

KRONİK VİRAL HEPATİT PATOLOJİSİ

Dr. Saba KİREMİTCİ

AÜTF Patoloji AD

20. Ultrasonografi Eşliğinde Uygulamalı

Karaciğer Biyopsisi Kursu

3 Mayıs 2019, Ankara

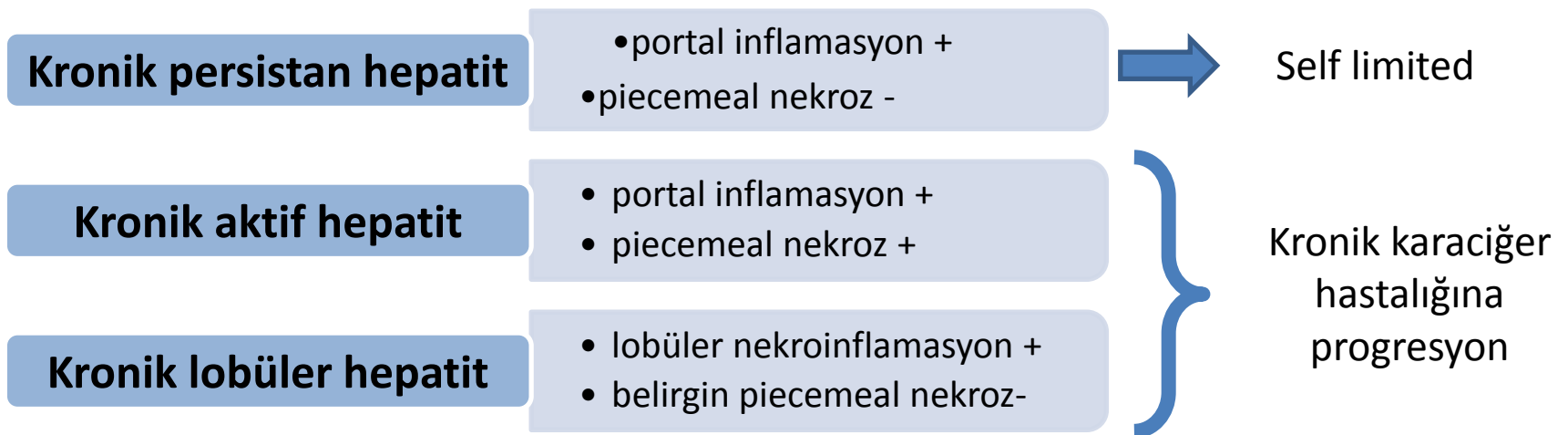
Klinisyen

Kronik hepatit ön tanılı bir biyopside hangi sorularına yanıt bekler?

- Kronik hepatit? / Başka bir hastalık?
- Eşlik eden başka bir hastalık?
Hangi hastalığa ait hasar predominant?
- Karaciğer hasarının şiddeti? / evresi?
- Tedavi yanıtı

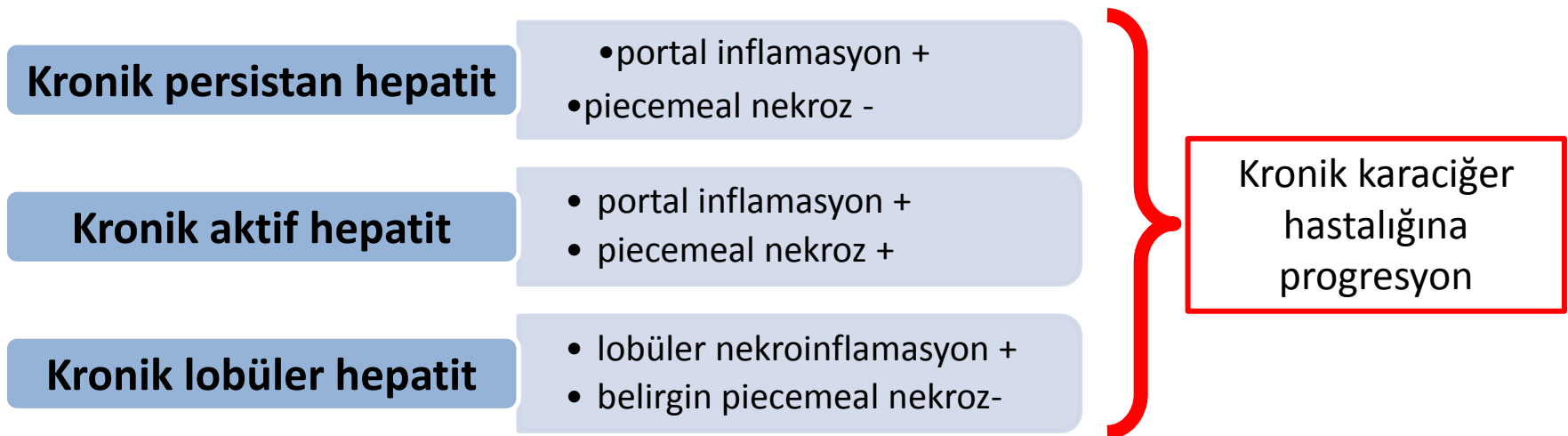
Kronik hepatit ... Tarihsel gelişim

- 1980s nonA - nonB hepatit dönemi



Kronik hepatit ... Tarihsel gelişim

- *1980s* nonA - nonB hepatit dönemi



- *Hepatit C serolojik testlerinin geliştirilmesi*
 - * İnfeksiyonun biyolojik gelişimi daha iyi anlaşıldı
 - * Klasifikasyonun limitasyonları farkedildi

..... ve artık bu terimler eskide kaldı.

Kronik Hepatit Morfolojik Bulgular

I- Elementer lezyonlar

* Ortak bulgular

II- Karakteristik bulgular

* Etyolojiye yönelik bulgular

Kronik Hepatit Morfolojik Bulgular

I- Elementer lezyonlar

* Ortak bulgular

- Portal iltihap
- İnterfaz (piecemeal nekroz) hepatiti
- Lobüler iltihap (nekroinflamasyon)
- Fibrozis

II- Karakteristik bulgular

* Etyolojiye yönelik bulgular

Kronik hepatit histopatolojisi gösteren hastalıklar

Kronik B hepatiti

Kronik C hepatiti

Kronik D hepatiti

Kronik ilaç/toksik hepatit

Otoimmün hepatit

Kriptojenik hepatit

PBS, PSK, Wilson hastalığı vb

Kronik Hepatit



Karaciğer hasarının derecelendirilmesinde;



karaciğer biyopsisi GOLD STANDART !

I- Elementer lezyonlar

* Ortak bulgular

- Portal iltihap
- İnterfaz (piecemeal nekroz) hepatiti
- Lobüler iltihap (nekroinflamasyon)

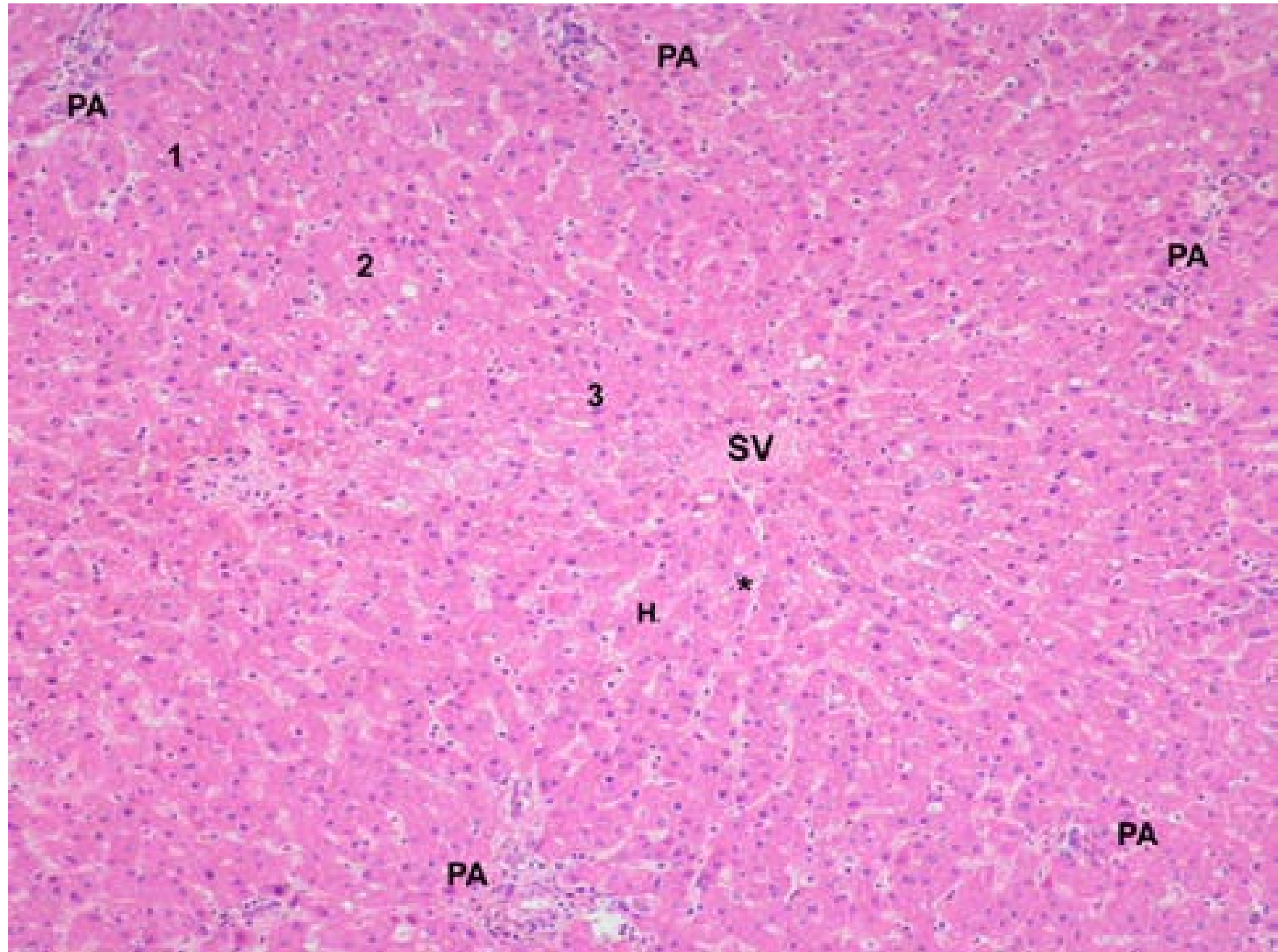


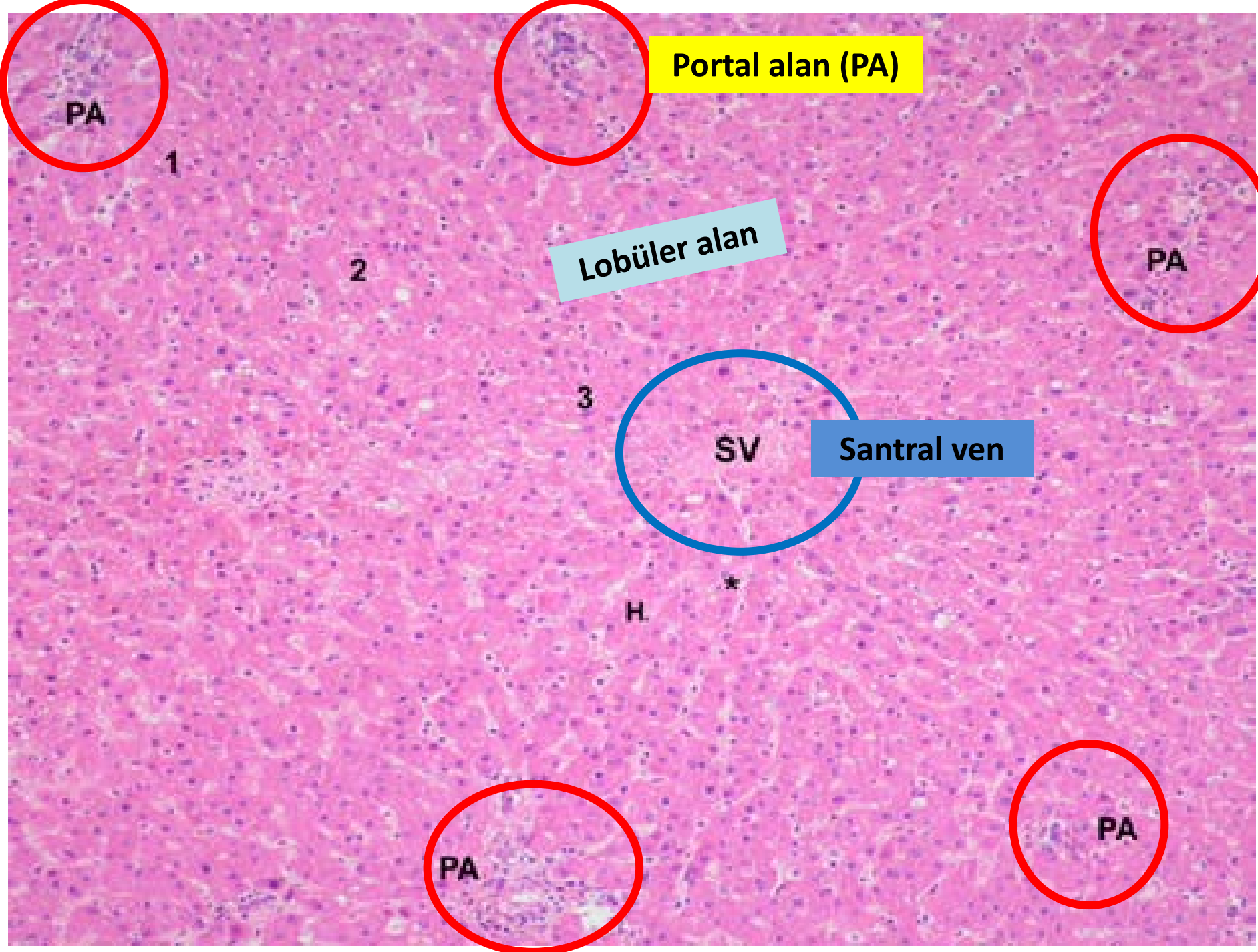
Grade (Derece)

- Fibrozis



Evre (Stage)





Portal alan (PA)

Lobüler alan

Santral ven

SV

PA

1

2

3

PA

H

PA

PA

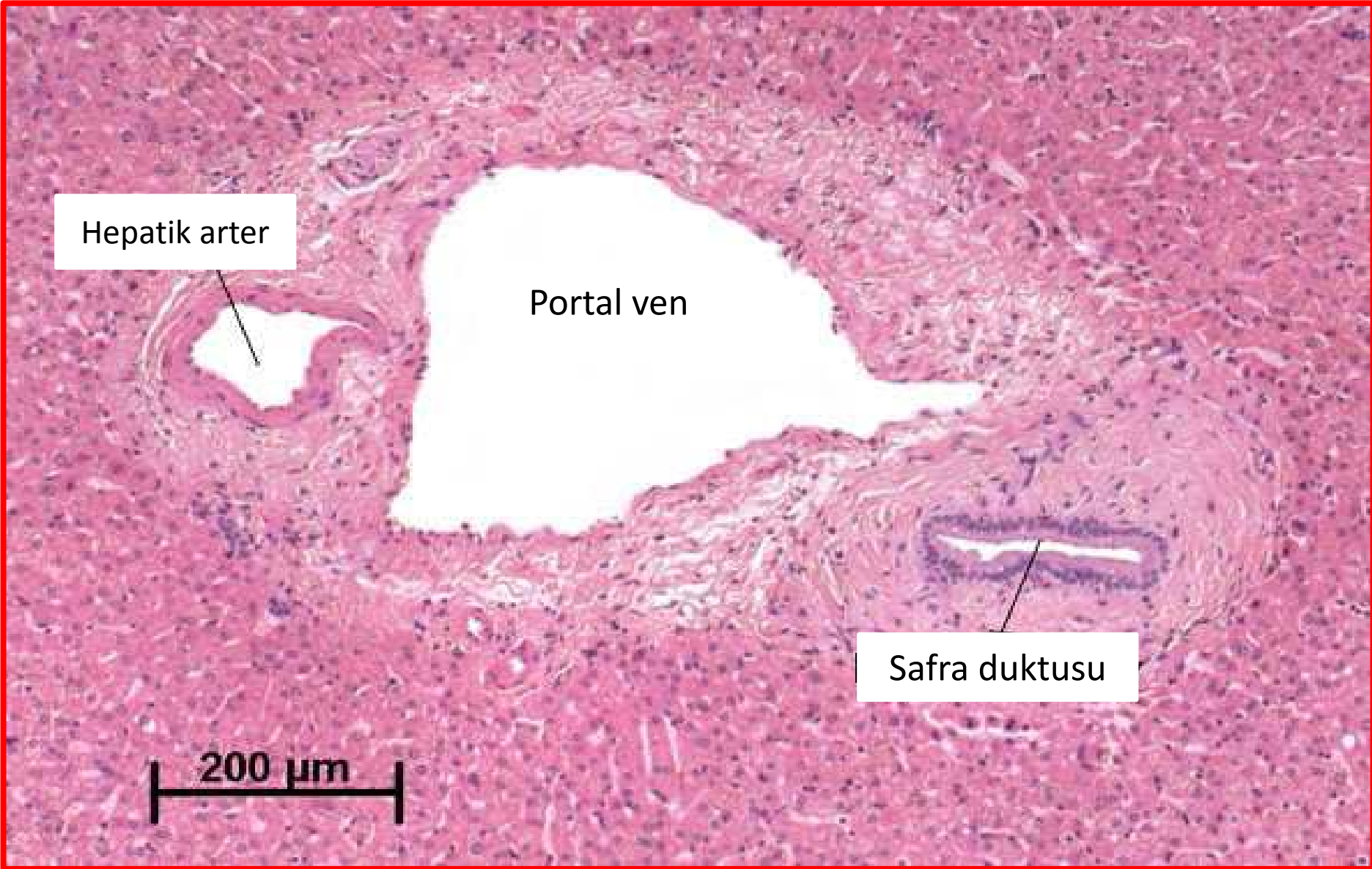
Portal alan

Hepatik arter

Portal ven

Safra duktusu

200 μm



A high-magnification histological image of liver tissue stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows a dense population of hepatocytes with prominent nuclei and varying degrees of cytoplasmic vacuolization. There is a significant inflammatory infiltrate, with numerous small, dark-staining nuclei (likely lymphocytes) scattered throughout the tissue, particularly in the spaces between the hepatocytes. The overall architecture suggests a chronic inflammatory process.

HEPATİT B

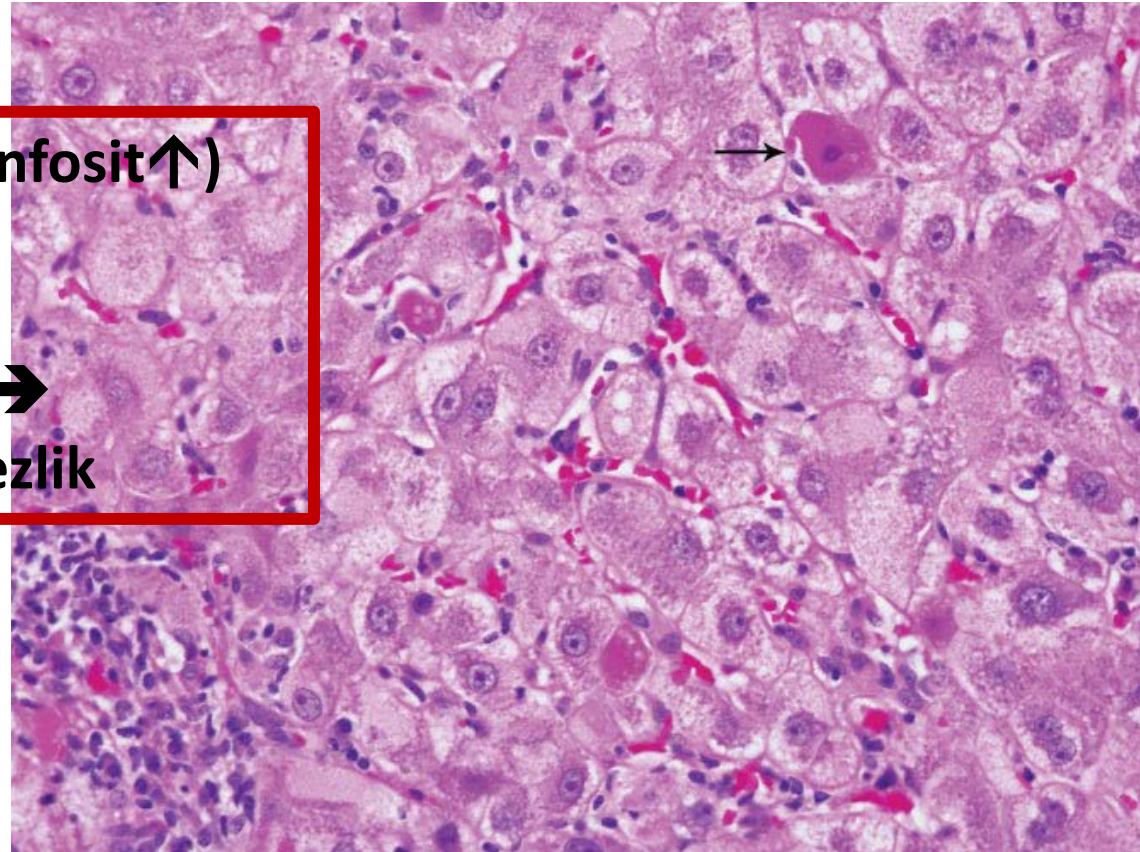
Karaciğer Biyopsi Bulguları

- Hepatit B histopatolojisi çeşitlidir;
 - * hastalığın klinik seyrini yansıtır.
- Akut enfeksiyon sonrası genellikle virüs temizlenirken, diğerleri kronik hepatite ilerler.
 - Akut hepatit B
 - Kronik hepatit B

Akut Hepatit B

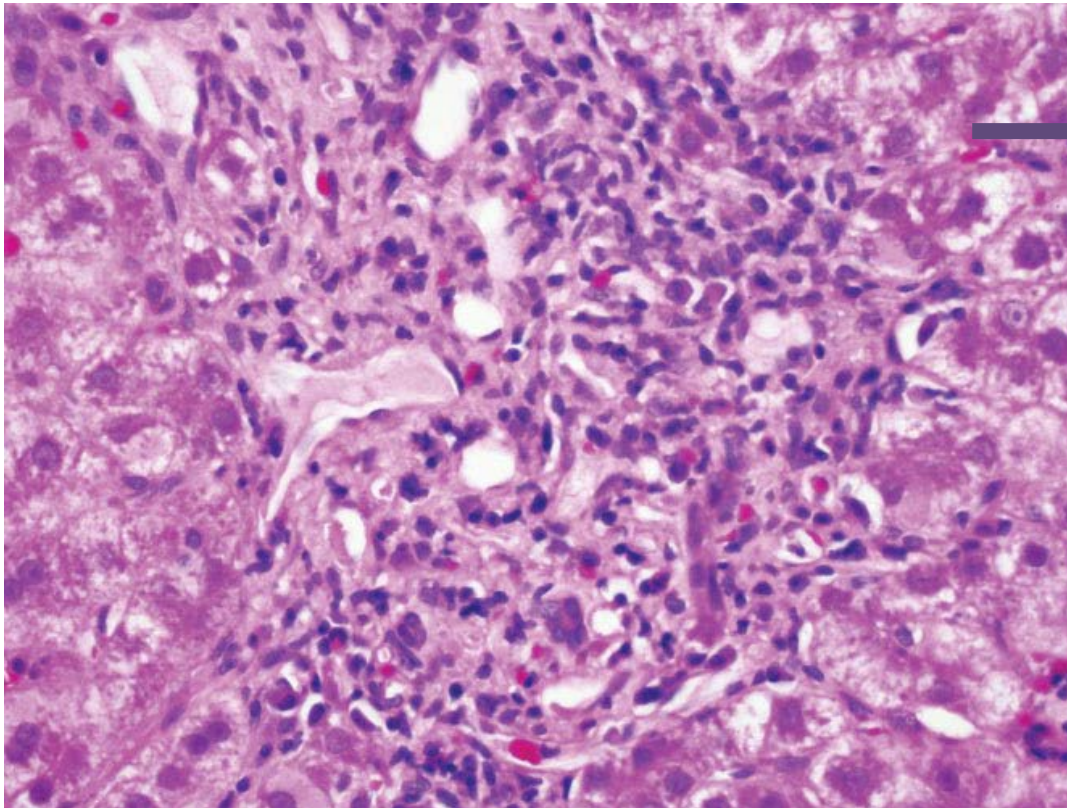
- Biyopsi yapılmıyor.
- **Akut hepatit paterni;**
 - kronik hepatit b akut alevlenmesi
 - hepatit D ile akut süperenfeksiyon
 - ilaç hasarı

**Lobüler inflamasyon (lenfosit↑)
Balon dejenerasyon
Apopitotik cisimcikler
Şiddetli lobüler nekroz →
fulminan hepatik yetmezlik**



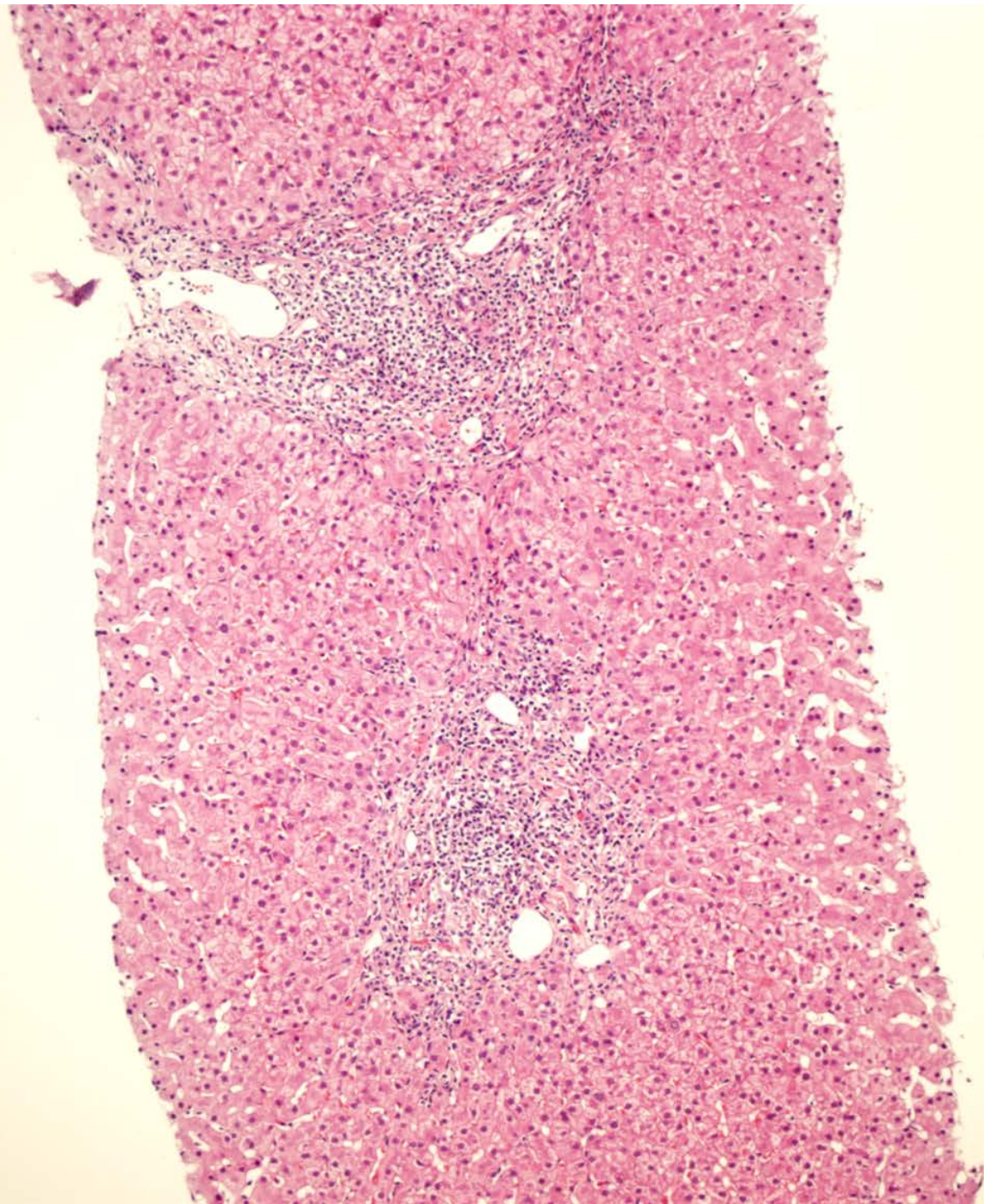
Kronik Hepatit B

- Değişen derecelerde lenfosit predominant portal inflamasyon
 - +
 - İnterfaz hepatit
 - +
 - lobüler inflamasyon



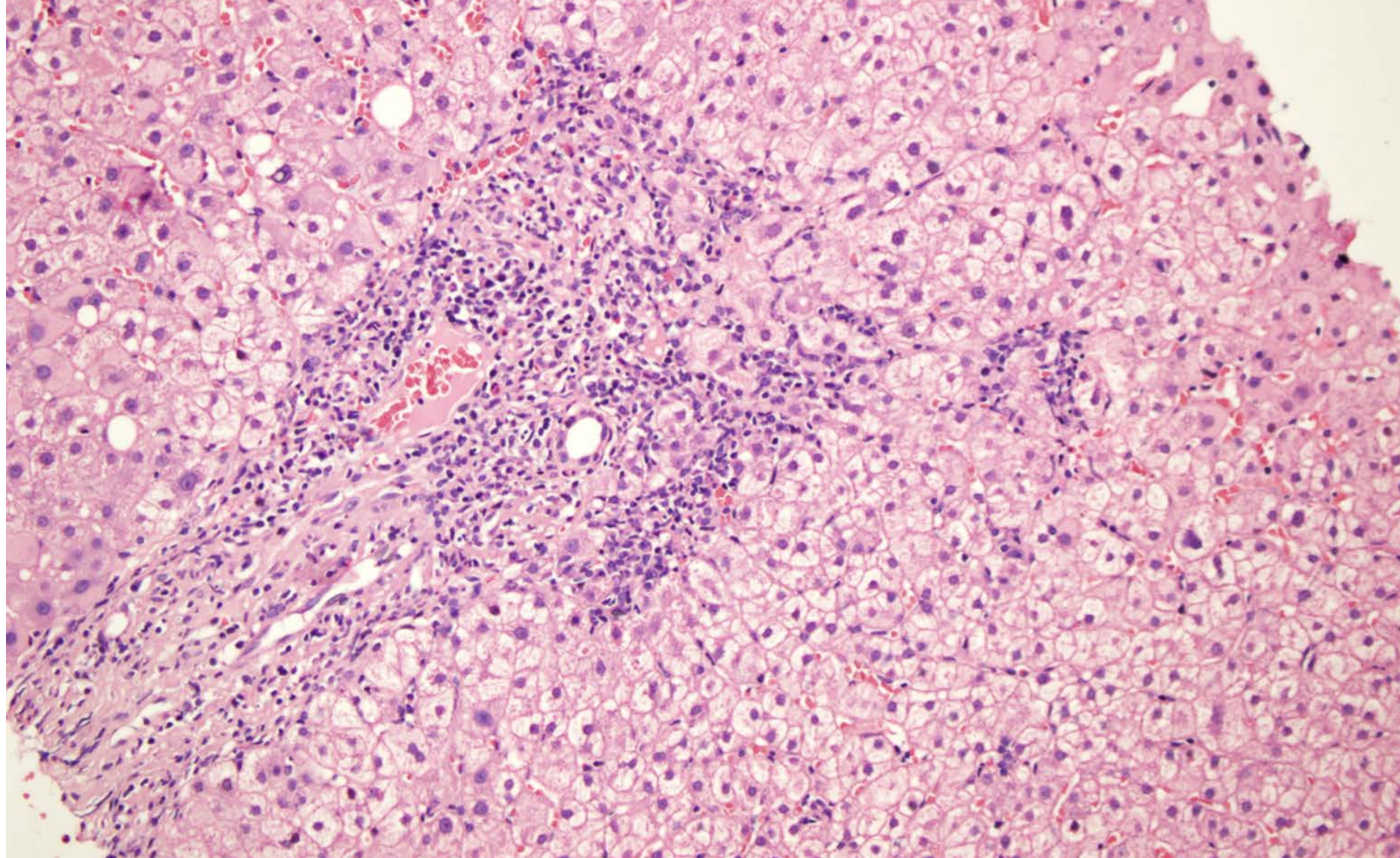
→ hafif portal inflamasyon
hafif interfaz hepatiti

**** İnflamasyon immün-tolerant ve inaktif taşıyıcı fazında minimalken, immün reaktif fazda belirgindir.**



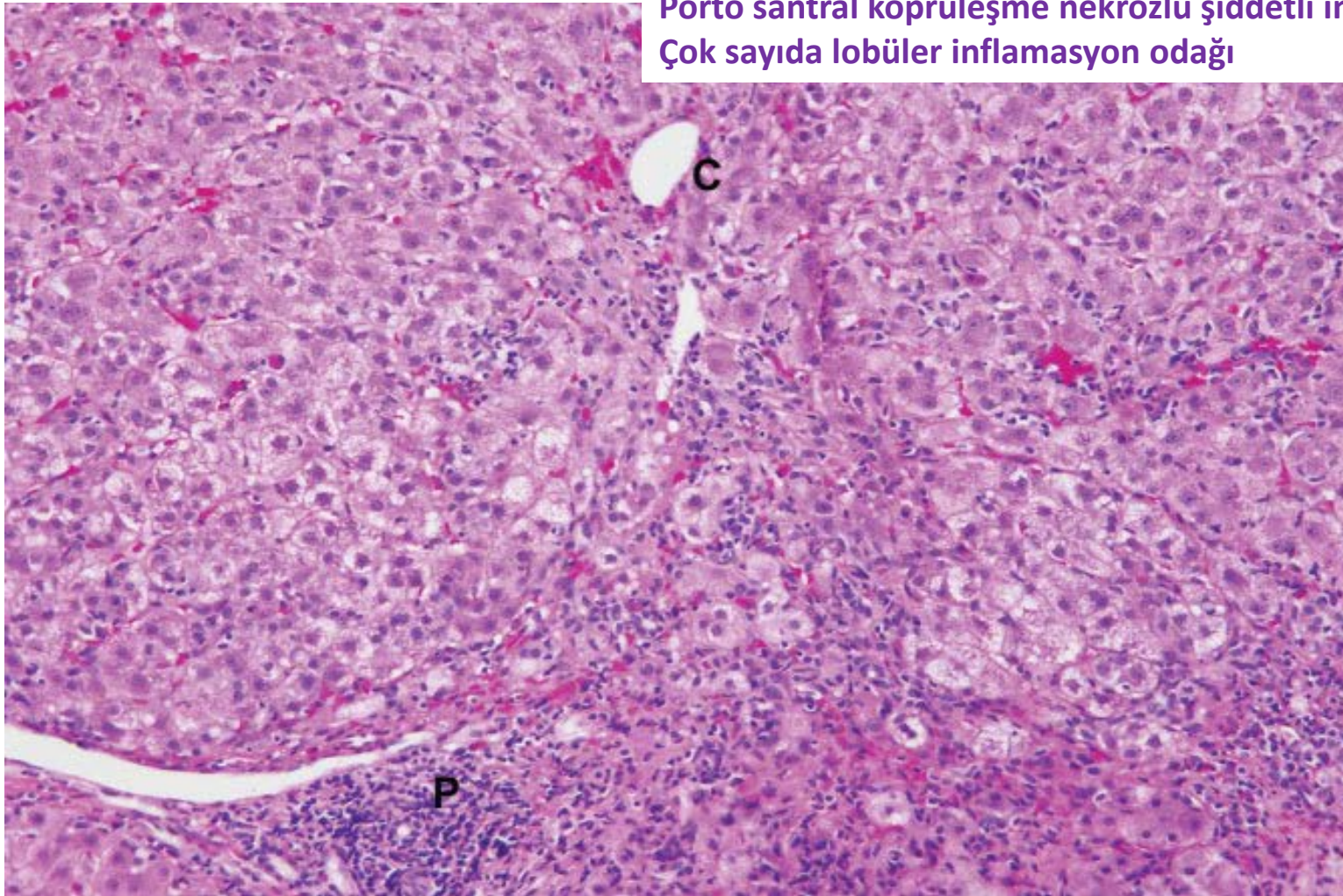
interfaz hepatiti

(lenfoplazmositik inflamasyon portal–parankimal yüzeyi geçerek periportal hepatositlerin arasına girer.)



Kronik Hepatit B

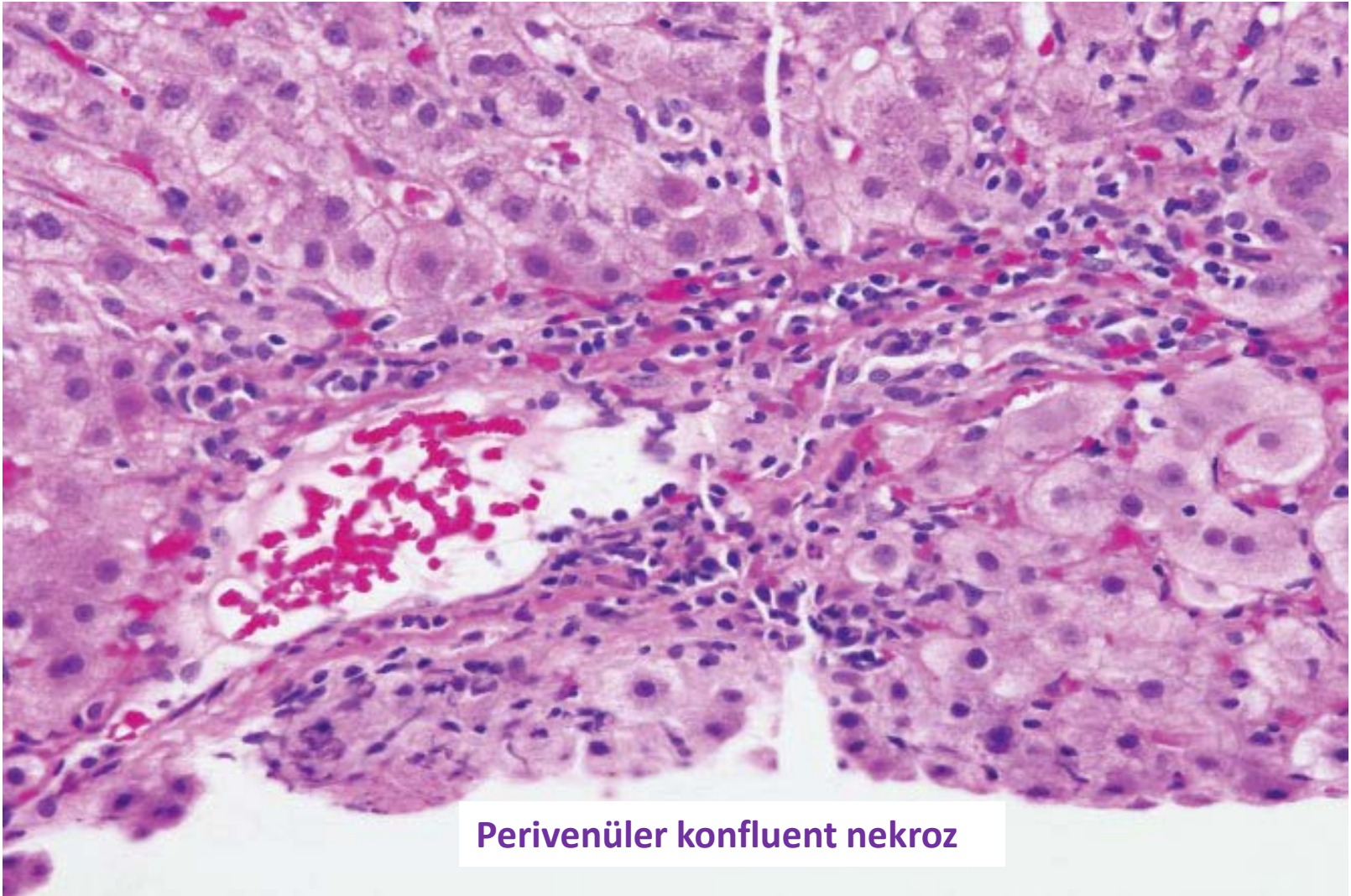
- portal alanları birbirine veya santral venlere bağlayan inflamasyon şeklinde köprüleşme nekrozları olabilir



Porto santral köprüleşme nekrozlu şiddetli inflamasyon
Çok sayıda lobüler inflamasyon odağı

Kronik Hepatit B

- Birbirini takip eden çok sayıda hepatositi etkileyen nekroinflamatuvar aktivite → “konfluent nekroz”



Perivenüler konfluent nekroz



Kronik Hepatit B

- Portosantral köprüleşme nekrozları veya konfluent nekroz gösteren karaciğerler daha yüksek fibrozis evresi gösterme eğilimindedirler!
➔ inflamasyon tipik olarak skarlaşma ile ilişkilidir.



FİBROZİS

*Dinamik reperatif bir süreçtir.

*Viral hepatitlerde
kronik inflamasyon, hepatosit kaybı ve
rejenerasyonun sonucu olarak ortaya çıkar.

FİBROZİS

hafif portal ekspansiyon



periportal fibröz bantlar

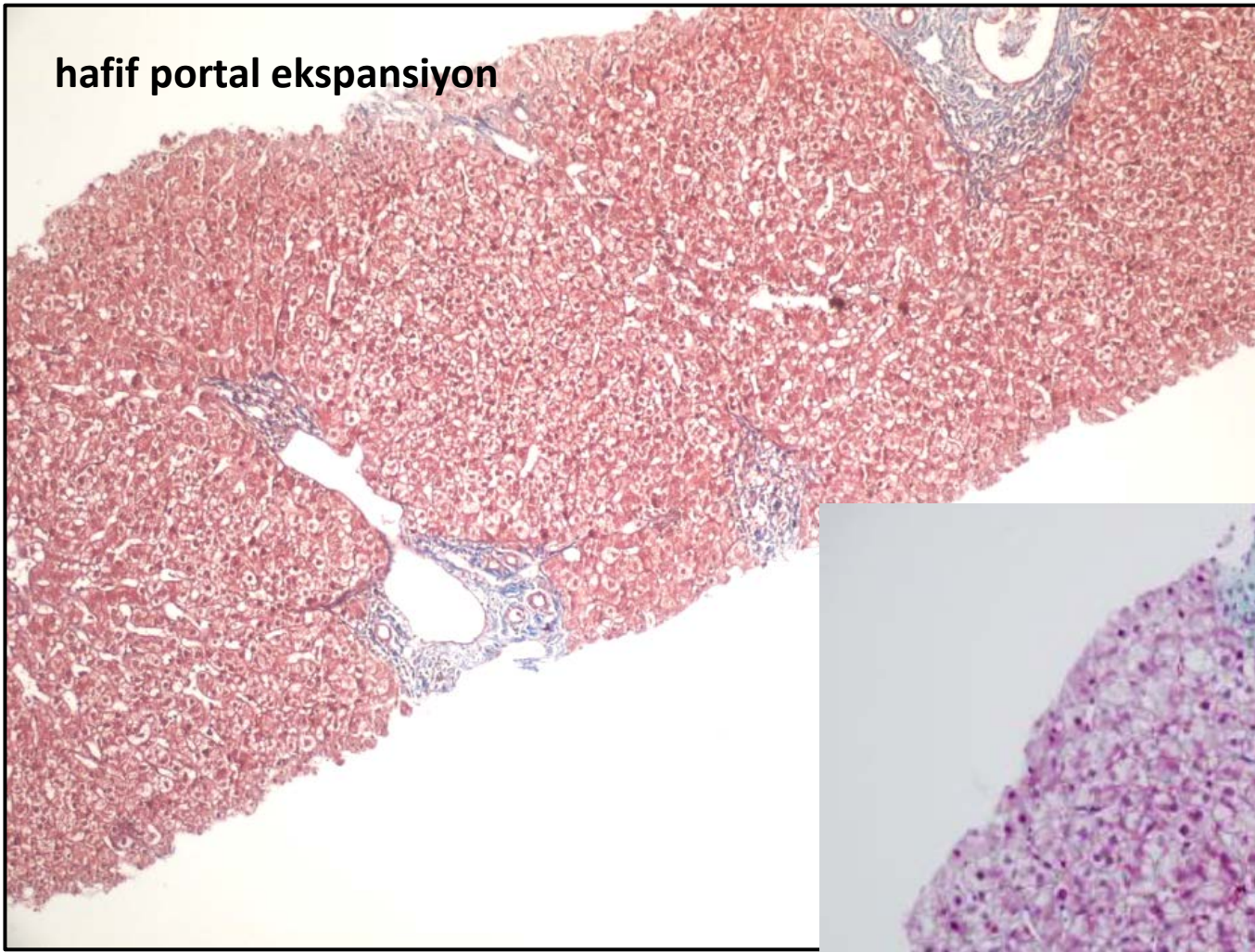


köprüleşme fibrozisleri

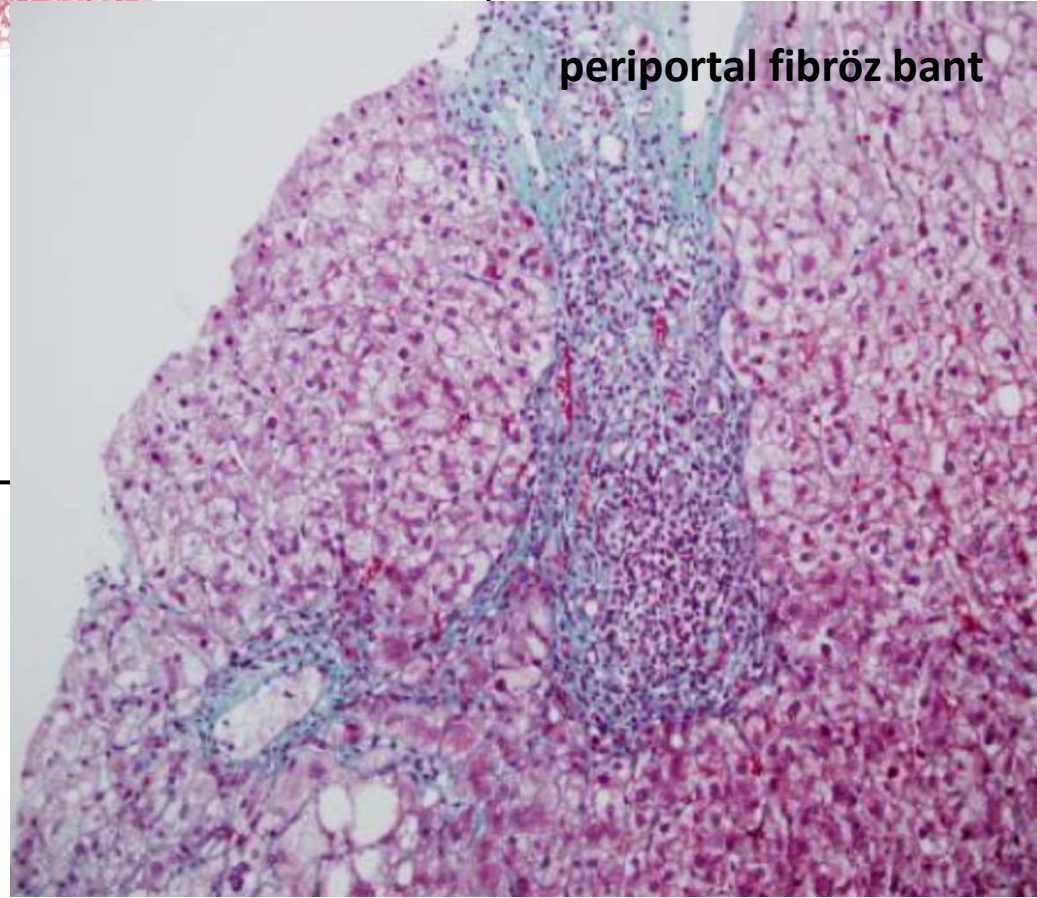


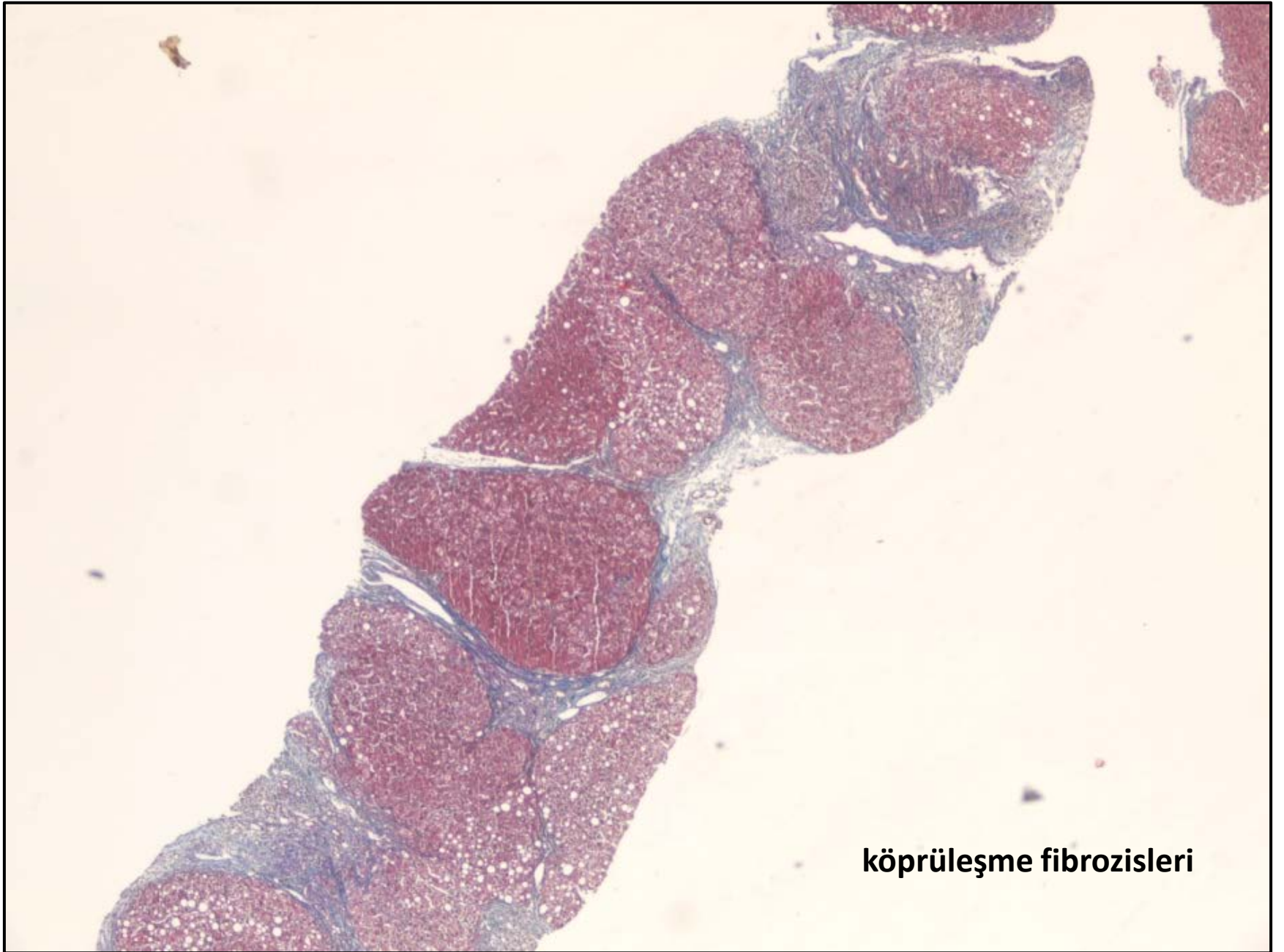
siroz

hafif portal ekspansiyon



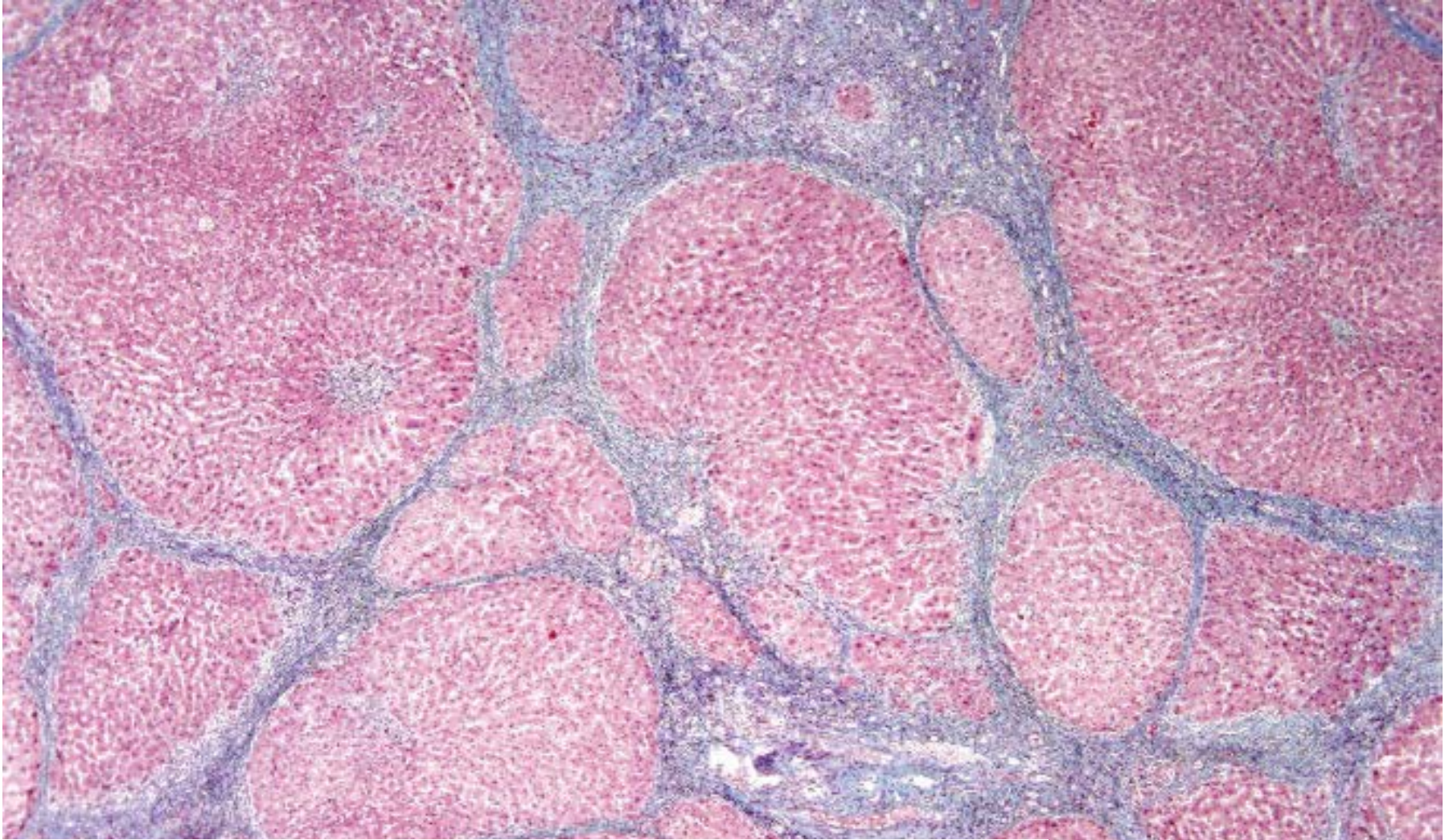
periportal fibröz bant





köprüleşme fibrozisleri

Kronik Hepatit B



Fibrotik bantlar ile arktektürde bozulma; nodül formasyonu
Sirotik karaciğer

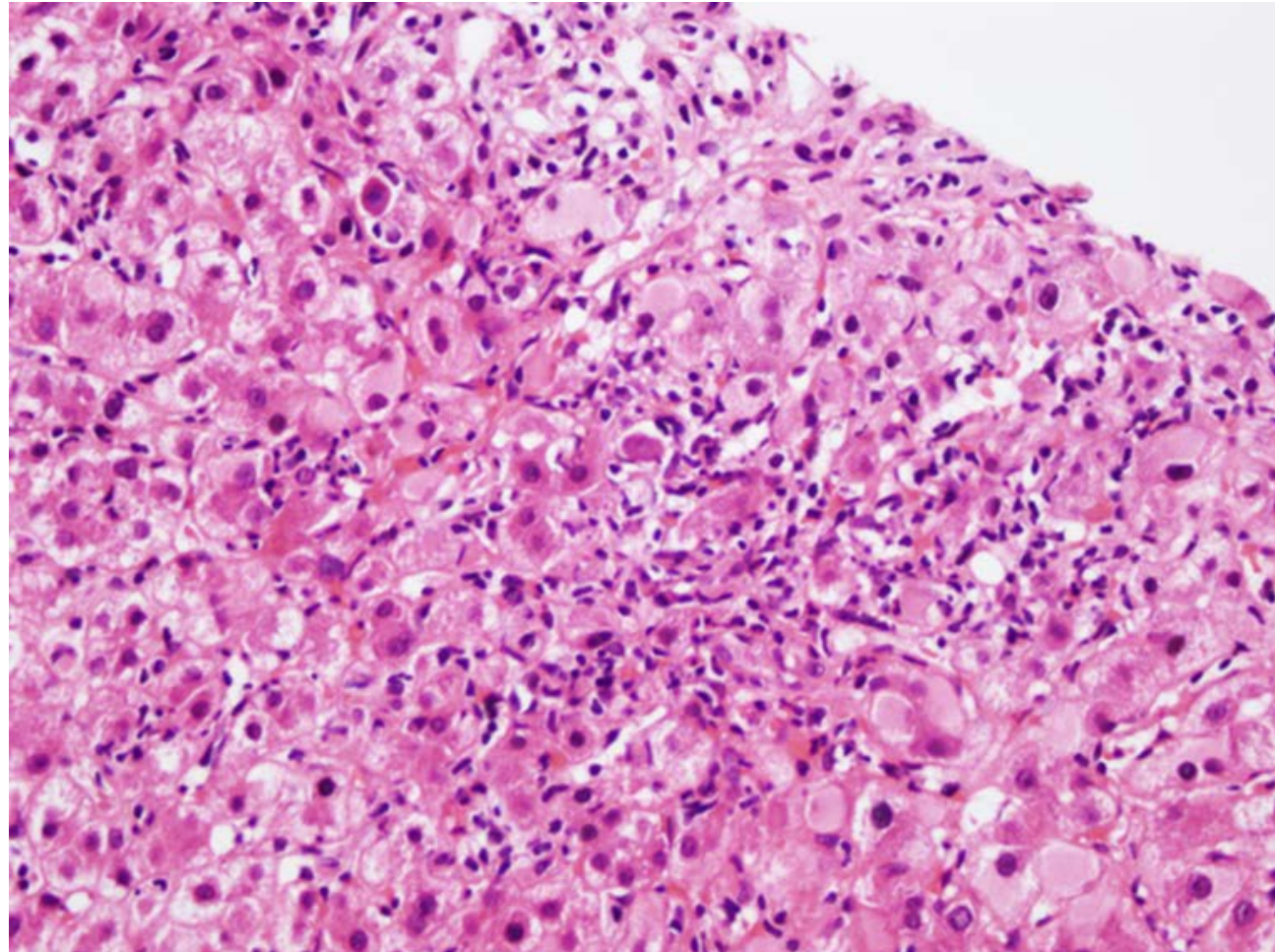
Trikrom

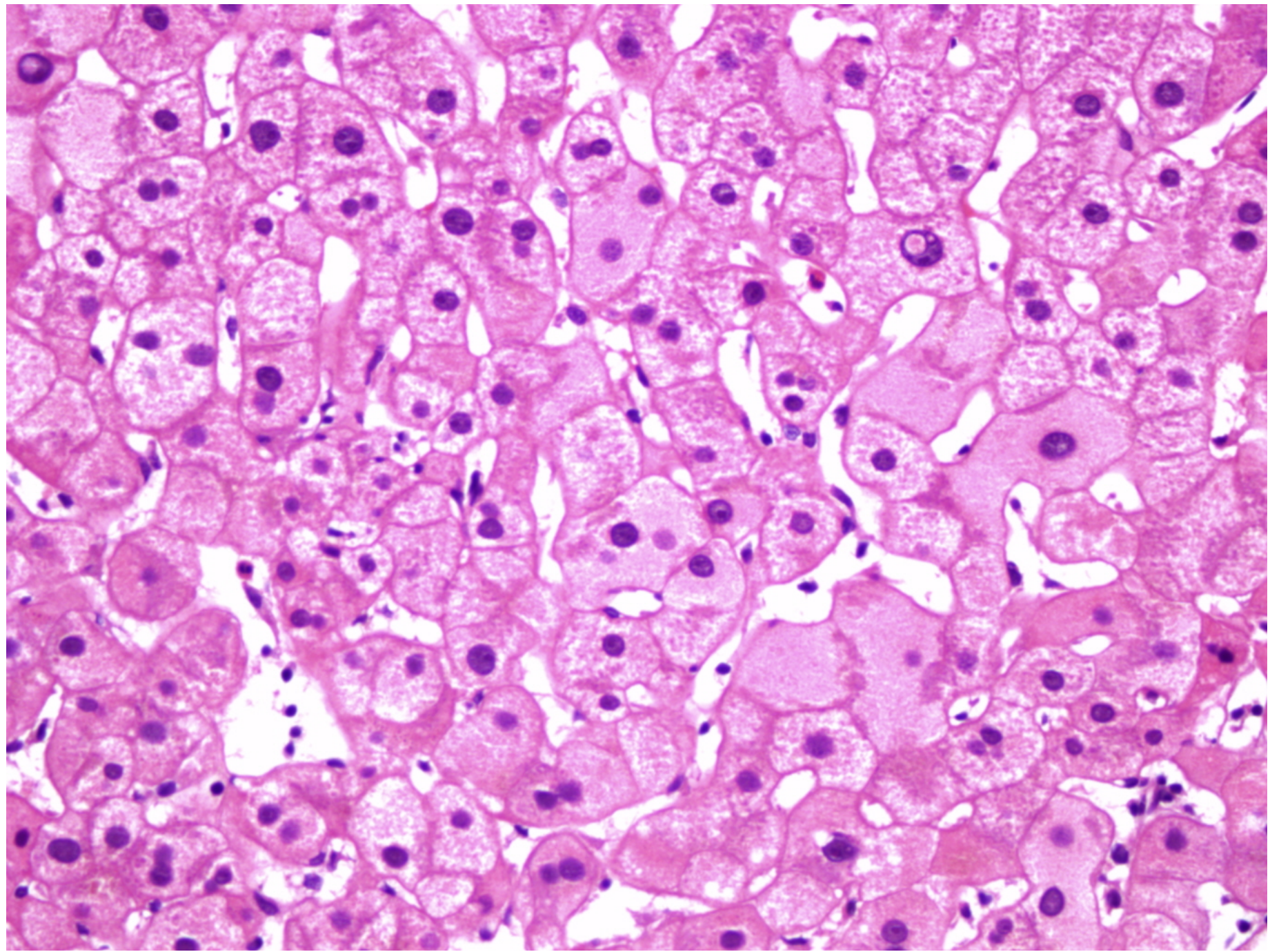
Kronik Hepatit B

Karakteristik bulgular:

- ***Buzlu cam sitoplazma*** → HBsAg den zengin hücreler (%50-75)

- * İlaç/toksik hepatit
- * Depo hastalıkları







Kronik Hepatit B

İmmünohistokimya;

HBsAg

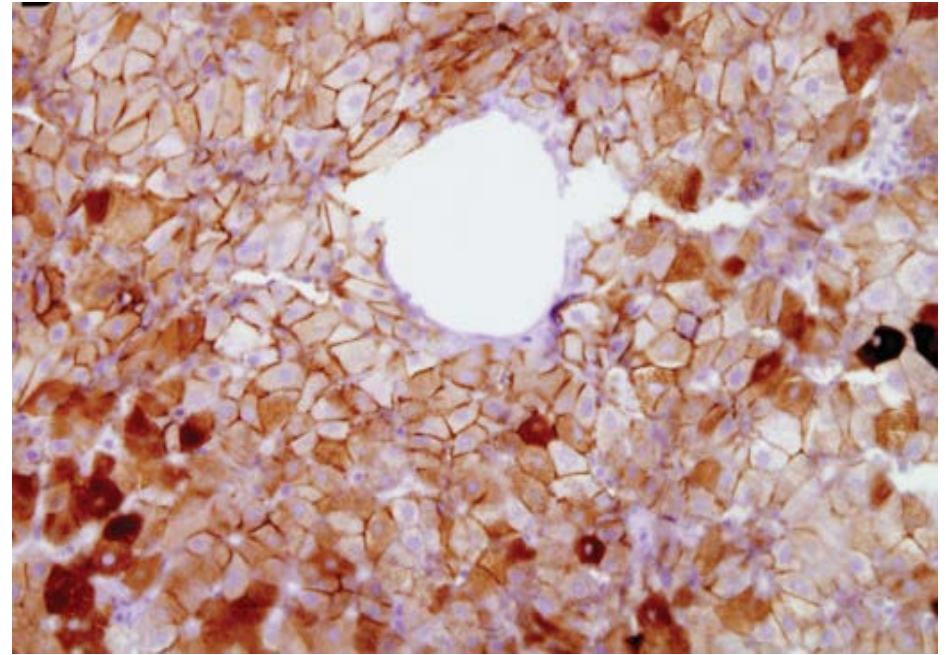
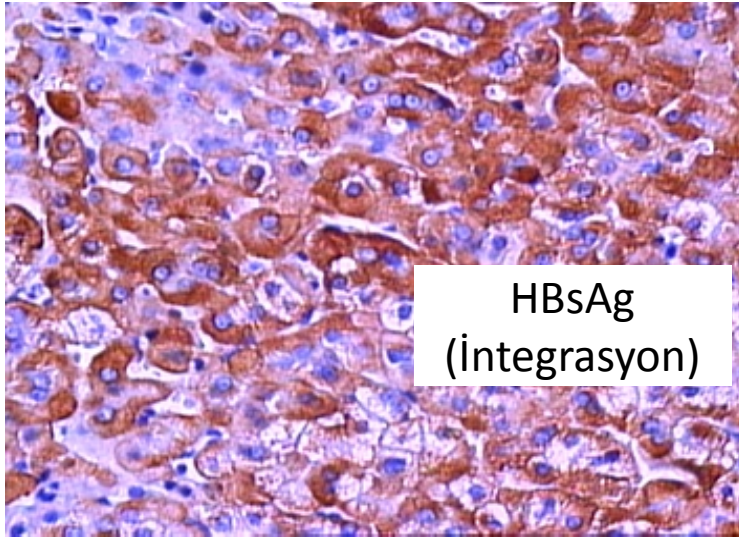
HBcAg

- kronik hepatitde HBV nin etyolojik ajan olarak tespiti
- allograft karaciğerde rekürren infeksiyonun rejeksiyondan ayırımı
- infeksiyon fazını belirlemede faydalı

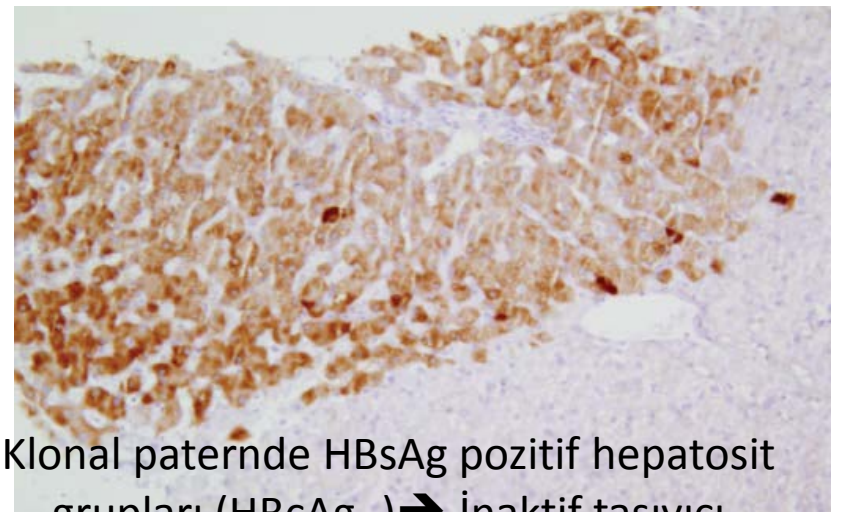
Kronik Hepatit B

HBsAg;

sitoplazmik ve/veya membranöz



Diffuse membranöz HBsAg
➔ aktif viral replikasyon

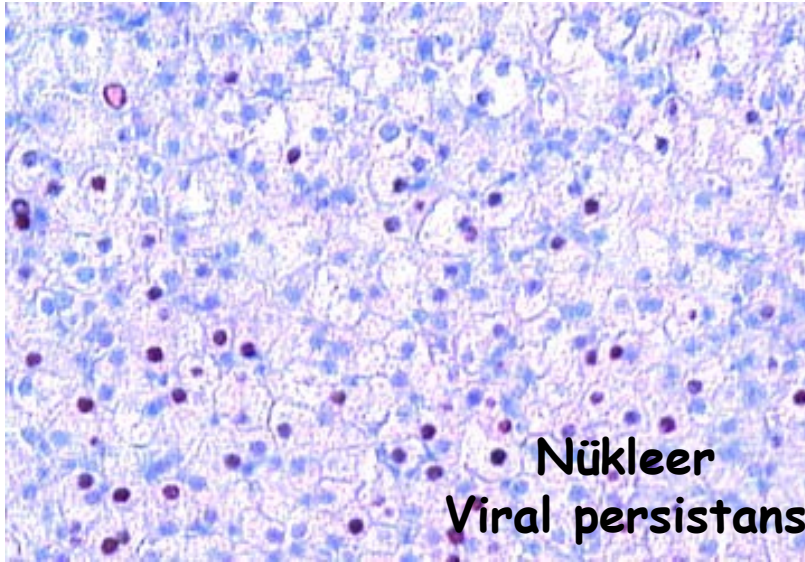


Klonal paternde HBsAg pozitif hepatosit
grupları (HBcAg -) ➔ inaktif taşıyıcı

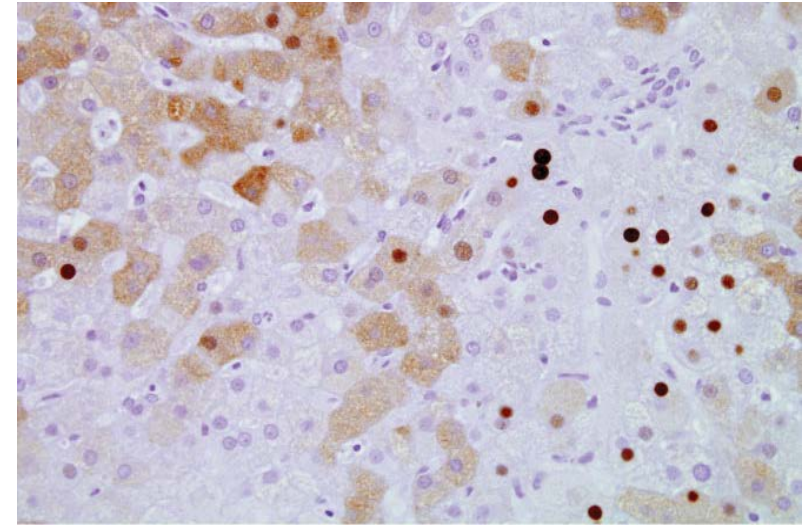
Kronik Hepatit B

HBcAg;

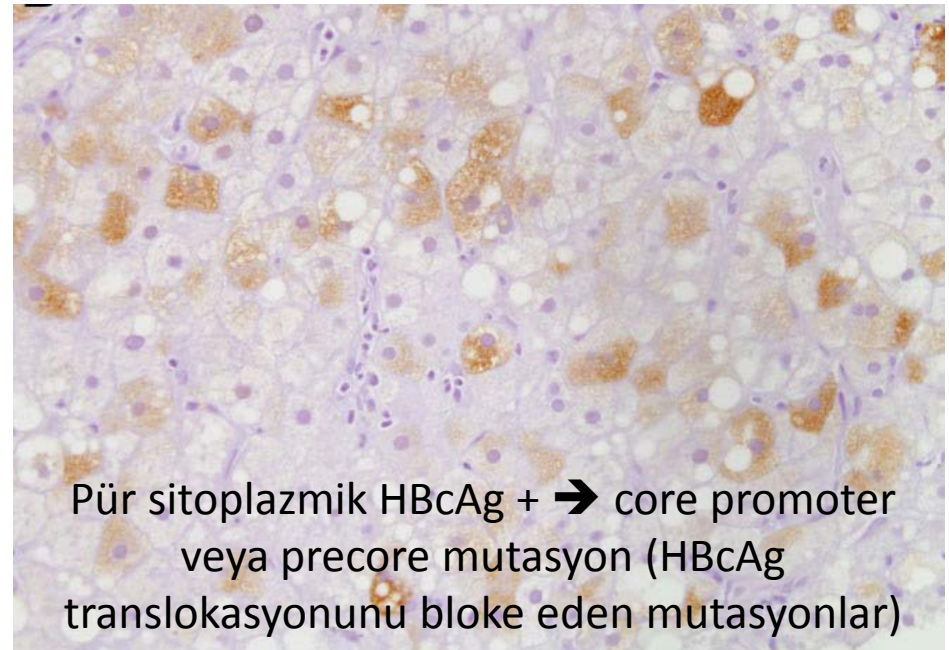
Nükleer ve/veya sitoplazmik



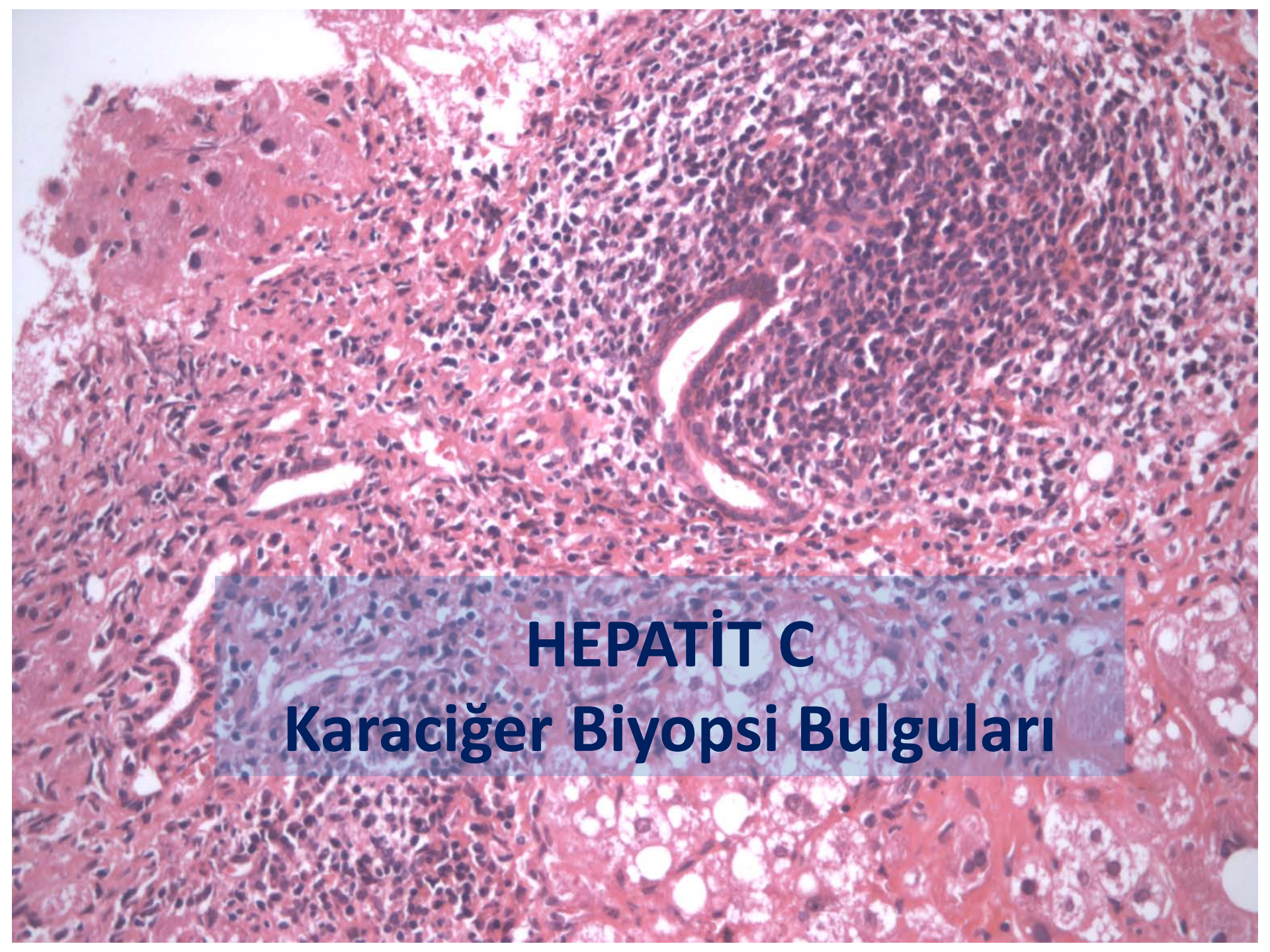
**Nükleer
Viral persistans**



**Mikst nükleer ve sitoplazmik
HBcAg + → inflamatuvar aktivite**



**Pür sitoplazmik HBcAg + → core promoter
veya precore mutasyon (HBcAg
translokasyonunu bloke eden mutasyonlar)**

A histological section of liver tissue stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows a dense population of inflammatory cells, primarily lymphocytes, infiltrating the liver parenchyma. There is significant sinusoidal congestion, with many sinusoids filled with red blood cells. The architecture of the liver is disrupted, and there is evidence of ballooning and necrosis of hepatocytes in some areas. A central vein is visible, surrounded by a dense infiltrate of inflammatory cells.

HEPATİT C

Karaciğer Biyopsi Bulguları

Hepatit C

- HCV infeksiyonu yavaş ve progresif bir hastalıktır.
- Sıklıkla subklinik akut enfeksiyona neden olur.
- %75-85 persistan kronik enfeksiyona ilerler
 - 20-30 yıl içinde %10-20'sinde siroz gelişir.
- Hepatit C infeksiyonunda karaciğer biyopsisi hastalığın fazına göre değişebilen çok geniş spektrumda histomorfolojik değişiklikler gösterir.
- Genel olarak *hepatik parankimin nekroinflamatuvar hadisesi*dir.

Akut Hepatit C

- Genellikle asemptomatik; bx nadir
- KFT bozuk semptomatik hastalarda etyolojiyi belirlemede kc bx klinik ve laboratuvar uygulamada tamamlayıcı role sahiptir.
- Klinik tablo tamamen hepatitik olabilir veya mikst hepatitik-kolestatik olabilir.
- Klinik ayırıcı tanı geniştir !
(OIH, steatohepatit, wilson hastalığı, bilier hastalıklar (PBS, PSC) veya ilaç etkisi)
- Vakaların çoğunda kc bx kesin teşhise ulaşmada yardımcıdır.

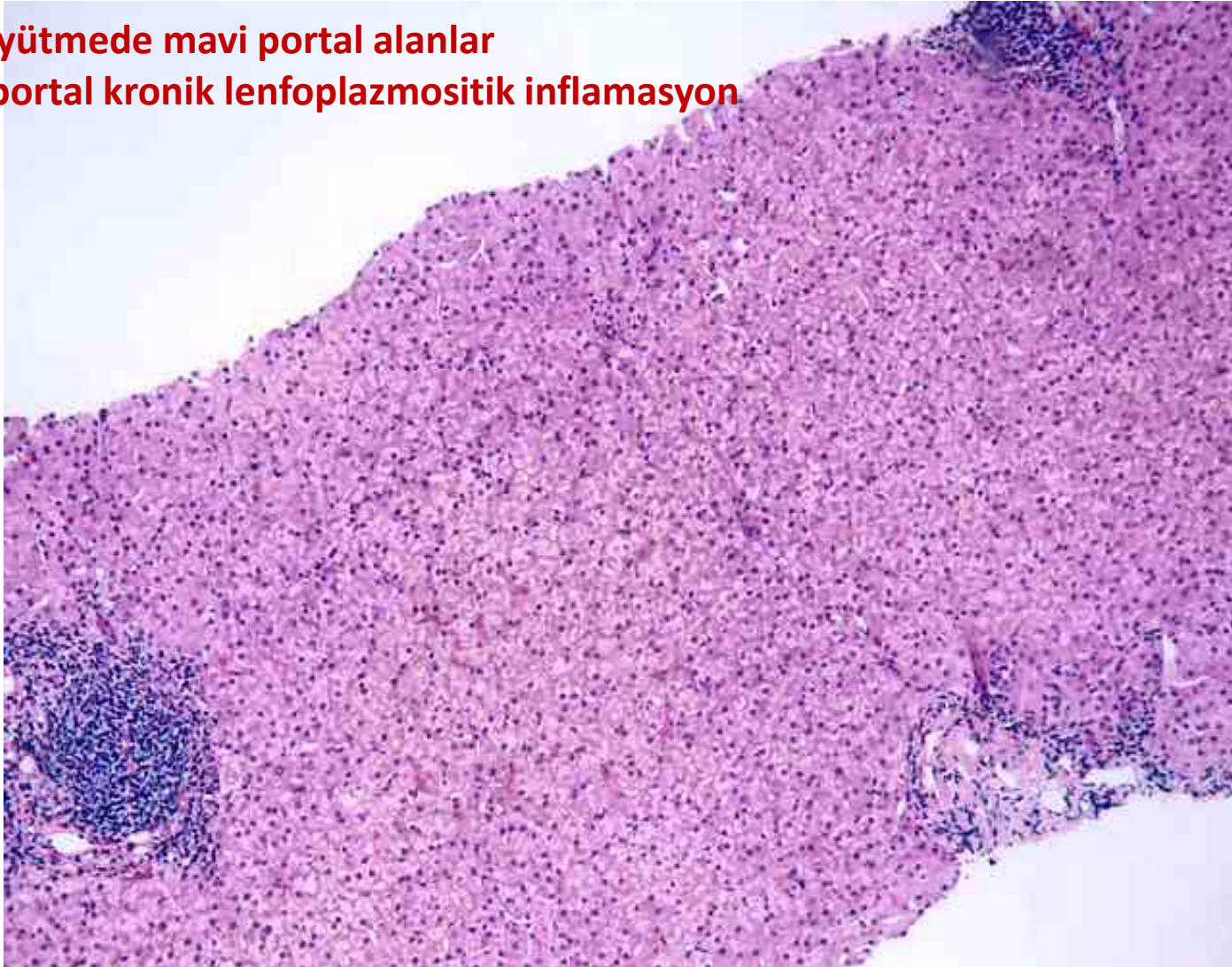
Kronik Hepatit C

- **İnfeksiyonun en az 6 ay persistans göstermesi!**
- **Histolojik olarak değişen derecelerde fibrozisin eşlik ettiği nekroinflamasyon ile karakterizedir.**

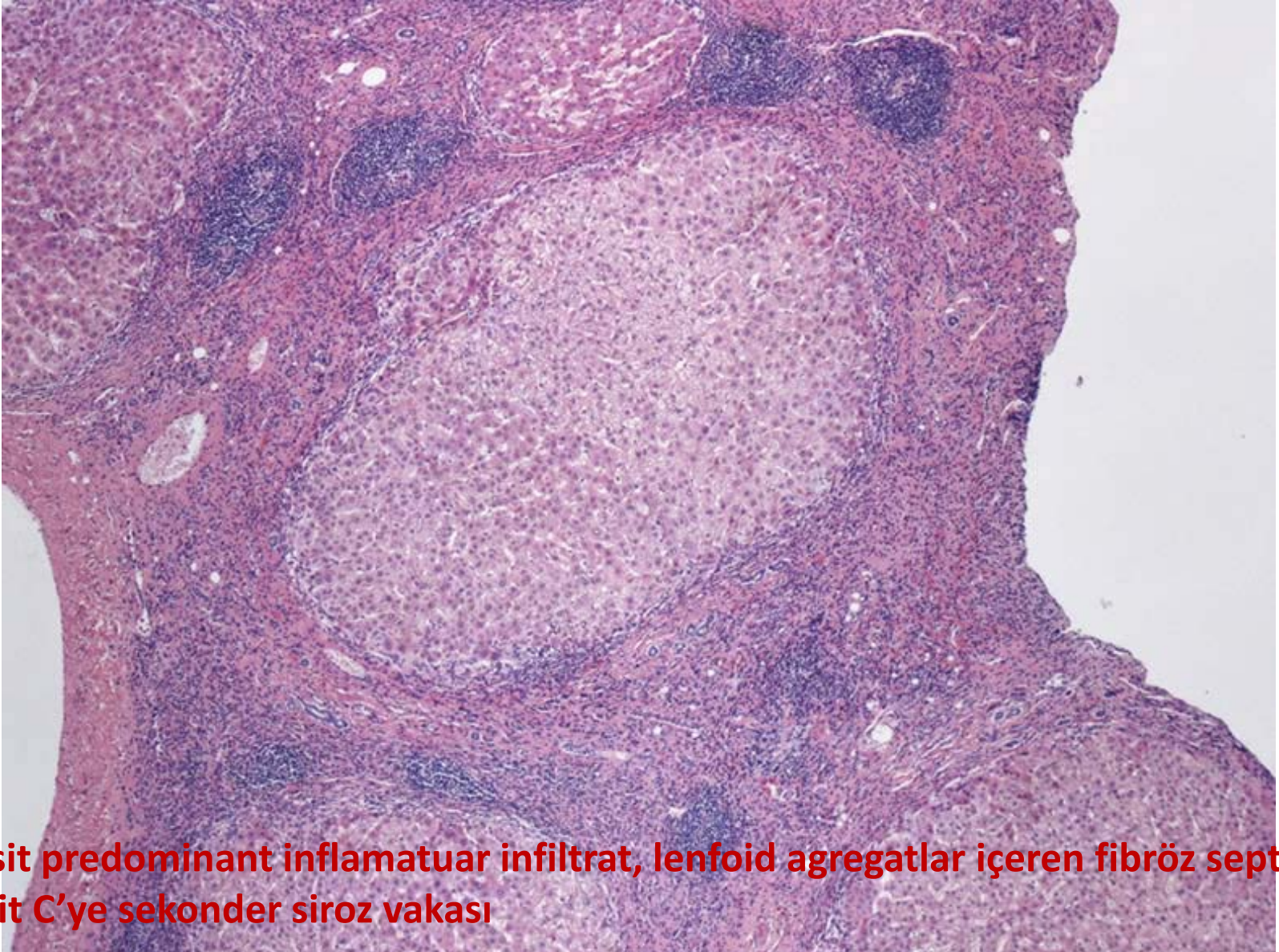
Kronik Hepatit C

Portal inflamasyon (lenfosit↑, az plazma h, seyrek eozinofil)

Küçük büyütmede mavi portal alanlar
yamasal portal kronik lenfoplazmositik inflamasyon



Kronik Hepatit C

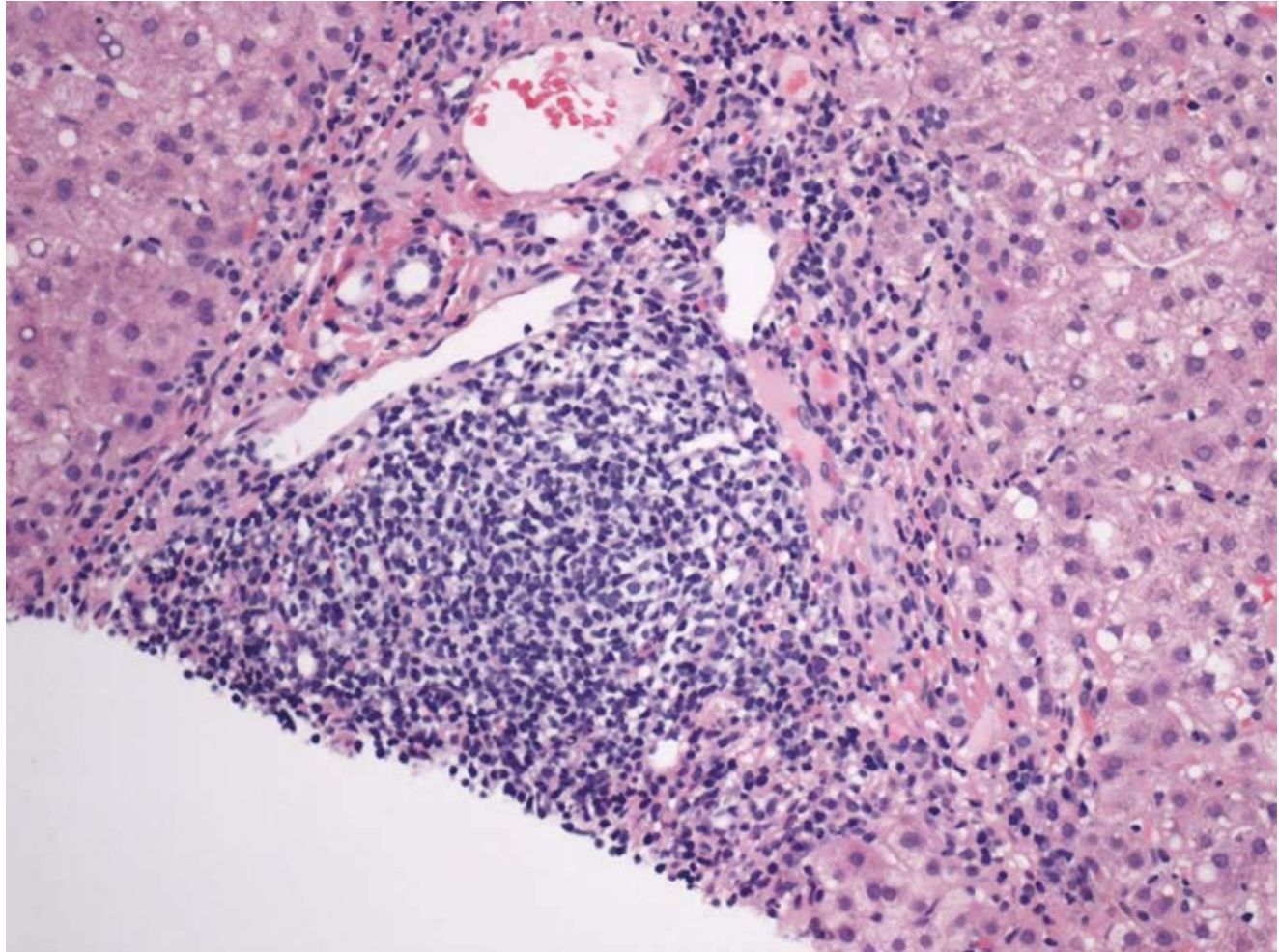


**Lenfosit predominant inflamatuvar infiltrat, lenfoid agregatlar içeren fibröz septalar
Hepatit C'ye sekonder siroz vakası**

Kronik Hepatit C

Portal inflamasyon portal alanlarda sınırlı kalabilir; ancak sıklıkla komşu hepatik parankimi infiltrate eder (interfaz hepatiti)

Sıklıkla fokaldır hepatositik hasar, hepatosit kaybı ve apoptoz ile ilişkilidir.

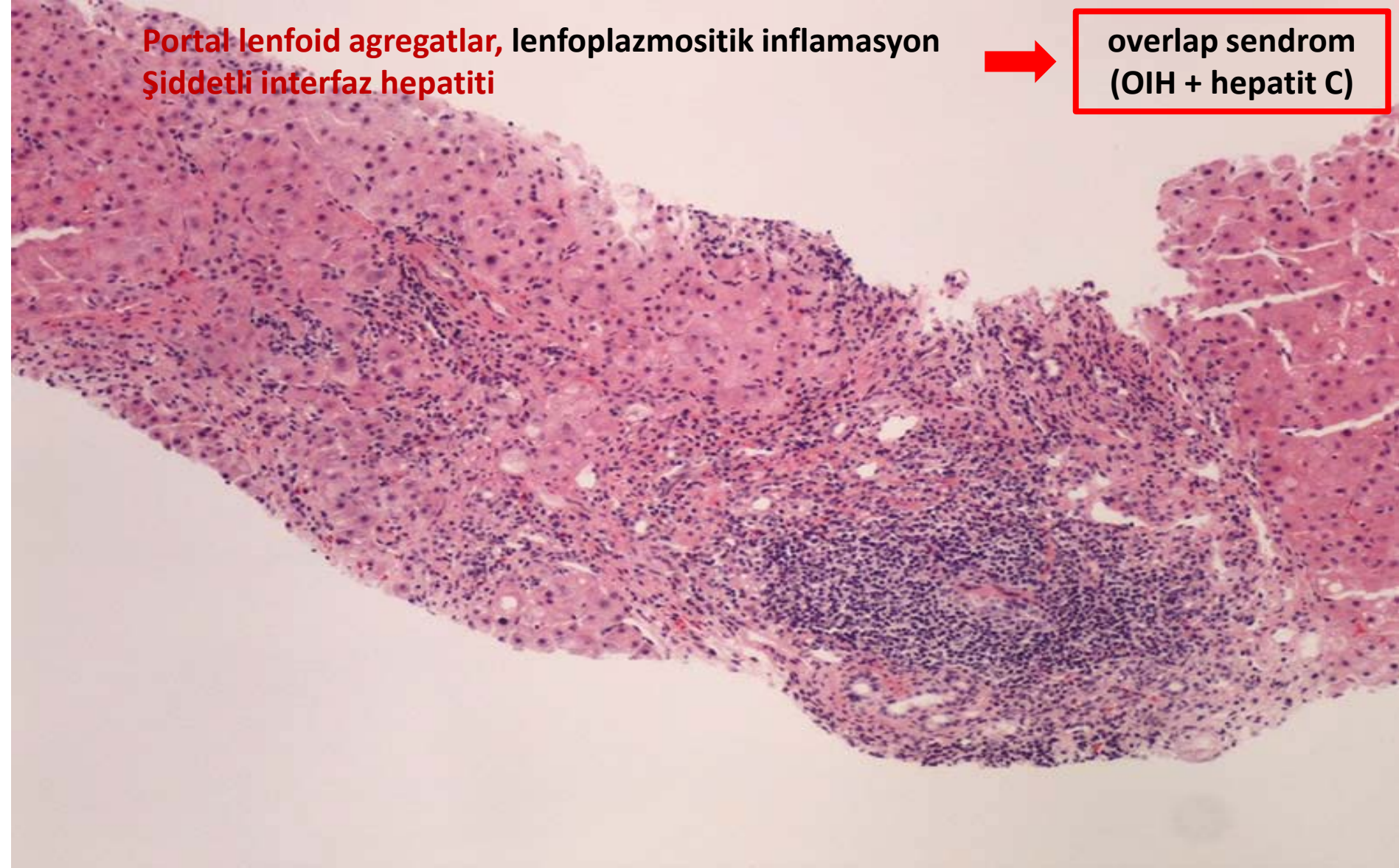


Kronik Hepatit C

**Portal lenfoid agregatlar, lenfoplazmositik inflamasyon
Şiddetli interfaz hepatiti**



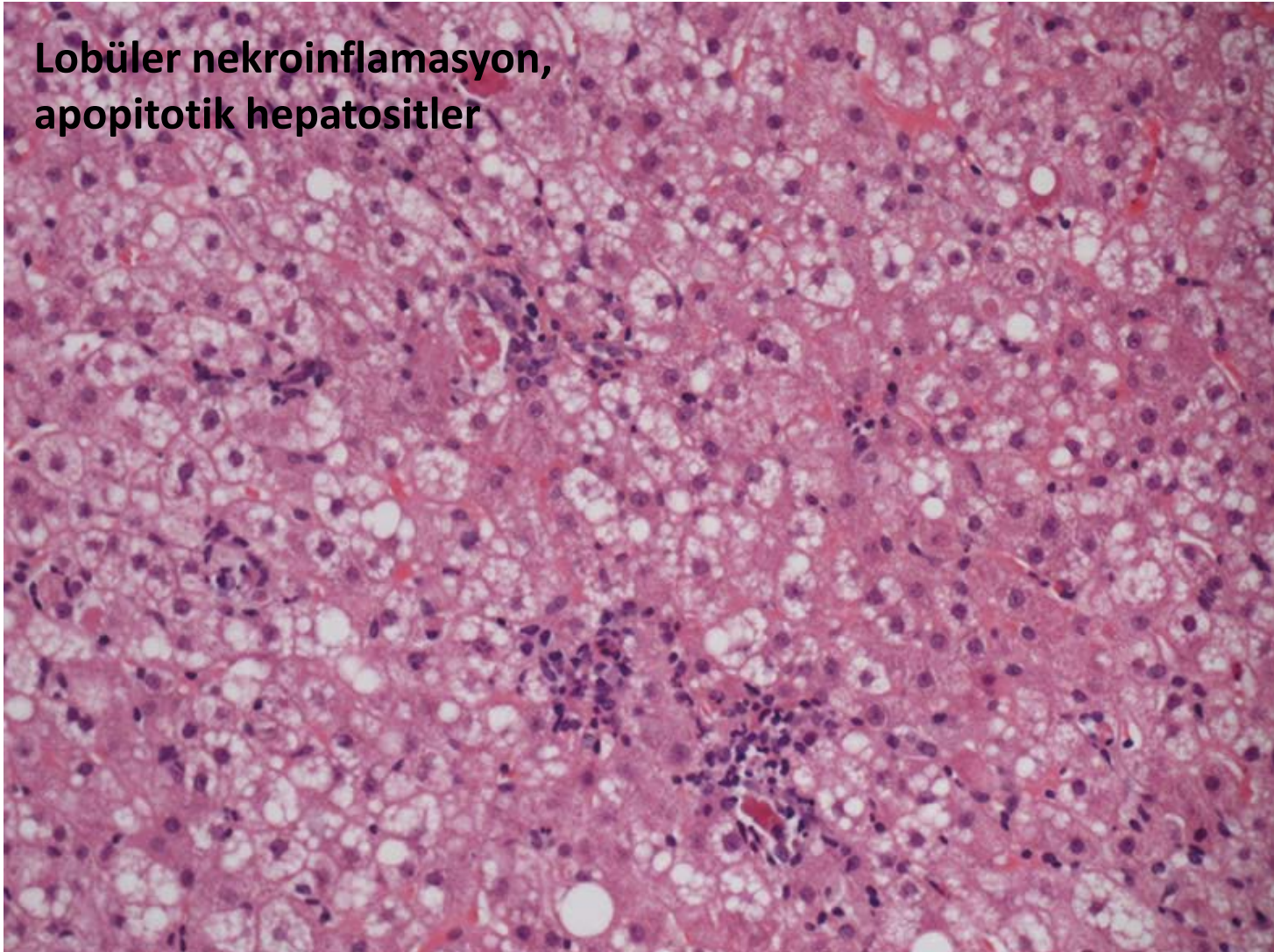
**overlap sendrom
(OIH + hepatit C)**



Kronik Hepatit C

Lobüler hepatit kronik hepatitin aktif nekroinflamatuvar komponentidir.

Lobüler nekroinflamasyon,
apoptotik hepatositler



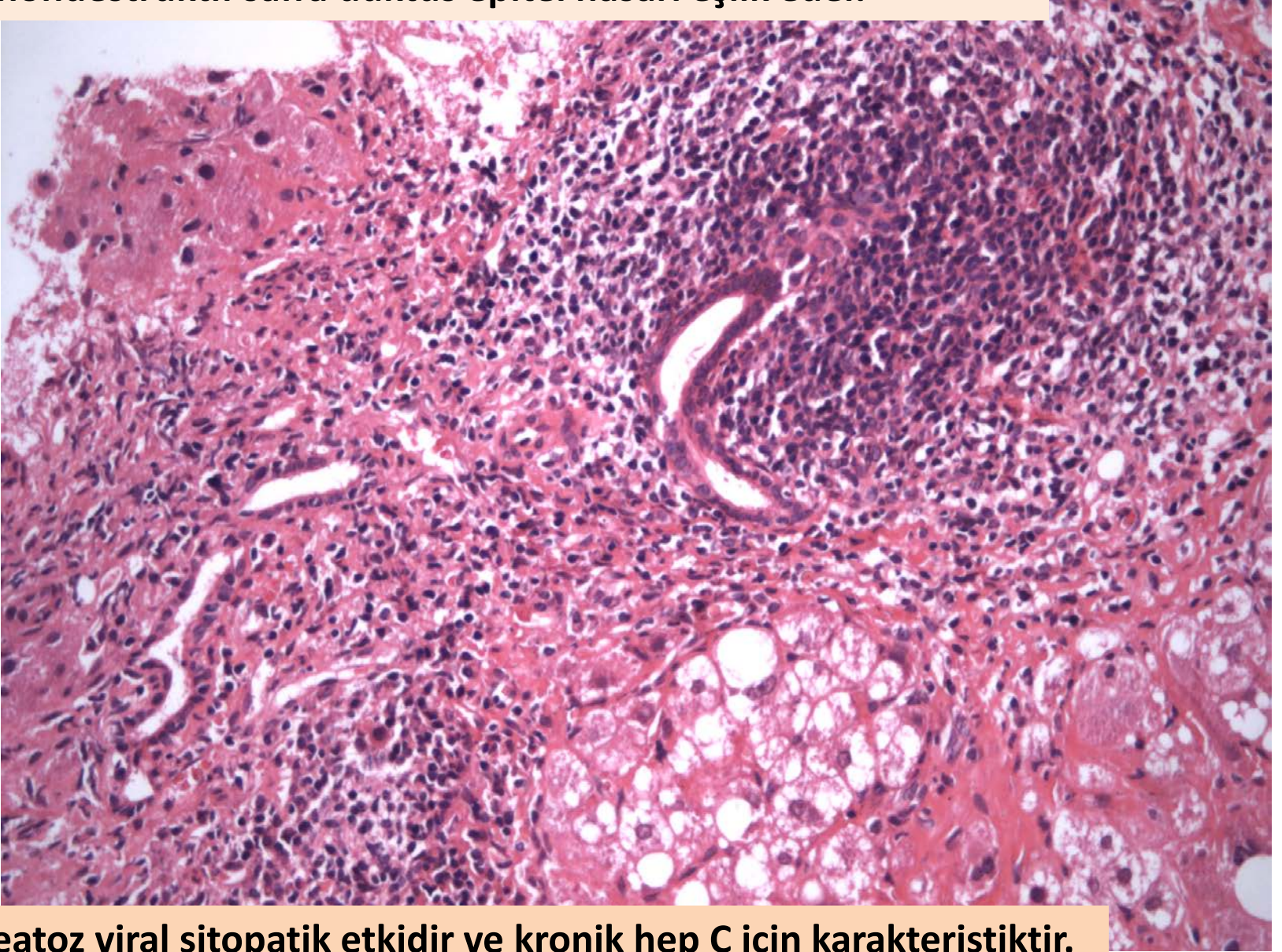
Kronik Hepatit C

Karakteristik özellikleri:

Portal lenfoid agregatlar (lenfoid folikülller), safra duktus hasarı, steatoz (makro/mikst)

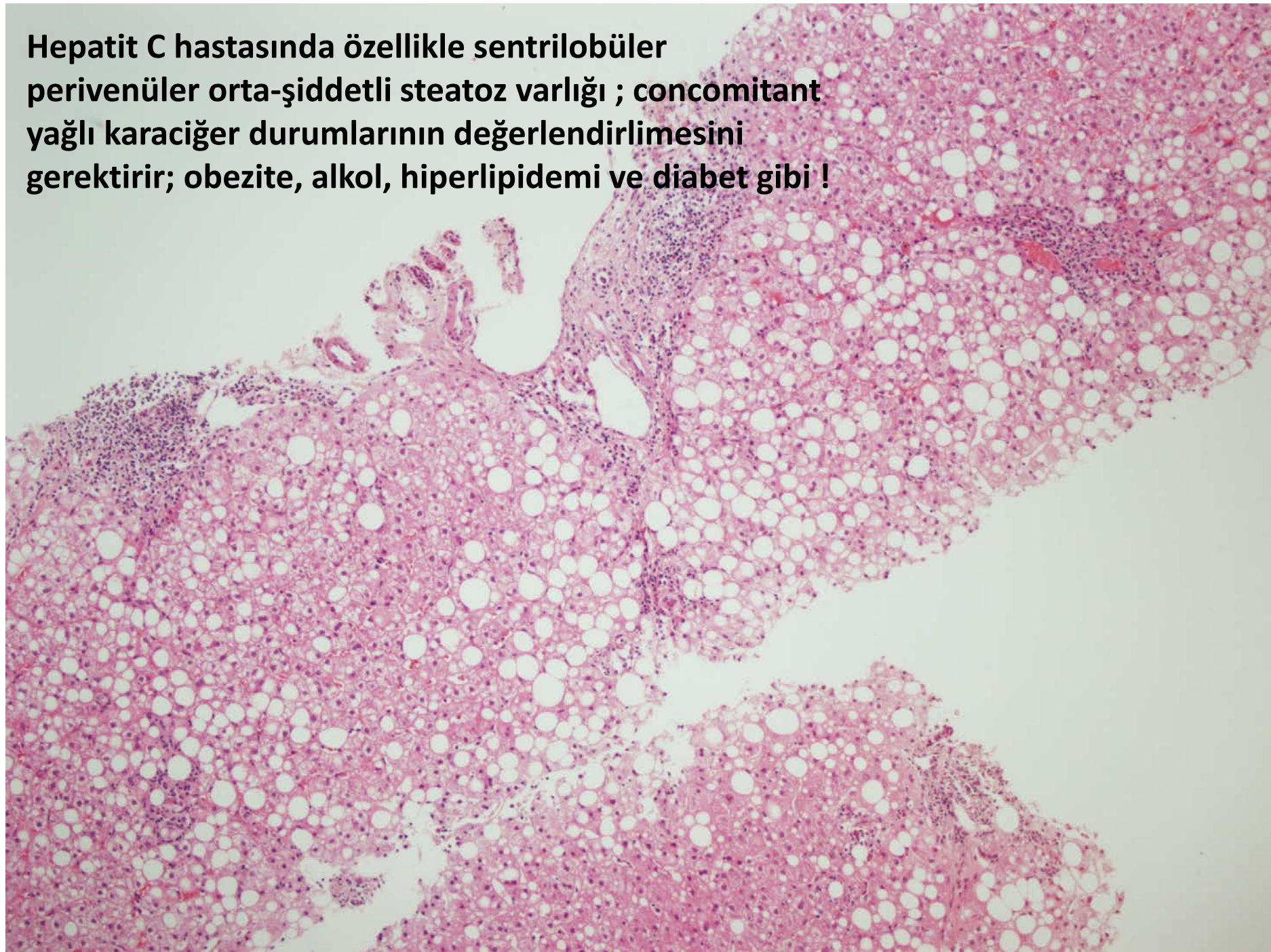
•Spesifik değil!

Portal lenfoid infiltratlar genellikle safra duktuslarına komşudur; hafif/nondestrüktif safra duktus epitel hasarı eşlik eder.



Steatoz viral sitopatik etkidir ve kronik hep C için karakteristiktir. Genellikle hafiftir ve periportal veya zonal olabilir.

**Hepatit C hastasında özellikle sentrilobüler
perivenüler orta-şiddetli steatoz varlığı ; concomitant
yağlı karaciğer durumlarının değerlendirilmesini
gerektirir; obezite, alkol, hiperlipidemi ve diabet gibi !**



Kronik Viral Hepatitlerde Derecelendirme ve Evreleme

- Karaciğer biyopsisinin temel amaçlarından biridir.
→ Nekroinflamasyonun şiddeti ve hastalık progresyonunu gösteren hastalık evresi- fibrozisin belirlenmesi!
- Terapötik karşılığı vardır; antiviral tedaviye cevabı belirlemede
- Prognostik karşılığı vardır; hastalık progresyonunu belirlemede
- Histolojik özelliklere göre tasarlanmış bir çok numerik gradeleme ve evreleme sistemleri vardır.
- İlk 1981 Knodell ile başlar Batts and Ludwig, Scheuer, Ishak (modified Knodell) ve METAVIR olarak devam eder.
- Herbir sistemin kendi içinde kuvvetli ve zayıf yönleri vardır ve hepsi tekrarlanabilir, kullanımı kolay ve hasta takibinde gerekli bilgiyi sunar.

Kronik Hepatitlerde Skorelama Sistemleri

1968 De Groote et al.	Kronik persistan, Kronik aktif hepatit
1971 Popper and Schaffner	Kronik lobüler hepatit
1981 Knodell et al.	Histology Activity Index (HAI)
1991 Scheuer	Basit grade'leme ve evreleme sistemi
1995 Batts and Ludwig	Modifiye Scheuer (Şekiller ile)
1995 Ishak et al.	Modifiye Knodell
1996 Bedossa et al.	METAVIR (Algoritim)

Kronik Viral Hepatitlerde Derecelendirme ve Evreleme

- Nekroinflamasyonun şiddeti ve fibrozis derecesi skorlanıyor!
- Hangi sistem daha iyi?
 - Çalışmalarda farklı skorelama sistemleri kullanıldığı için sonuçları karşılaştırmak ve uniform bir sonuç çıkartmak zor.
 - İntraobserver ve interobserver uyum orta düzeyde !
 - Ishak vs Metavir;
 - nekroinflamasyon açısından uyum iyi
 - fibrozis açısından uyum mükemmel
 - Rozario et al, Goodman et al
- Aktif inflamasyon fibroze neden olan ana sebeptir; inflamasyon derecesinin artışı fibrozis artışı ile ilişkilidir.
- Karaciğer fibrojenezi aktif ve dinamik bir süreçtir; progrese olabileceği gibi spontan veya tedavi ile regrese olabilir.

Aktivite derecelendirmesi interfaz hepatiti ve lobüler nekroinflamasyonun semikantitatif değerlendirilmesi esasına dayanır.

Special Article

Histological grading and staging of chronic hepatitis

Kamal Ishak¹, Amelia Baptista², Leonardo Bianchi³, Francesco Callea⁴, Jan De Groote⁵, Fred Gudat⁶, Helmut Denk⁷, Valeer Desmet⁸, Gerhard Korb⁹, Roderick N. M. MacSween¹⁰, M. James Phillips¹¹, Bernhard G. Portmann¹², Hemming Poulsen¹³, Peter J. Scheuer¹⁴, Martin Schmid¹⁵ and Heribert Thaler¹⁶

Modified HAI grading: necroinflammatory scores

	Score
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*	
Absent	0
One focus or less per 10×objective	1
Two to four foci per 10×objective	2
Five to ten foci per 10×objective	3
More than ten foci per 10×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

Maximum possible score for grading

18

Modified staging: architectural changes, fibrosis and cirrhosis

Change	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
Maximum possible score	6

Evre; 0-6 arasında değişen semikantitatif değerlendirme
Portal fibrozis → fibröz septa → köprüleşme
nekrozu → siroz

Ishak Skoru Değerlendirmesi;

-Etiyolojiye Göre Değişir Mi?

-Etiyolojiye yönelik Karakteristik Skorları Var Mı?

Yanıt:

Hayır

Değerlendirme Sıkıntıları Örnekleme Hataları

- En önemli konulardan biri
- Yetersiz biyopsi ➔ fibrozisi “underestimate” edebilir.
- Tamamı izlenebilen 11 portal alan içeren biyopsi optimal !

*** Karaciğer biyopsilerinde örnekleme hata oranı %24;**

- doku fragmentasyonu, küçük biyopsi..

*** Biyopsi uzunluğunun artması örnekleme hatası riskini azaltır**

- 15-25mm uzunluk, 9-15 Portal Alan,

*** Biyopsi materyalinin kalınlığı**

-16-18G iğne kullanımı

*** Biyopsi lokalizasyonu;**

- Loblar arası farklılık

- Biyopsi subkapsüler bölgeden yapılmamalı

•Fibrozin KC'deki heterojenitesi

“Kronik hastalık tüm organı etkiler”!

EVRE ???

Subkapsüler bölge !



*** Biyopsiyi deęerlendirmede “intra-” ve “interobserver” farklar;**

- Nekroinflamasyonun derecelendirmesinde fibrozis skorlamasına göre uyumsuzluk daha fazla bildirilmektedir.**
- *KC patolojisi eęitimi ve “uzmanlık” önemli!***

- *Kronik hepatit hasar paterni*

- Kronik hepatit B için spesifik değildir !
- Kronik hepatit C için spesifik değildir !
- ➔ Otoimmün hepatit, ilaç ilişkili/toksik hepatit ve kronik kolestaz gibi diğer kc hastalıklarında da görülebilmektedir.

- Klinik korelasyon ve serolojik bulgular spesifik bir teşhise ulaşmada son derece önemlidir.
- Birden fazla etyolojinin de aynı anda karaciğer hasarı oluşturabileceği de unutulmamalıdır.

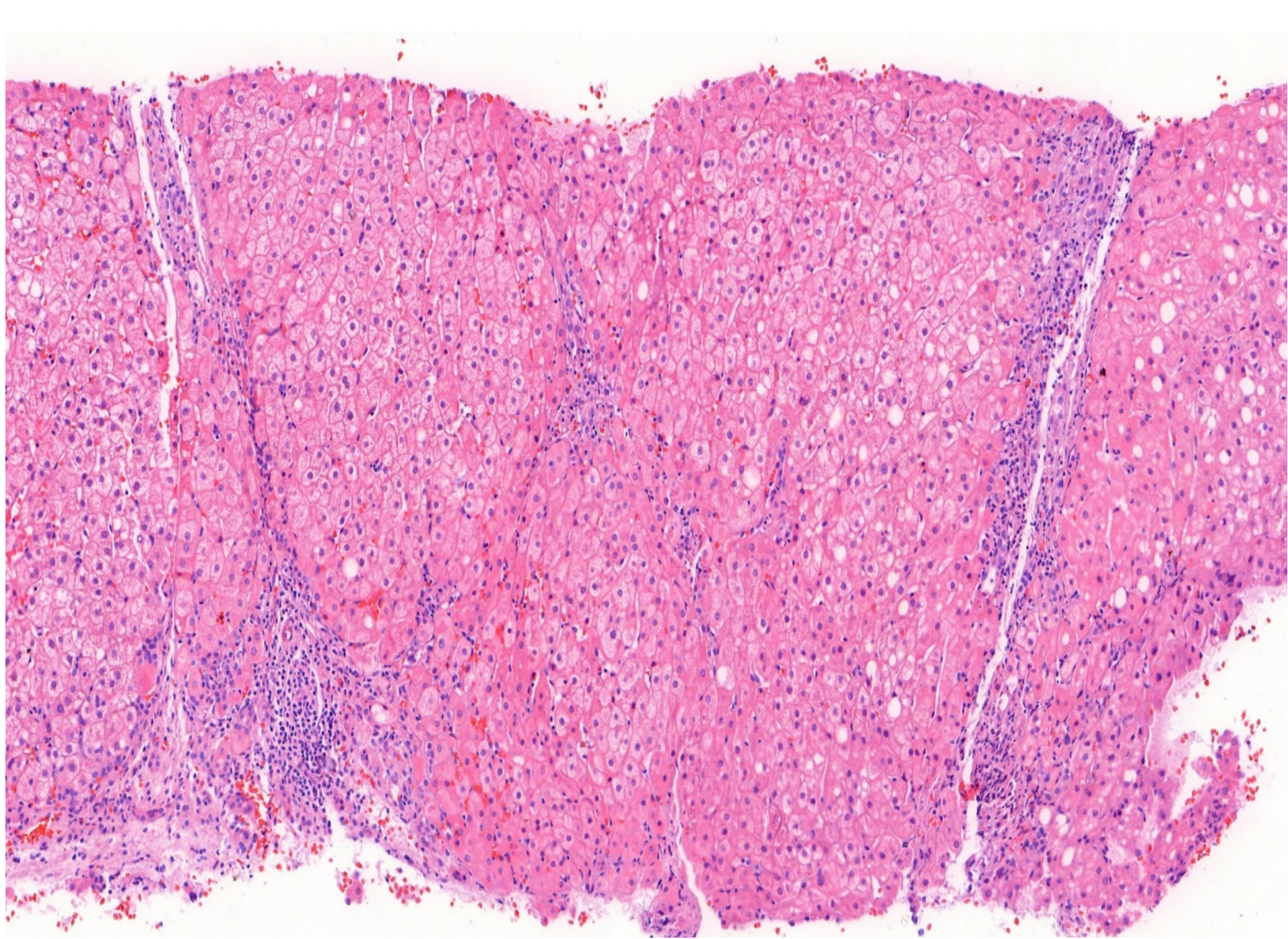
TEŞEKKÜRLER...

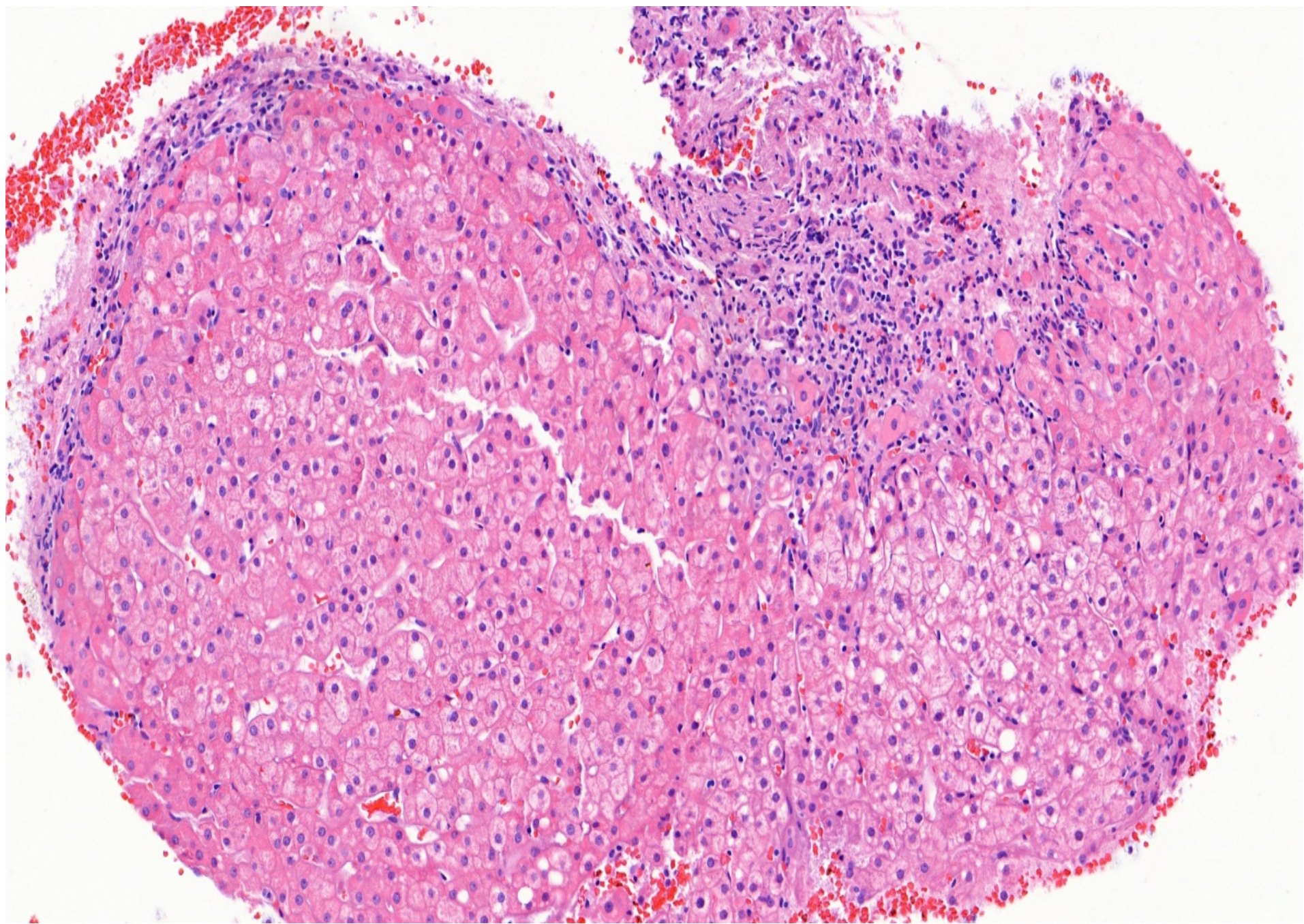
16403.18

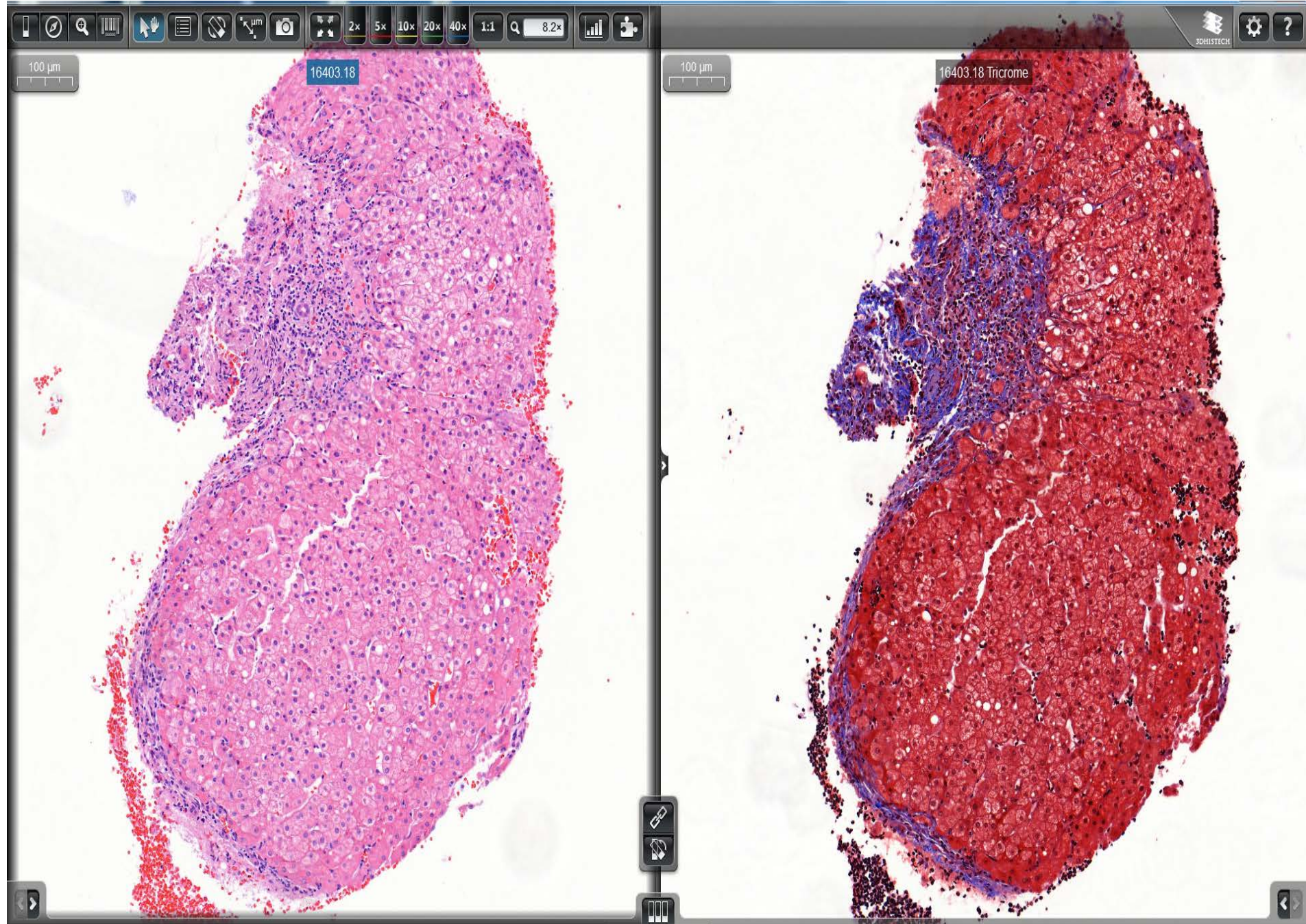
Karaciğer biyopsisi

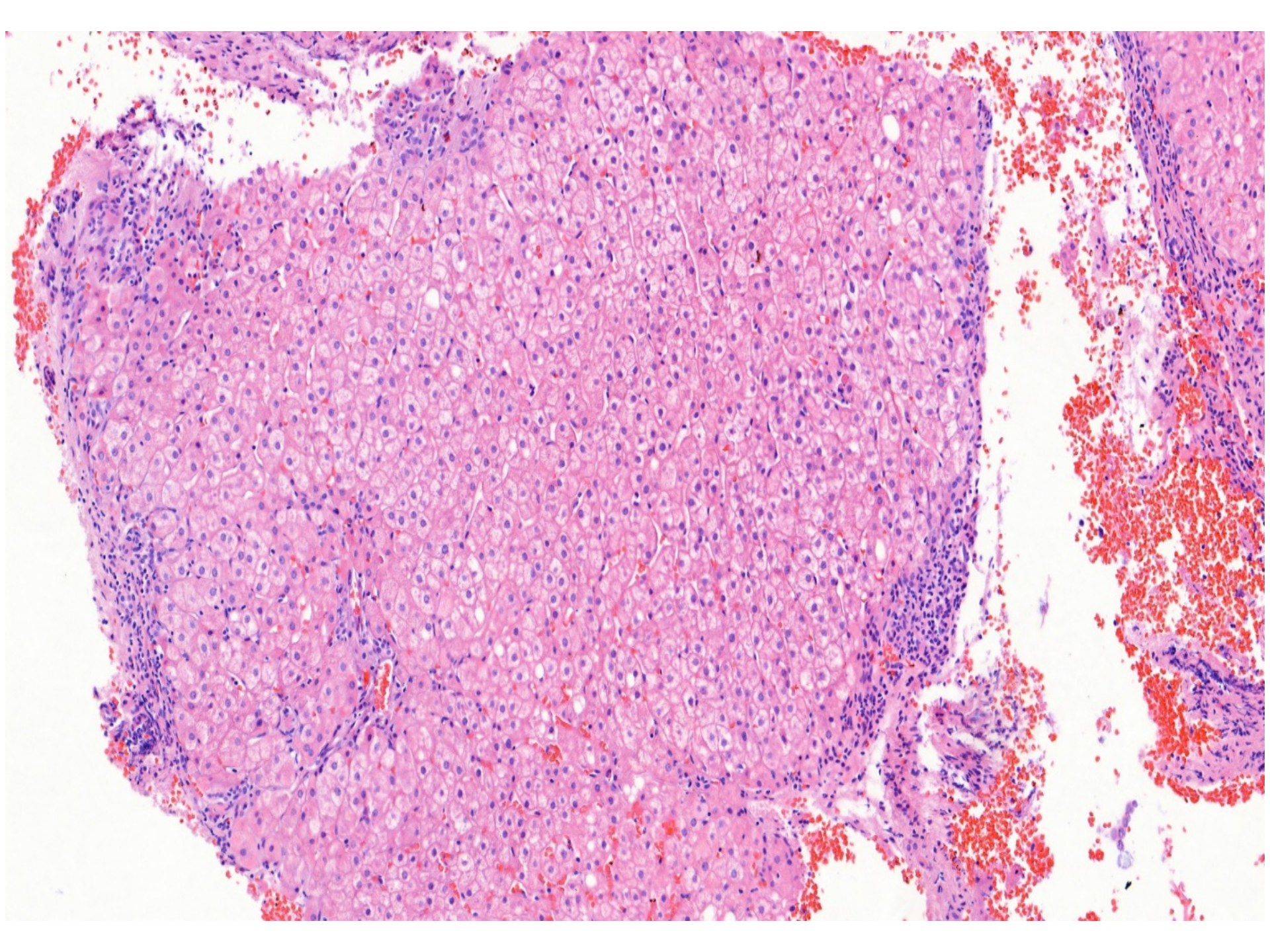


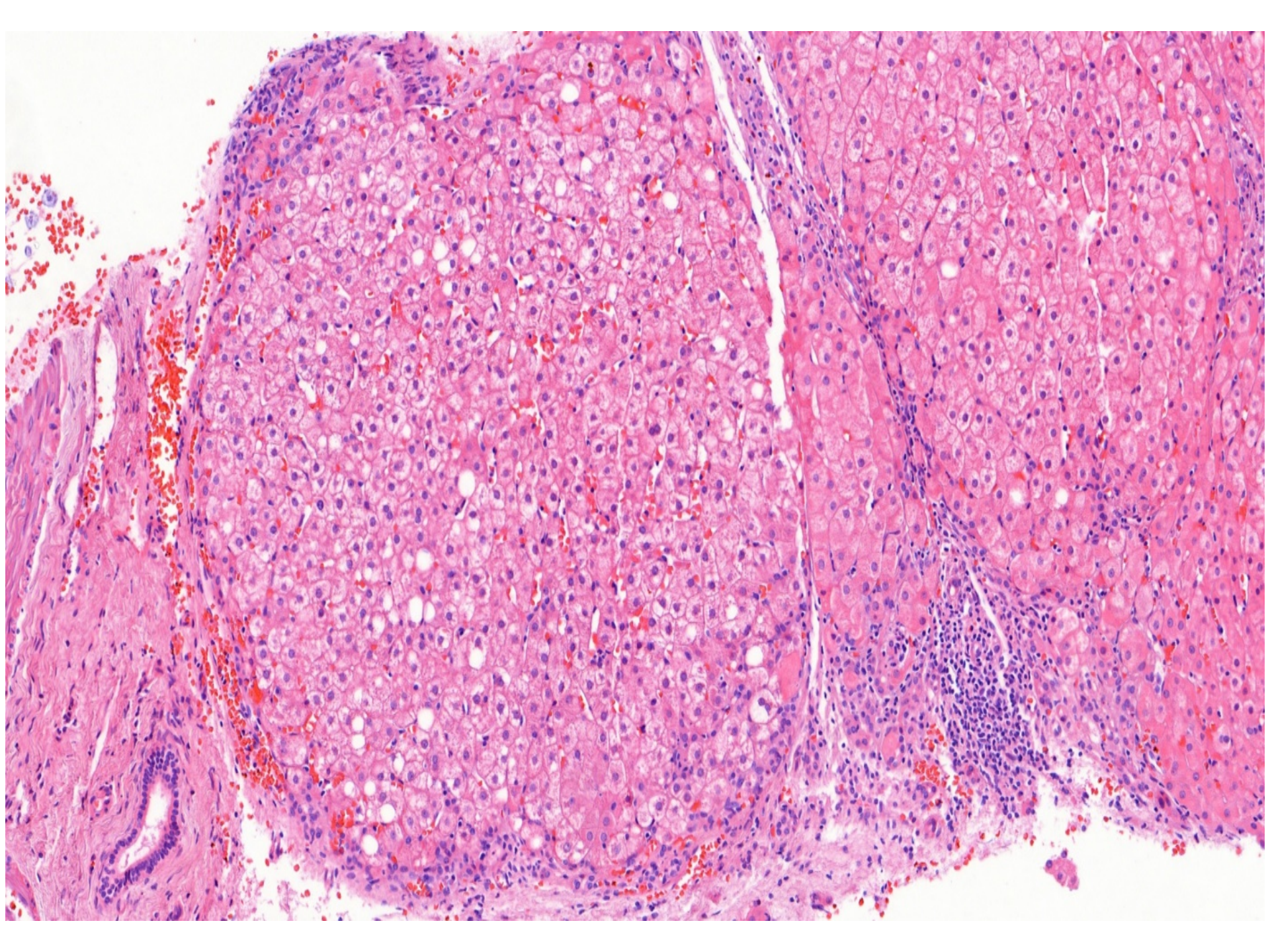


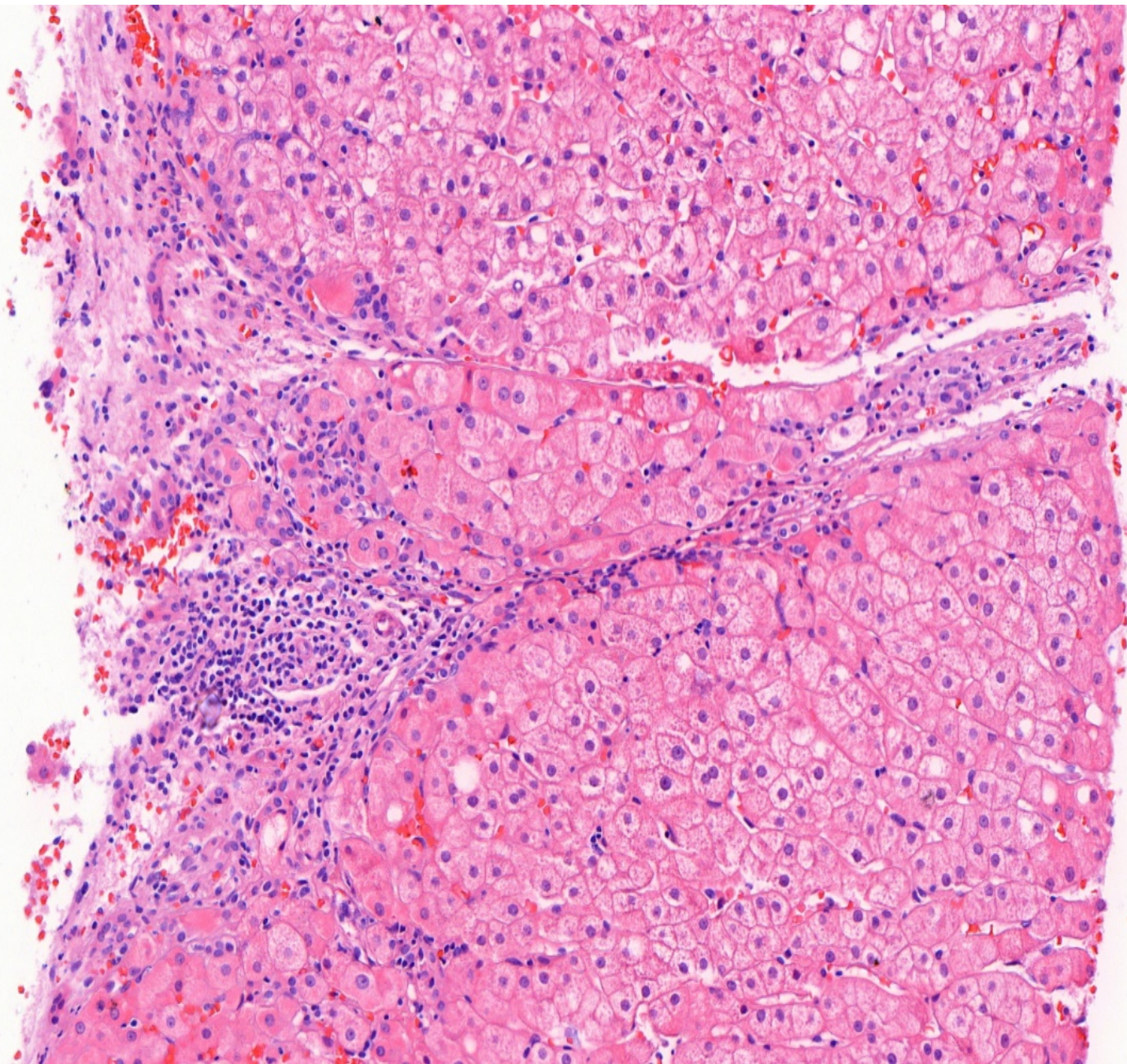


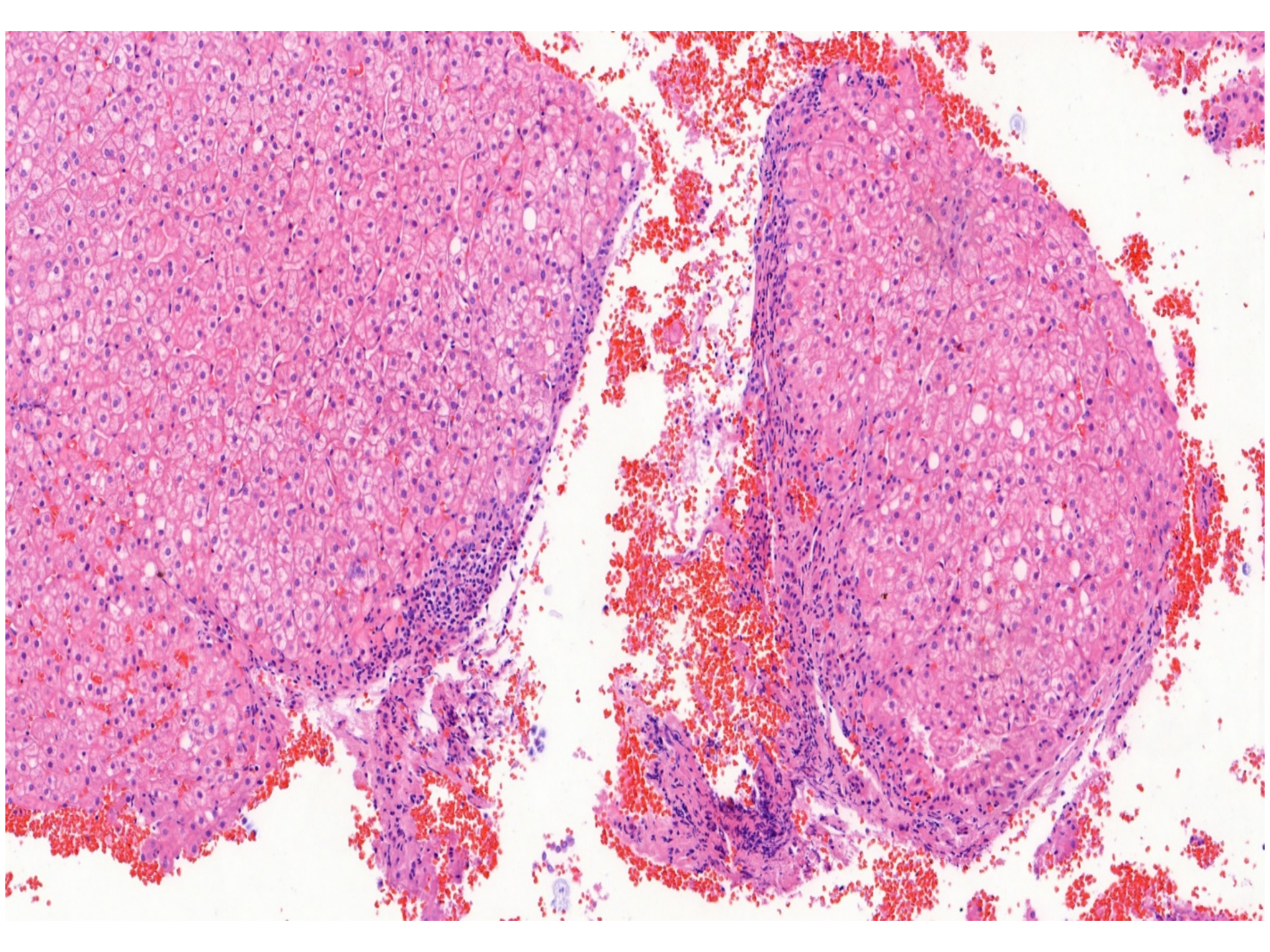


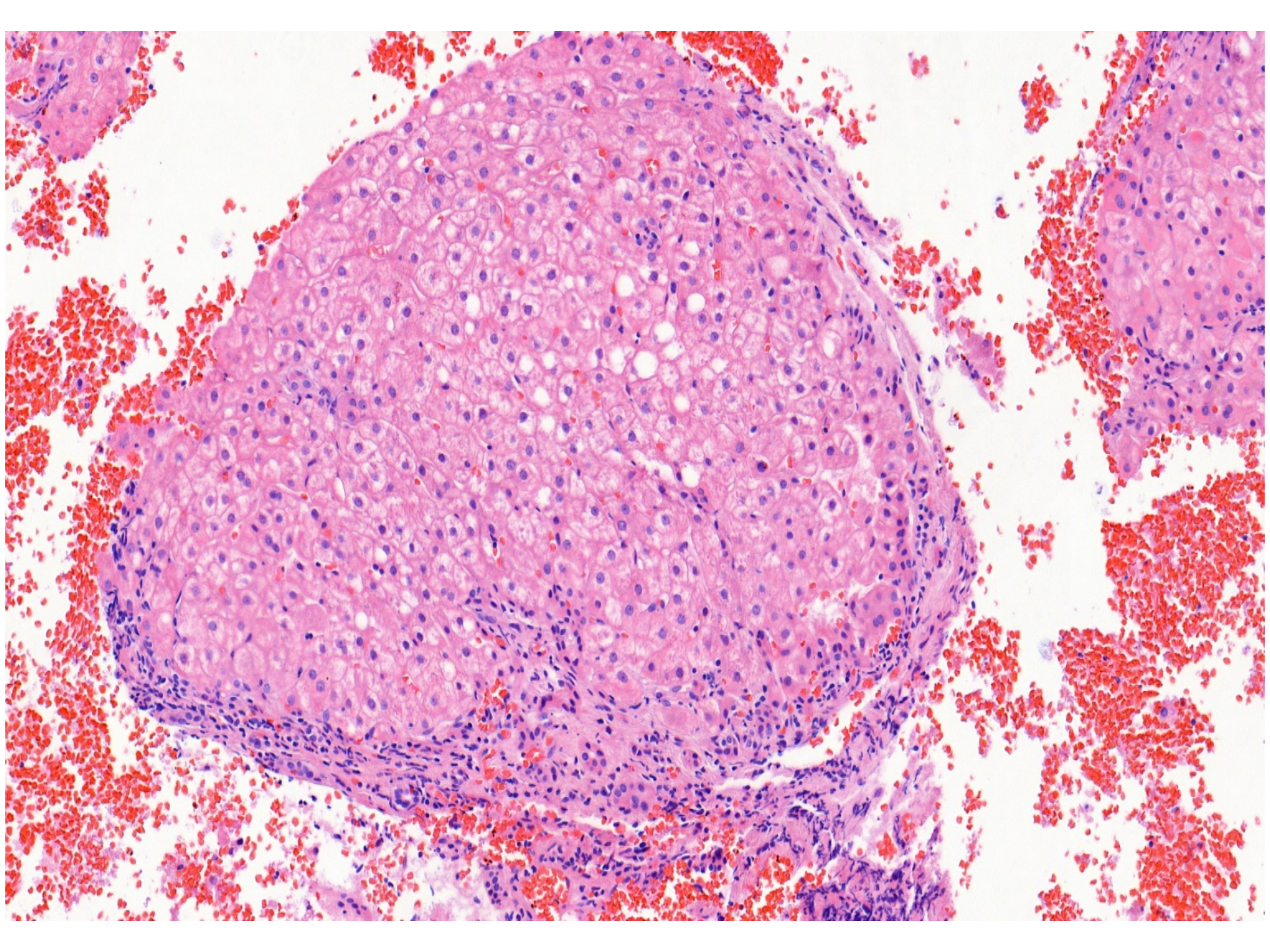


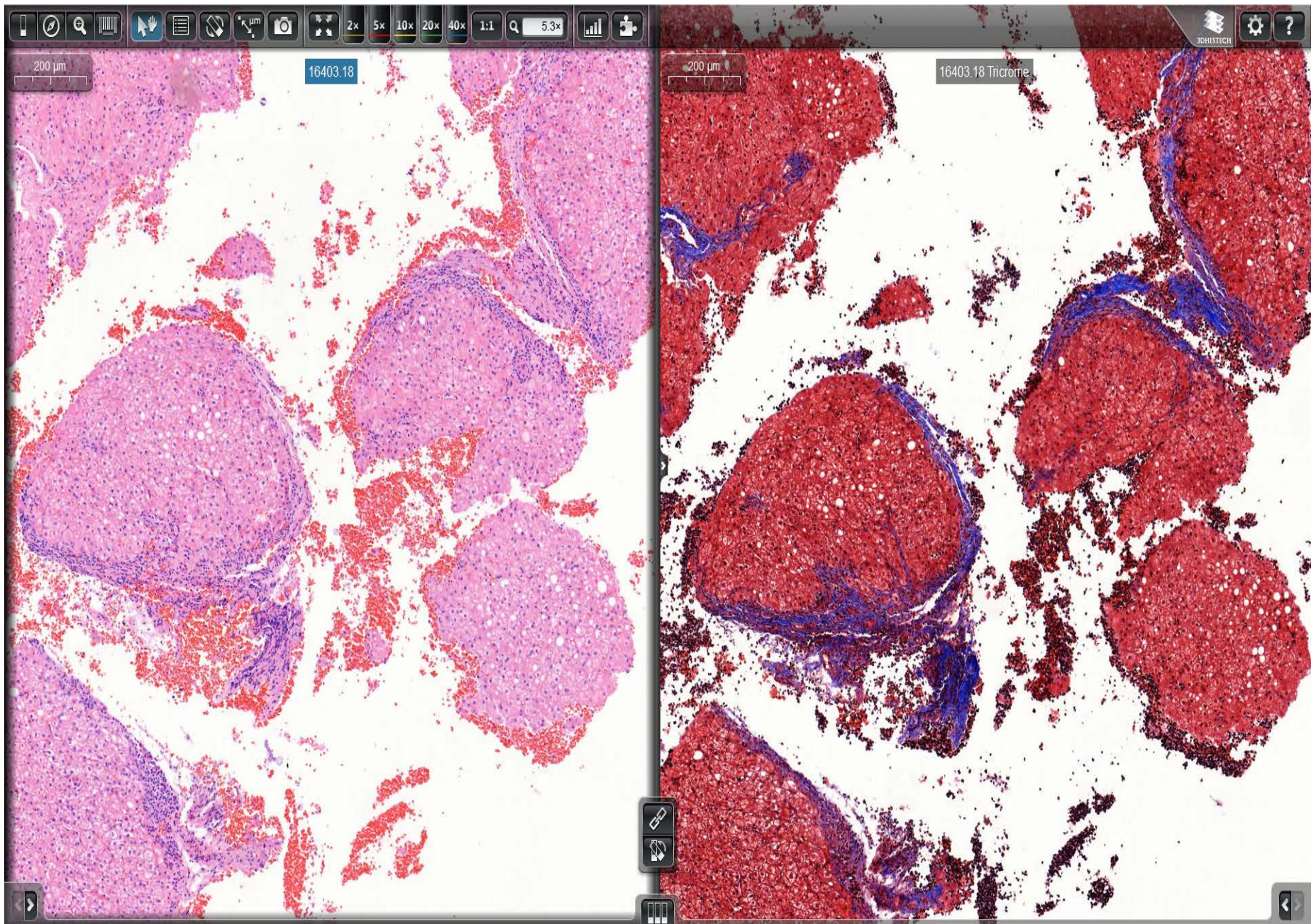


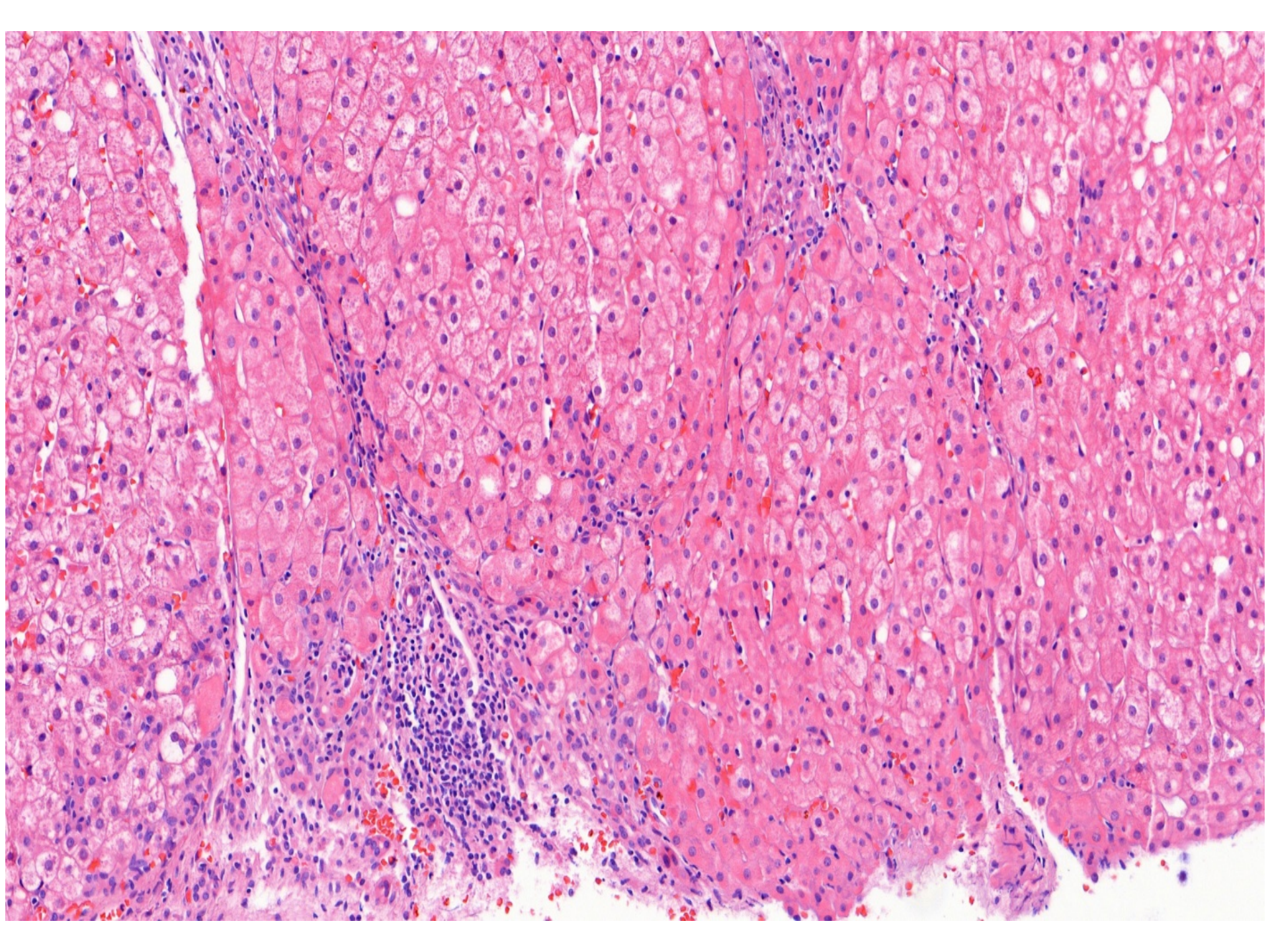


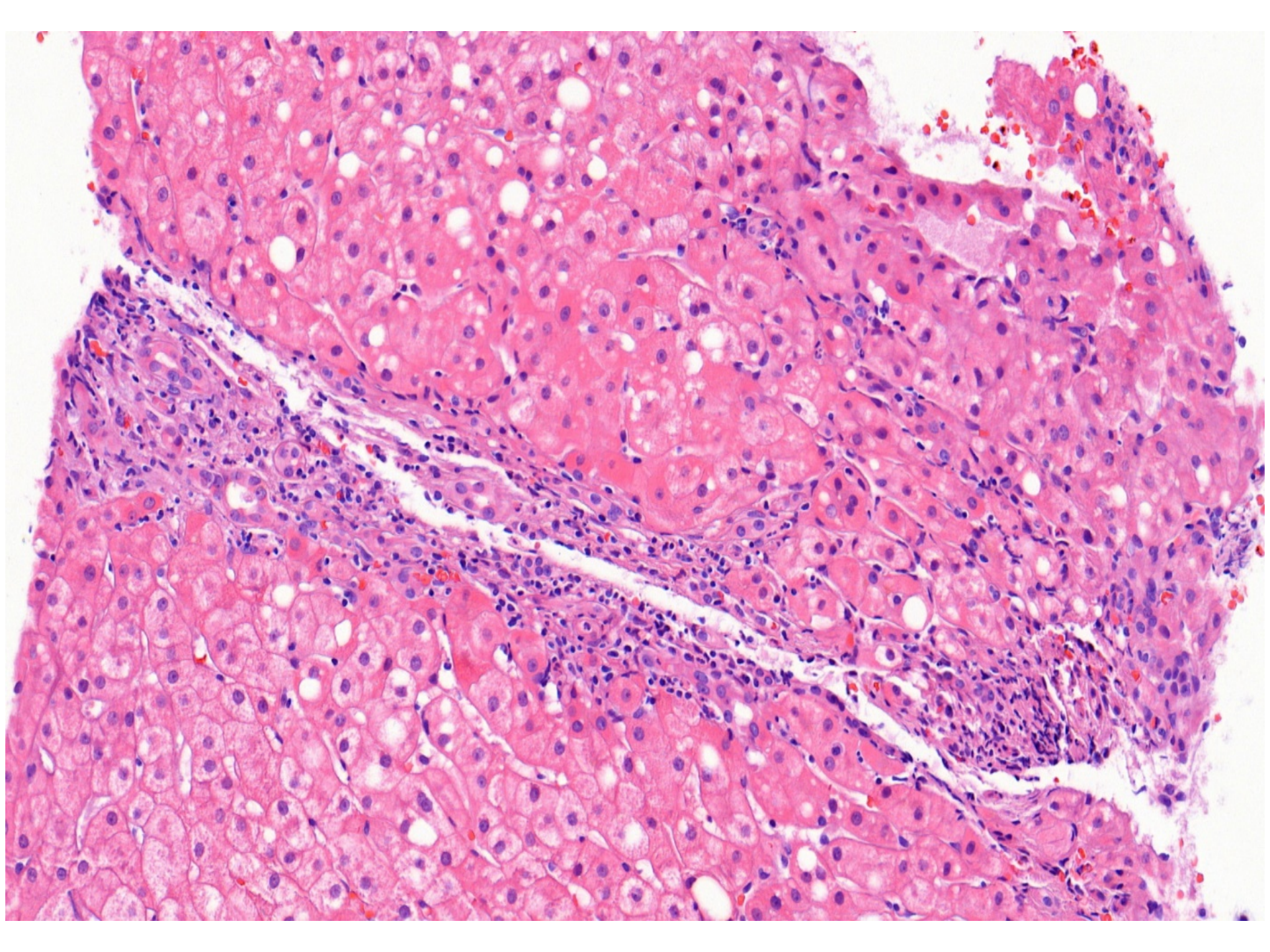


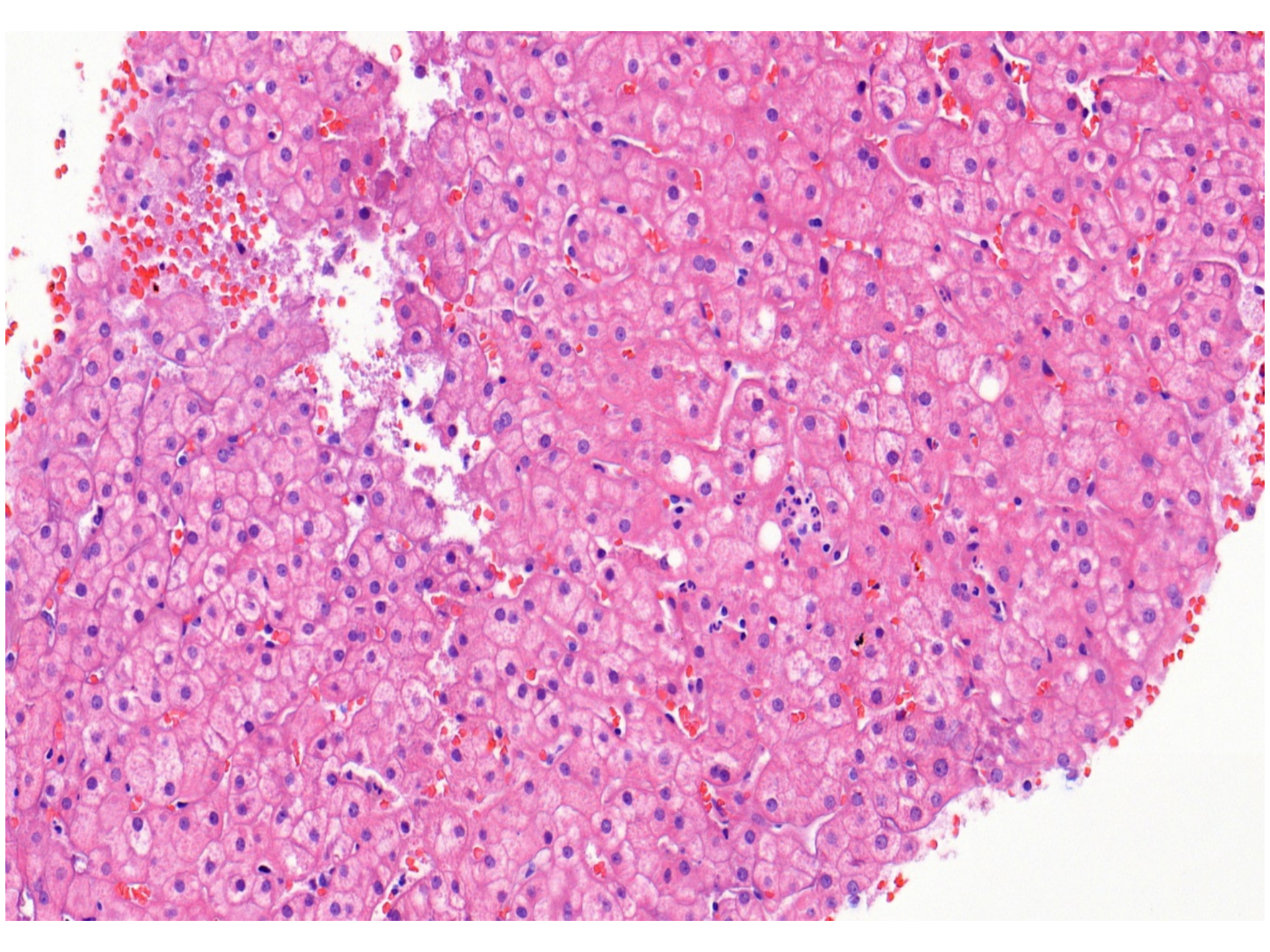


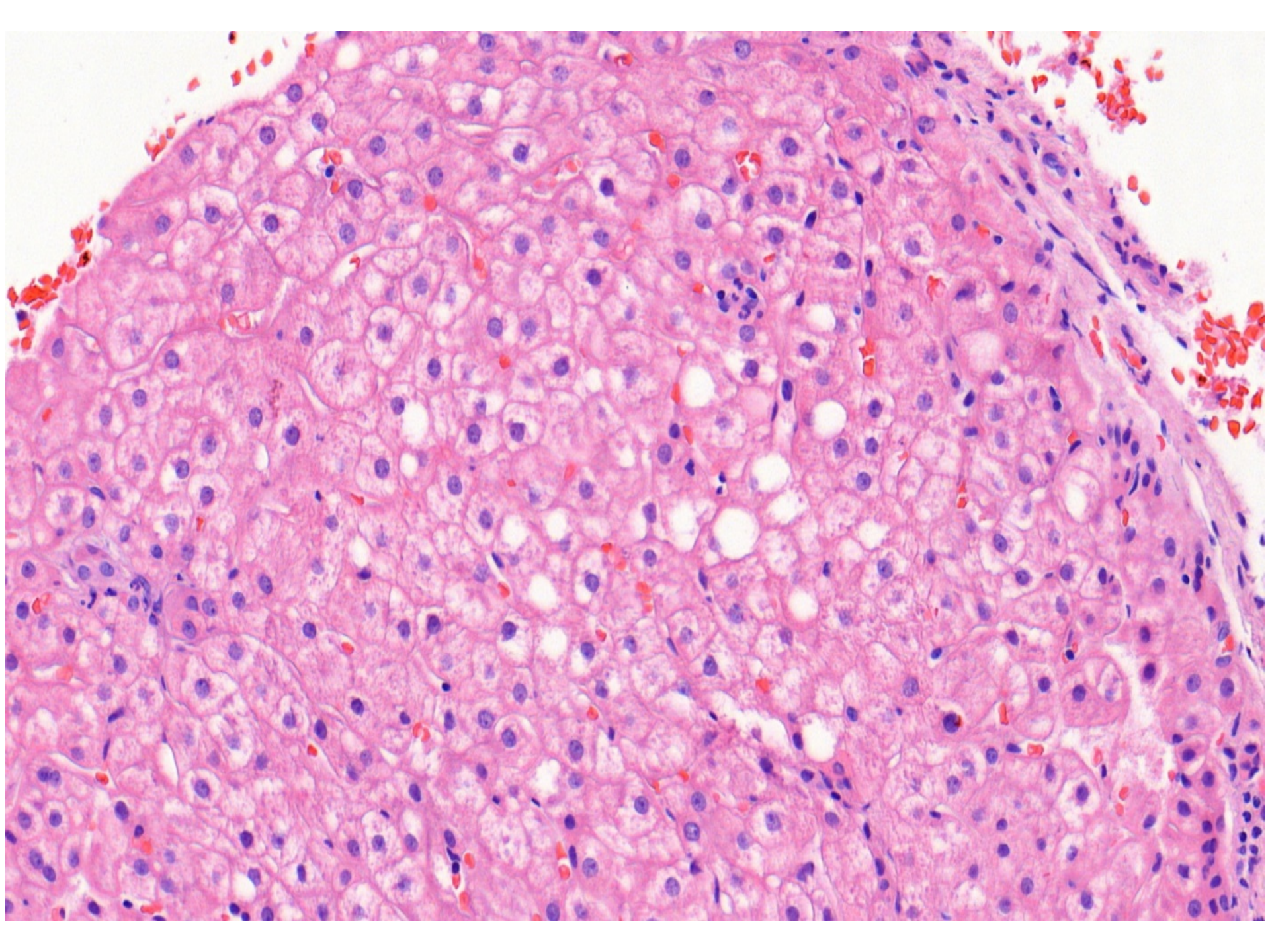


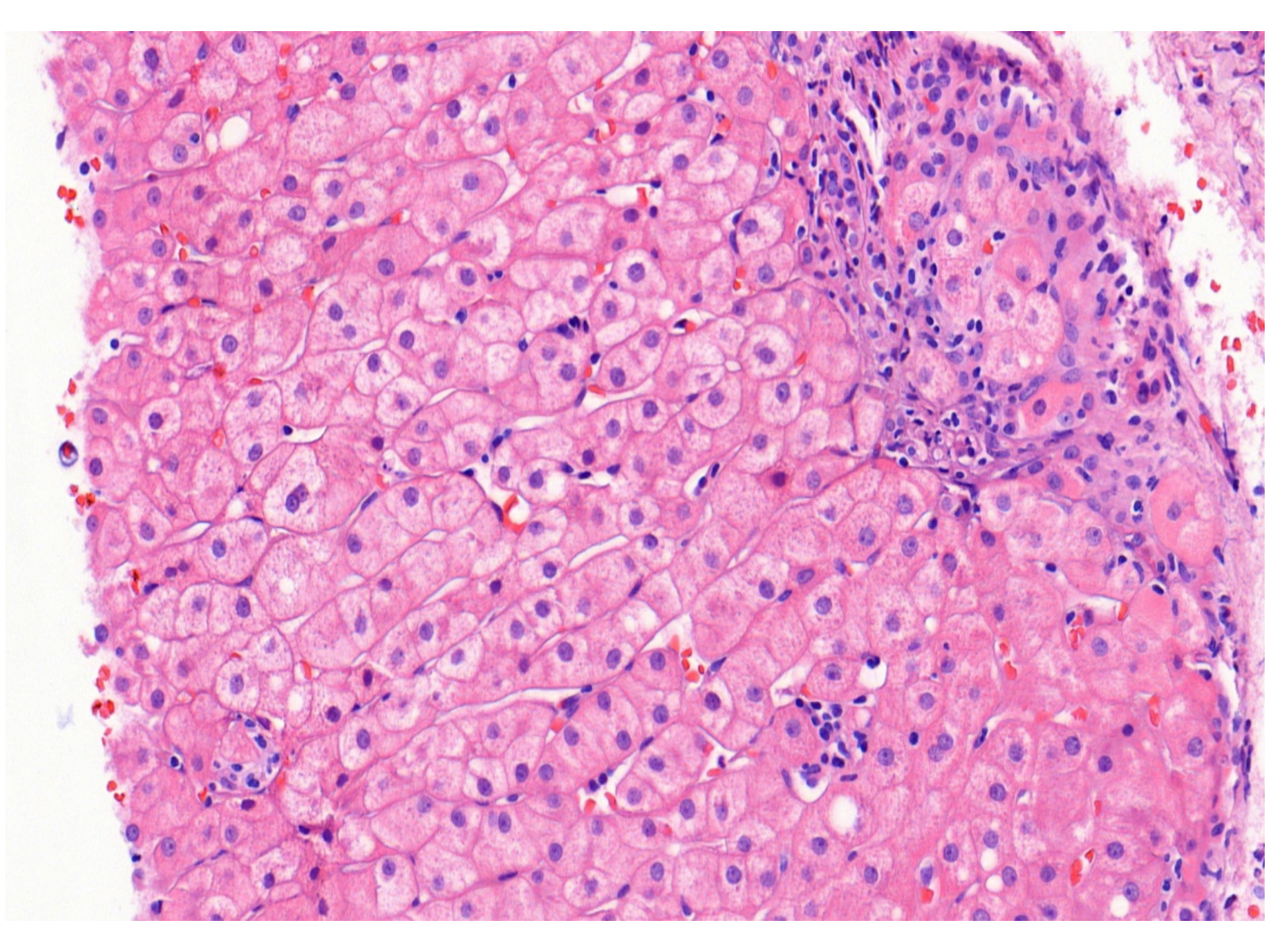


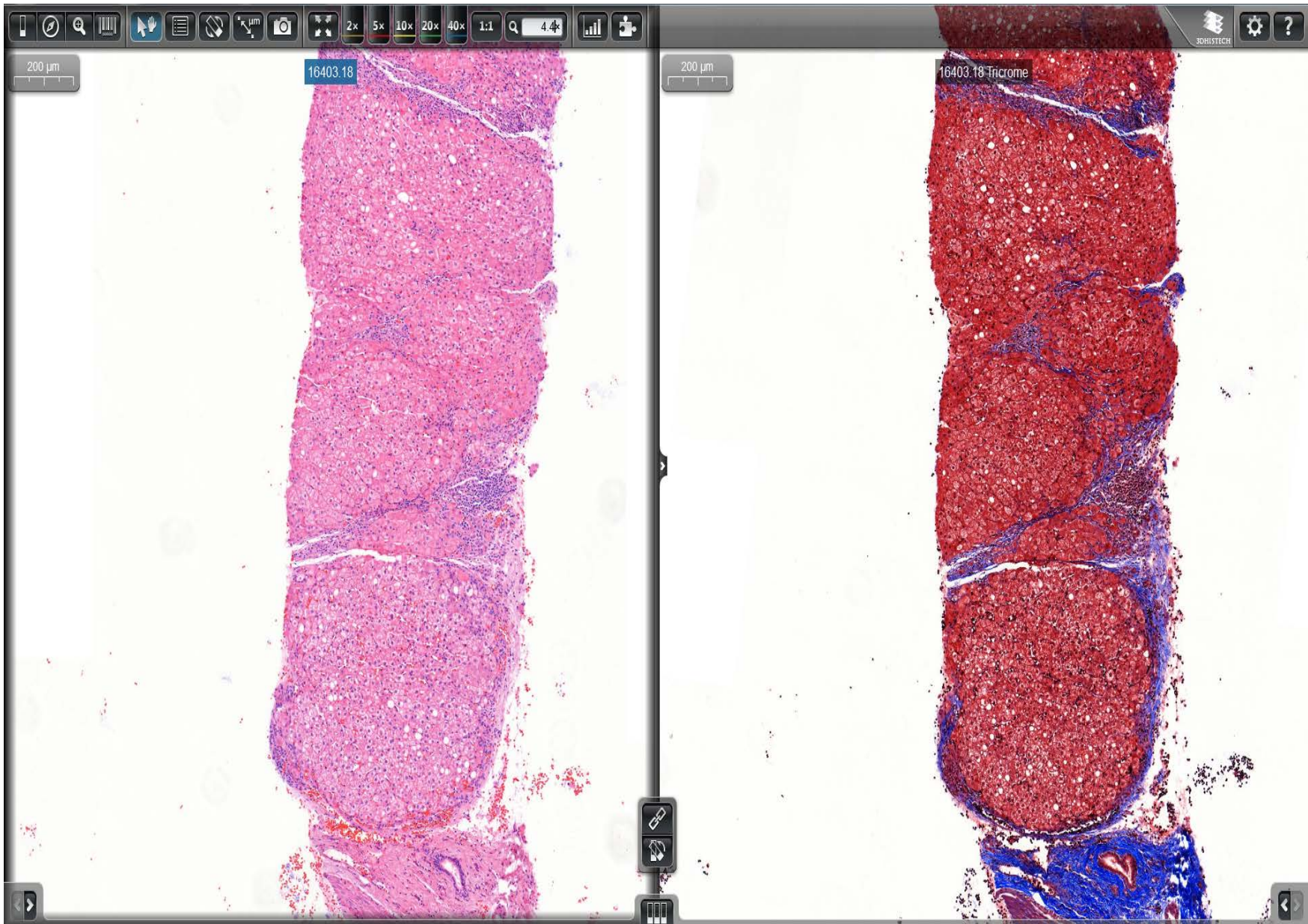


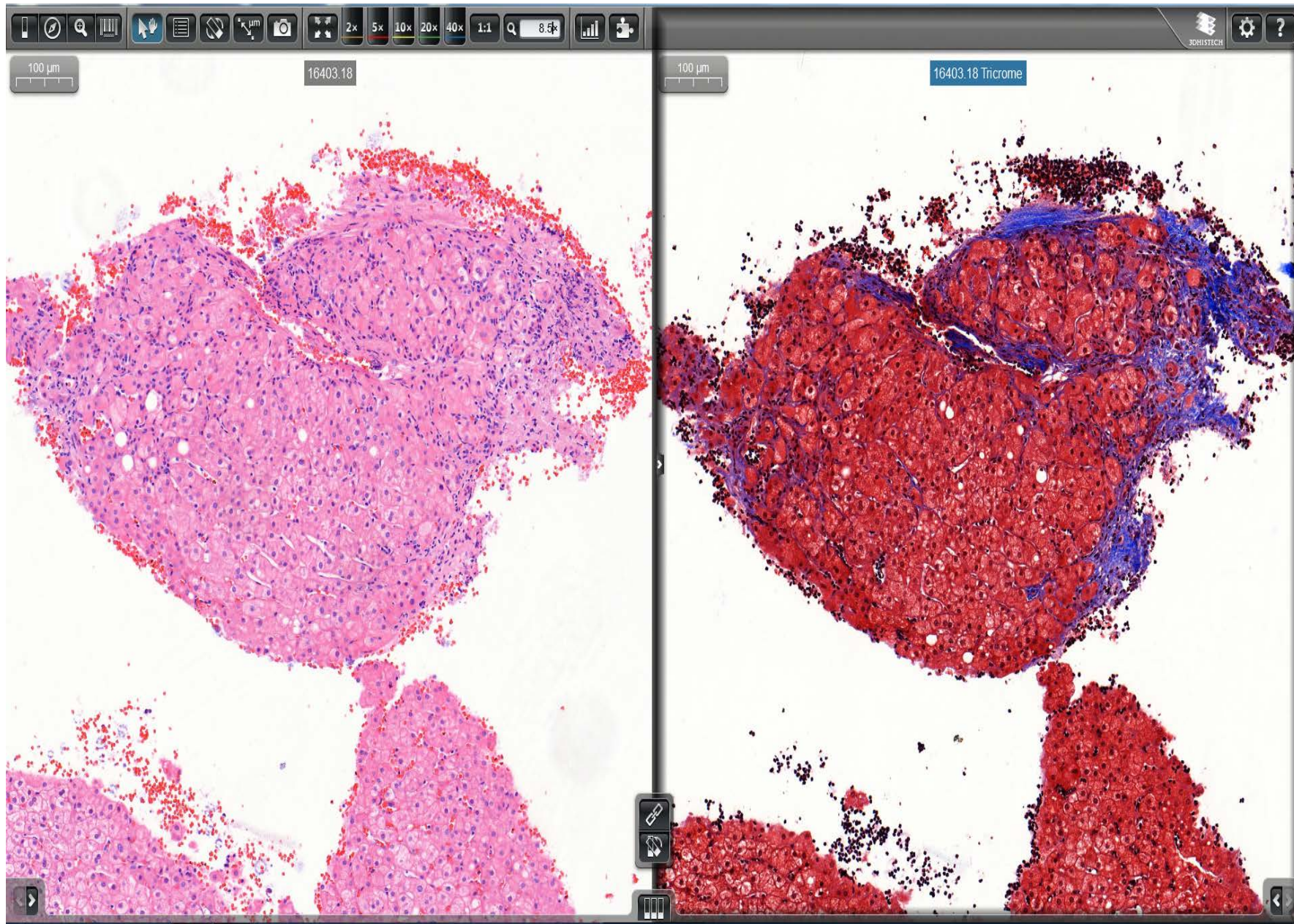












Histopatolojik Tanı: **Kronik Hepatit**

- Portal inflamasyon → orta şiddette bazı portal alanlarda.. 2 puan
- İnterfaz aktivitesi → orta şiddetli, <%50 çevreleyen3 puan
- Konfluent nekroz → zon 3 nekroz, az sayıda PS köprüleşme ...4puan
- Lobüler nekroinflamasyon → 2-4 fokus/10'luk objektif ...2 puan

→ HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ: 11

- Portal alanlarda fibröz genişleme + PP – PS köprüleşme

→ EVRE (FİBROZİS): 4