(ince –granüler sitoplazma)

Hepatit B yüzey antijeni sitoplazma ve membranda IHKsal olarak saptanabilir.

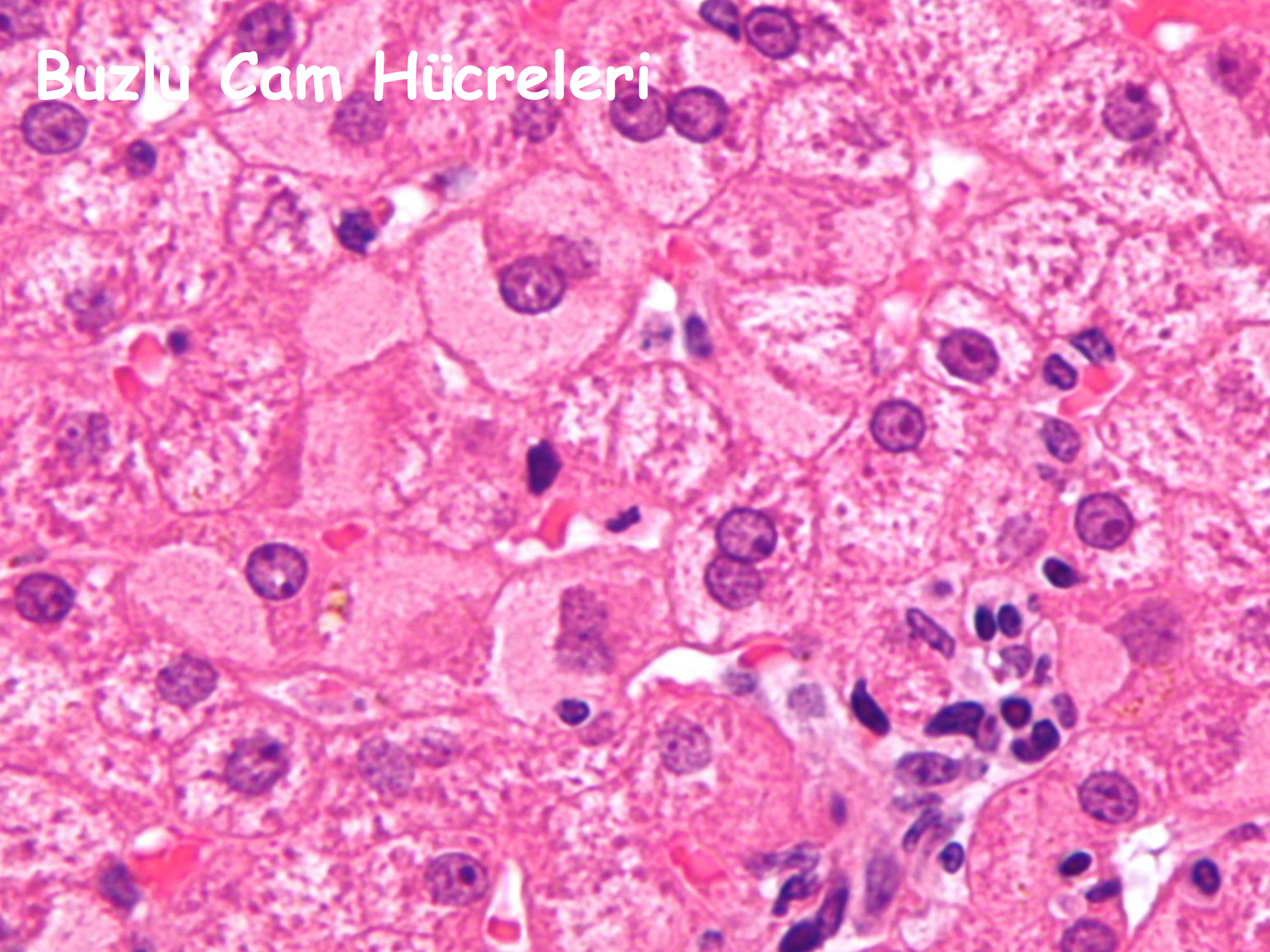
Etkene Göre Histopatolojik Görünüm-2

- Hepatit B kor antijen birikimine bağlı ince-granüler intranükleer inklüzyonlar görülebilir(kumsu nükleus)
- HBcAg IHKsal olarak nükleusda izlenebilir.
- HBV nadiren kolestatik hepatite neden olabilir.
- Bu durumda portal fibröz genişleme , duktuler proliferasyon, hepatositlerde bilirubinositoz izlenir.

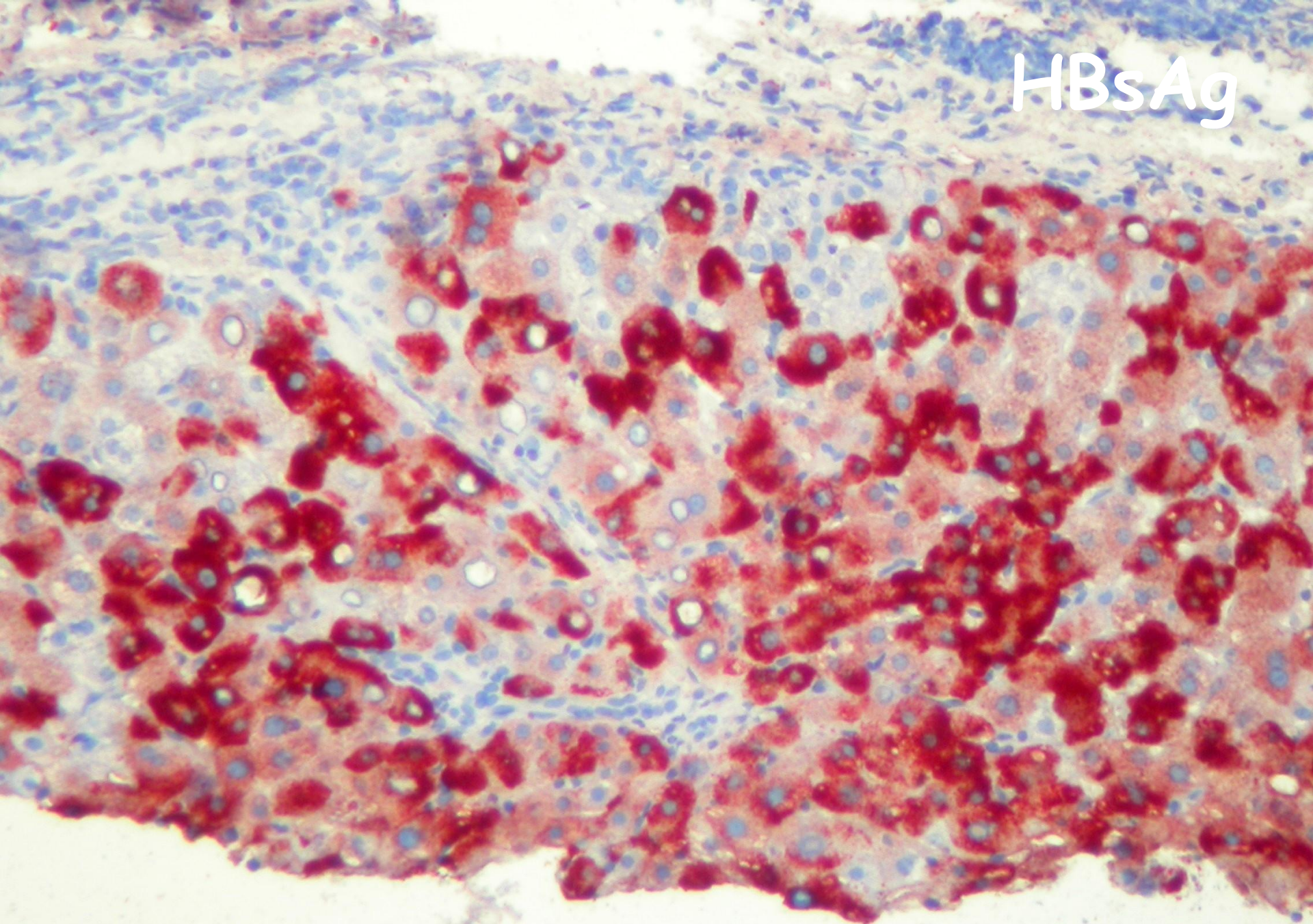
Buzlu Cam Hücreleri



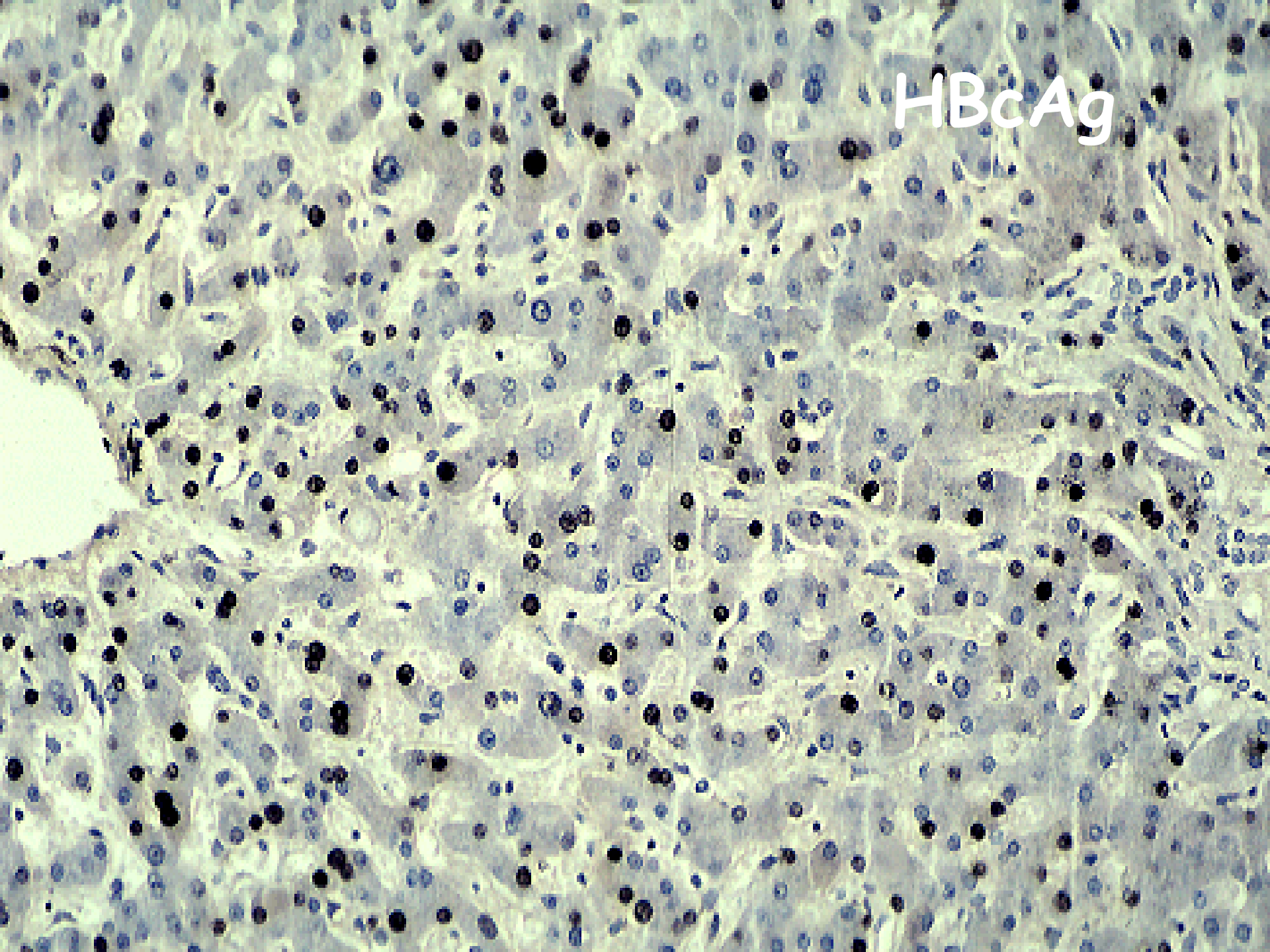
Buzlu Cam Hücreleri



HBsAg



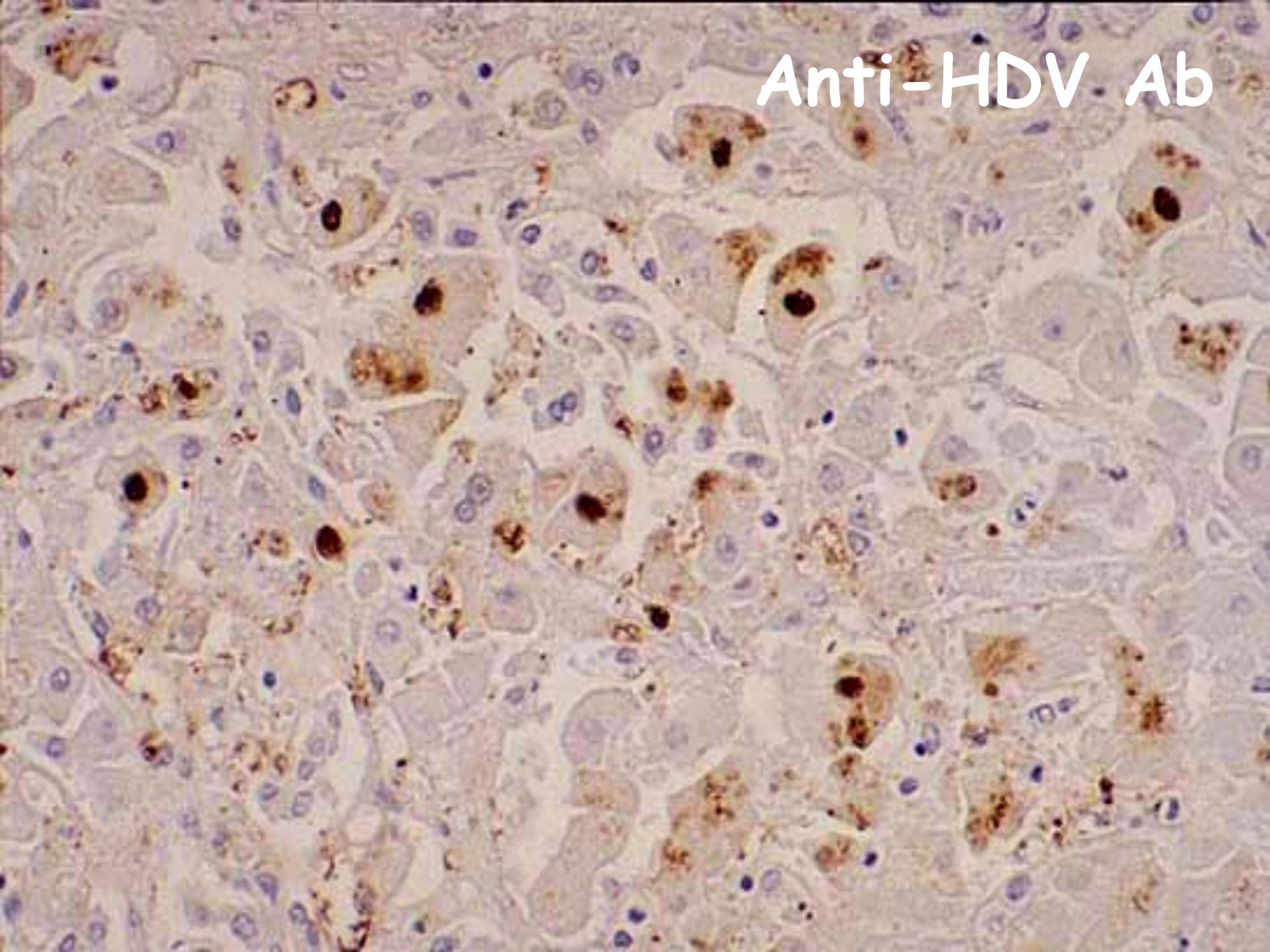
HBcAg



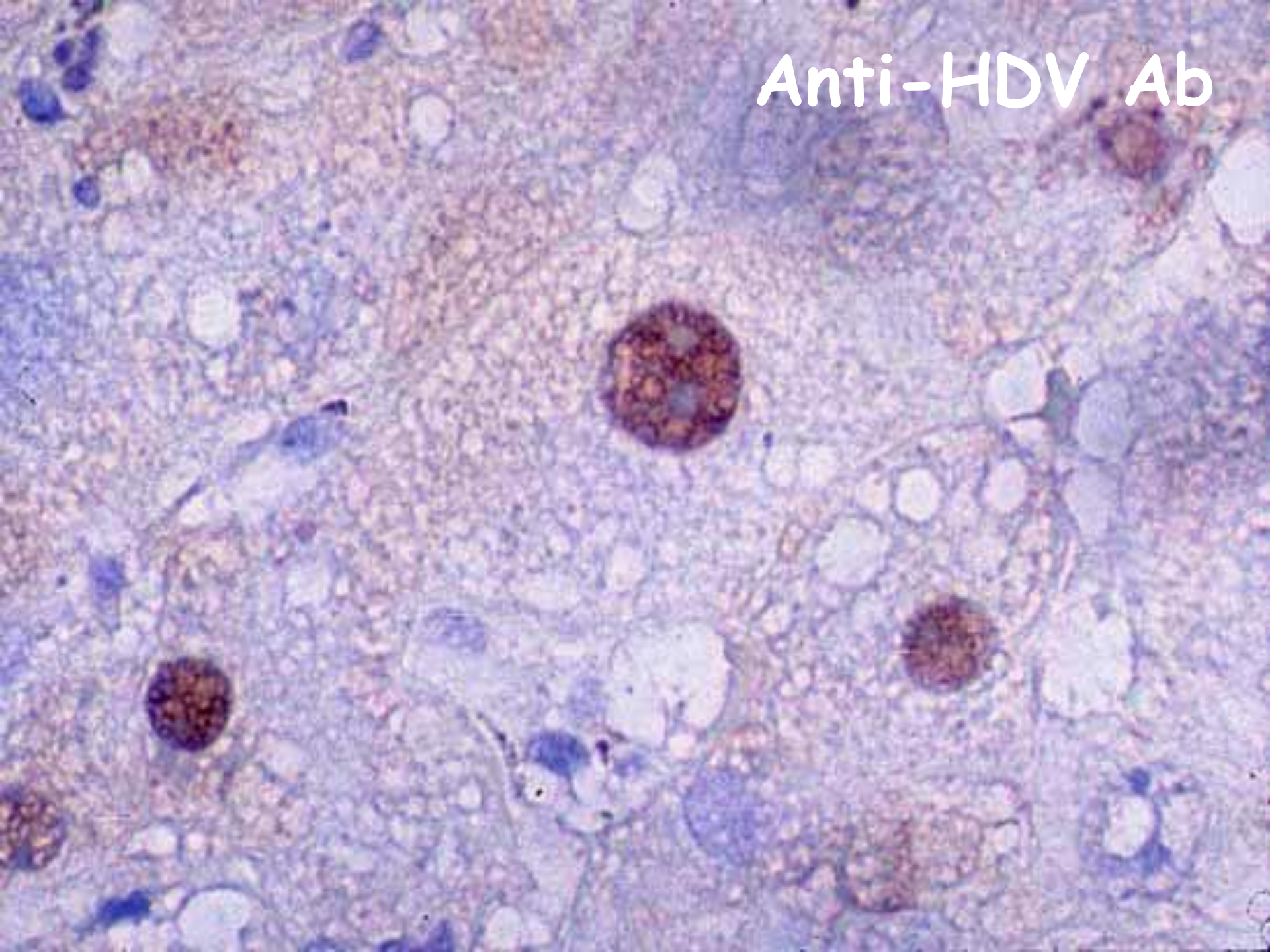
Etkene Göre Histopatolojik Görünüm-3

- Kronik D hepatit:
- HBV ile birlikte koinfeksiyon olarak görülür.
- Morfoloji diğer viral hepatitler ile benzerdir.
- Hepatit D antijeni nükleusta birikerek (kumsu nükleus) görünümü oluşturur.
- Hepatit D Ag IHKsal olarak nükleusta gösterilebilir.

Anti-HDV Ab



Anti-HDV Ab

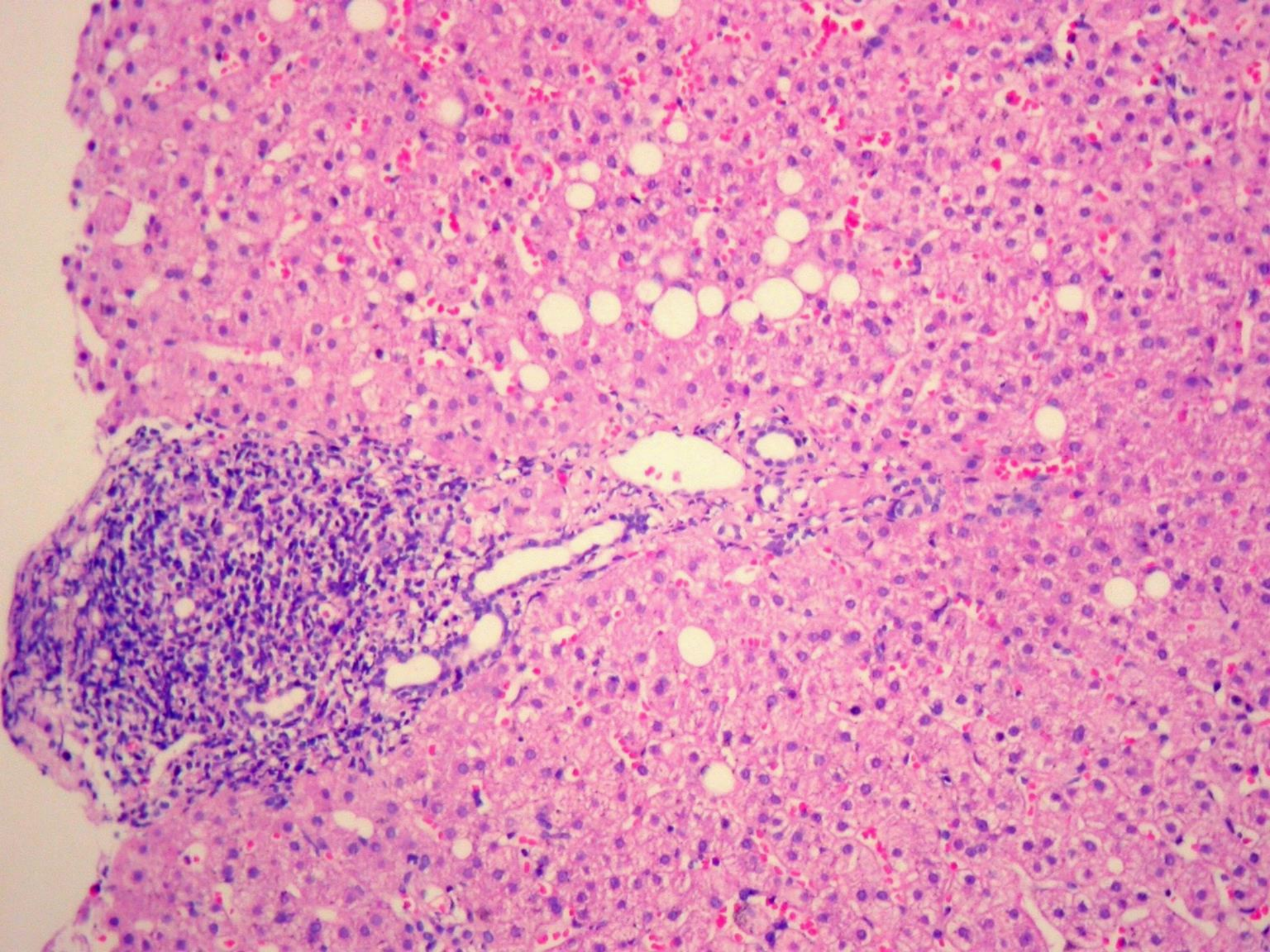


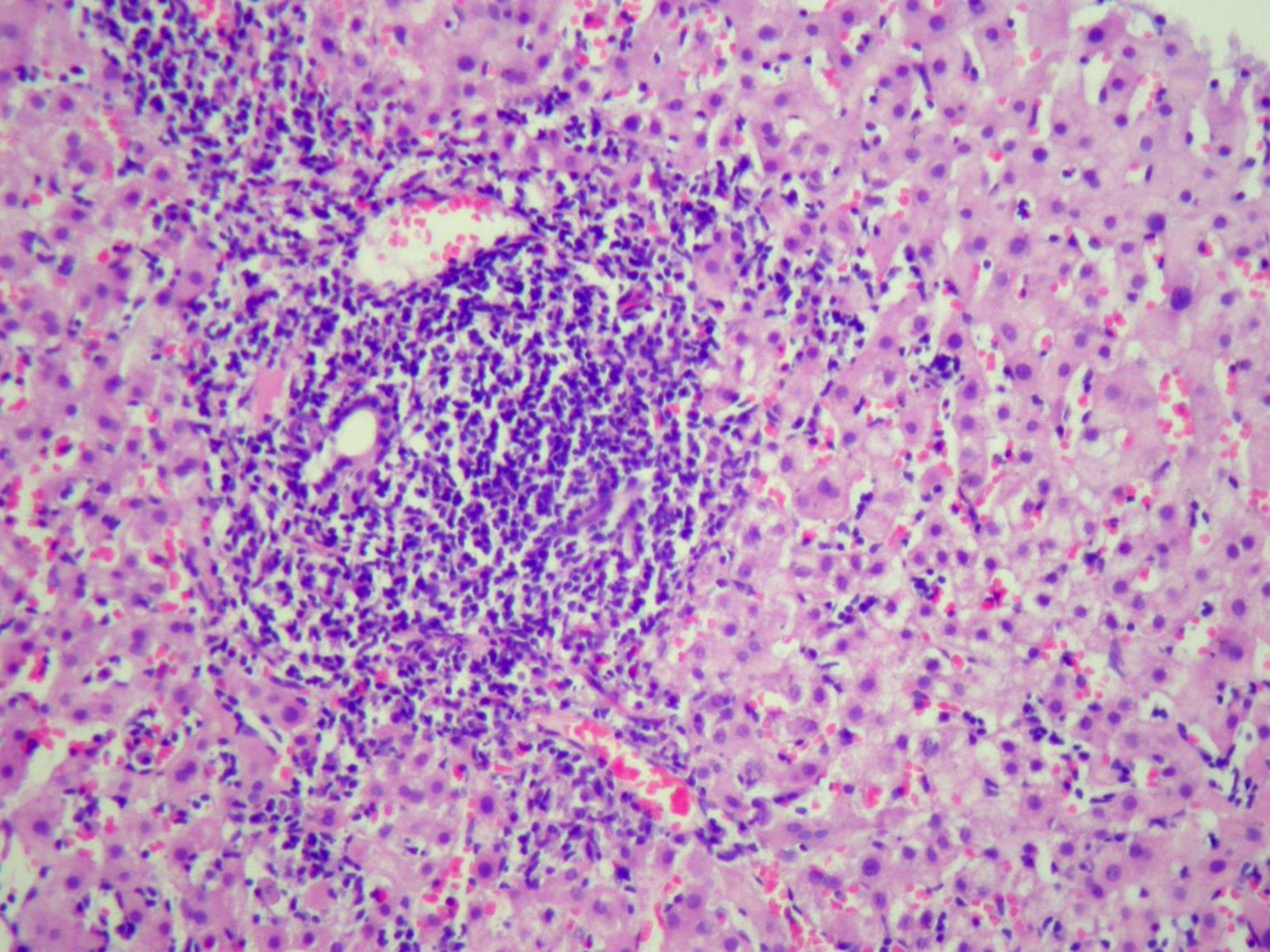
Etkene Göre Histopatolojik Görünüm-4

- Kronik C hepatit:
- Özgül değil ancak karakteristik bulgular gözlenir.
- Portal alanlarda germinal merkezi belirgin lenfoid agregatlar (HBV ve otoimmün hepatitte görülebilir.)
- Safra yolu infeksiyonu
- Yağlı değişiklikler

Etkene Göre Histopatolojik Görünüm-5

- Kronik C hepatit:
- Portal alanlarda plazma hücre belirginliği görülebilir(otoimmün hepatit ekarte edilmelidir)
- Portal alan damarları ve santral vende endotelitis görülebilir.
- Hepatik demir depoları artabilir (Raporda belirtilmeli –interferona yanıtı azaltabilir.)
- HCV nin IHK sal olarak gösterilmesi güvenilir değildir.





Kronik Hepatitlerde Dereceleme ve Evreleme

- Derece: Nekroinflamasyonun şiddeti ve bulguları
- Evre:Fibrozis miktarı
- 1981 yılında Knodell ve arkadaşları/HAI
- Bu sistemde derece ve evre tek başlık altında değerlendirilmektedir.
- 1991 de Scheur skarlama sistemi ortaya atıldı
- Bu sistemde nekroinflamasyon ve fibrozis ayrı değerlendirilmektedir.
- 1994 de Metavir skarlama sistemi önerildi.ni sistemi önerilir(inflamatuvar aktivite ve fibrozis ayrı değerlendirilir.)

- Ishak- modifiya HAI olarak adlandırılan sistem 1995 te öne sürüldü.
- Ishak skorunda inflamatuvar aktivite derecesi ve fibrozis ayrı ayrı belirtilir.
- Ishak skora sisteminde safra yolu inflamasyonu ve hasarı , lenfoid follikül varlığı, steatoz, hepatosellüler displazi, demir, bakır birikimi intrastoplazmik inklüzyonlar belirtilmelidir.

Knodel skoru

- Periportal +/- köprüleşme nekrozu
- Yok=0
- Hafif =1
- Orta(portal alanların çevresinin %50sinden azı)=3
- Belirgin (portal alanların çevresinin %50sinden fazlası)=4
- Orta derece piecemeal + köprüleşme nekrozu=5
- Belirgin piecemeal+ köprüleşme nekrozu=6
- Multilobuler nekroz= 10

Knodell skoru

- Lobül içi dejenerasyon ve fokal nekroz
- Yok=0
- Hafif(asidofil cisimler, balon dejenerasans ve/veya lobül yada nodüllerin 1/3ünden azında dağınık hepatoselüler nekroz)=1
- Orta (1/3—2/3 artmış yangısal infiltrasyon =3
- Belirgin(2/3'ten fazla)=4

Knodel skoru

- Portal yangı
- Yok=0
- Hafif(portal alanların $1/3$ ünden azında serpiştirilmiş yangısal hücreler)=1
- Orta ($1/3$ - $2/3$ artmış yangısal infiltrasyon)=3
- Belirgin($2/3$ 'ten fazlasında yoğun yangı hücreleri)=4

Knodel skoru

- Fibrozis
- Yok=0
- Fibröz portal genişleme=1
- Köprüleşme fibrozisi=3
- Siroz=4

METAVIR SKORU

- Piecemeal nekrozu
- Yok=0
- Hafif=1
- Orta=2
- Ağır=3

METAVİR SKORU

- Lobüler nekroz
- Yok/hafif=0
- Orta=1
- Ağır=2

METAVİR SKORU

- Fibrozis
- Yok=0
- Yıldızimsı genişleme septa yok= 1
- Portal alan genişlemesi+seyrek septa=2
- Çok septa , siroz yok=3
- Siroz=4

Scheuer skorlama sistemi ile derece ve evrelendirme

- 1. derece
- A Portal inflamasyon ve interfaz hepatiti
- 0: Yok veya minimal
- 1: Sadece portal hipertansiyon
- 2: Hafif yada lokalize interfaz hepatit
- 3: Orta veya daha şiddetli interfaz hepatiti
- 4: Şiddetli ve yaygın interfaz hepatiti

Scheuer skorlama sistemi ile derece ve evrelendirme

- B Lobüler Aktivite
- 0: Yok
- 1: İnflamasyon var ancak hepatoselüler hasar yok
- 2: Fokal nekroz yada apoptoz
- 3: Şiddetli hepatoselüler hasar
- 4: Köprüleşme nekrozu içeren hepatoselüler hasar

Scheuer skorlama sistemi ile derece ve evrelendirme

- 2. Evre
- 0: Fibrozis yok
- 1: Portal alan sınırlı fibrozis
- 2: Periportal fibrozis yada portal-portal septa, vasküler ilişkiler normal
- 3: Yapısal bozukluğa neden olan fibrozis , belirgin siroz yok
- 4: Olası yada kesin siroz

ISHAK SKORU

- Periportal veya periseptal interface hepatit
- Yok=0
- Hafif(fokal,az sayıda portal alan)=1
- Hafif/orta(fokal, çoğu portal alanlarda)=2
- Orta (portal alan veya septaların %50'den azı)=3
- Şiddetli (portal alan veya septaların %50'den çoğu)=4

ISHAK SKORU

- Konfluent nekroz
- Yok=0
- Fokal konfluent nekroz=1
- Bazı alanlarda zon 3 nekroz=2
- Çoğu alanlarda zon 3 nekroz =3
- Zon3 nekroz + nadir P-S Köprüleşme=4
- Zon3 nekroz + multibl P-S köprüleşme=5
- Panasiner veya multiasiner nekroz=6

ISHAK SKORU

- Fokal nekroz, apotozis ve fokal inflamasyon
- Yok=0
- 10xBB de 1 veya daha az=1
- 10xBB de 2-4 odak=2
- 10xBB de 5-10=3
- 10x BB de 10 dan fazla =4

ISHAK SKORU

- Portal inflamasyon
- Yok=0
- Hafif, bazı veya tüm portal alanlarda=1
- Orta , bazı veya tüm portal alanlarda=2
- Orta/ belirgin , tüm portal alanlarda =3
- Belirgin, tüm portal alanlarda=4

ISHAK SKORU

- Yapısal değişiklik, fibrozis ve siroz
- Yok=0
- Bazı portal alanlarda fibröz genişleme(kısa fibröz septa var veya yok)=1
- Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme (kısa fibröz septa var veya yok)=2
- Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme+ nadir portal-portal köprüleşme=3
- Portal fibröz ekspansiyon+ belirgin P-P veya P-S köprüleşme =4
- Belirgin köprüleşme (P-P ve P-S) nadir nodül (inkomplent siroz)=5
- Siroz(muhtemelen veya kısmen)=6

Sonuç olarak

- Viral hepatitlerde karaciğer dokusu yeterli ve usulüne uygun olarak örneklenmelidir.
- Uygun fiksatif içerisinde gönderilmelidir.
- Viral hepatit histopatolojik skorlaması dikkatle yapılmalıdır.
- Patoloji raporunda hangi skorlama sistemi kullanıldığı belirtilmelidir.
- Kronik hepatit etyolojisinin belirlenmesinde klinik ve labaratuvar bulguları birlikte değerlendirilmelidir.

