

HCV VE HBV KRONİK HEPATİTLERİ ARASINDAKİ HISTOLOJİK FARKLILIKLAR

Uz. Dr. Selçuk BİLGİ (*), Prof. Dr. Kemal KUTLU (*), Arş. Gör. Dr. Sedat ÖZDEMİR (**)

ÖZET: Bu çalışmada 35 kronik HBV hepatiti ile 14 kronik HCV hepatit olgusu morfolojik olarak karşılaştırıldı. Yapılan değerlendirmede portal alanda lenfoid folikül oluşumu HCV hepatitlerinde % 57.1, HBV hepatitlerinde % 25.7, Steatosis HCV hepatitlerinde % 64.2, HBV hepatitlerinde % 28.5, Asidofilik cisimcik oluşumu HCV hepatitlerinde % 85.7, HBV hepatitlerinde % 45.7, Safra duktus hasarı HCV hepatitlerinde % 71.4 HBV hepatitlerinde % 45.7 idi. Diğer histolojik bulgular ayrıncı tanıda anlamlı bir fark göstermedi.

ANAHTAR KELİMELE: Morfoloji, HBV, HCV, Ayrıncı tanı.

SUMMARY: In this study, we compared morphologically 35 chronic HBV hepatitis with 14 chronic HCV hepatitis cases. In evaluation of portal area, we saw lymphoid follicles in 57.1 % of HCV cases but in 25.7 % of HBV cases. The formation of acidophilic body in HCV cases was 85.7 % but it was 45.7 % for HBV cases. In HCV hepatitis, the bile duct lesions were seen in 71.4 % of the cases, in HBV hepatitis they were seen in 45.7 % of the cases. In HCV and HBV hepatitis, steatosis was seen respectively 64.2 % and 28.5 %. In differential diagnosis, the other histological features were not significant.

KEY WORDS: Morphology, HBV, HCV, Differential diagnosis.

GİRİŞ

Hepatitis C virüs (HCV), Choo ve arkadaşlarının deney-
sel olarak enfekte şempanzeden Non-A Non-B (NANB) ge-
nomunu klon ekmeleri ile gösterildi ve NANB vakalarının %
70-80'inin bu ajan tarafından oluşturulduğu saptandı (1).

Histolojik olarak HCV hepatiti fokal nekroz ve değişik
derecelerde mononükleer enflamasyonun yanında hücre
şişmesi ile başlar, daha sonra aktif faz gelişerek kronik he-
patite ilerler (2,3). Viral hepatitin klasik bulguları HCV hepa-
titinde de izlenmekle beraber başta lenfoid agregasyon ol-
mak üzere steatosis ve safra duktus hasarı diğer hepatotro-
pik virüs hepatitlerinden daha belirgin olarak izlenir
(2,3,4,5,6). HCV hepatitinin ortalama kuluçka süresi 7-8
haftadır. Spontan iyileşme ancak % 40-50'dir. Kronikleşme
oranı % 60-70 ile yüksek seyredir. Hastalığın doğal gidişi
HBV enfeksiyonuna benzer (7). HCV'nin hepatoselüler kar-

sinom vakalarında % 62 gibi bir oranla HBV'den (% 36) da-
ha fazla ilgili olduğu saptanmıştır (8).

HCV, tüm dünyada yaygınlığı, karaciğer kanseri ve kro-
nik hepatit ile yüksek ilişkisi ve akut hepatitten siroza kadar
geniş bir hastalık yelpazesi içerdiğinden dolayı önem veril-
mesi gereken bir hastalık etkenidir (7).

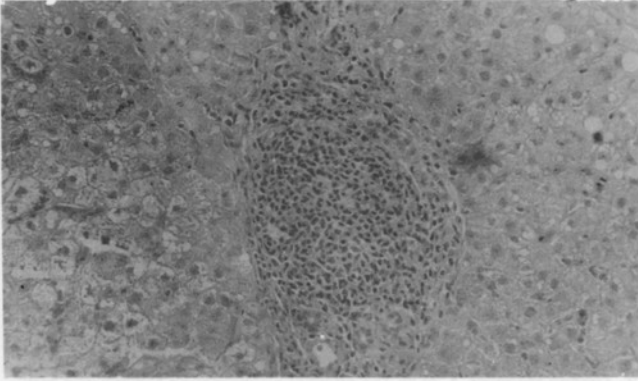
Biz bu çalışmada, insan sağlığı açısından olumsuz etki-
leri büyük olan HCV ve HBV kronik hepatitlerinin histolojik
olarak ayrıncı tanıda kullanılabileceğimiz bulgularını saptama-
ya çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

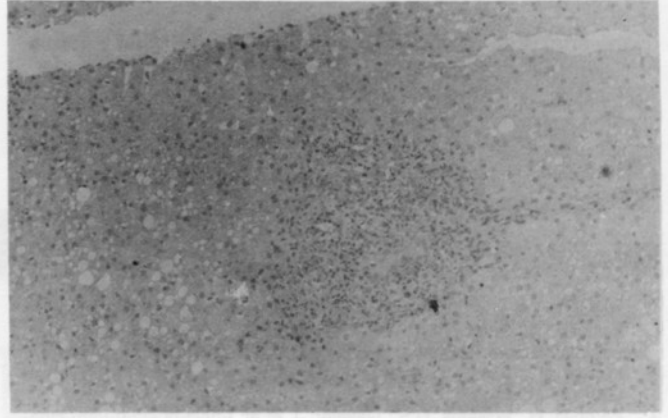
Bu çalışmaya 35'i kronik B tipi viral hepatit ve 14'ü kro-
nik C tipi viral hepatit olmak üzere 49 karaciğer biyopsi ma-
teriyali alınmıştır. Kronik B tipi viral hepatitlerin tümü, Trakya
Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen, HBsAg seropo-
zitif olgulardan oluşmaktaydı. Kronik C tipi viral hepatit olgu-
larının 2'si, kliniği ve morfolojisi kronik viral hepatiti düşün-
düren, HAV ve HBV seronegatif olan, NANB tipi kronik viral

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı



Resim 1. Kronik HCV hepatiti. Portal alanda belirgin lenfoid oluşumu ve parankimde steatosis. HE x 400.



Resim 2. Kronik HCV hepatiti. Parankimde belirgin steatosis ve portal alanda lenfositik hücre infiltrasyonu. HE x 160.

hepatit tanısı alan olgulardı. Diğer 12 biyopsi materyali Viyana Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü'nden elde edilmiştir. Bu 12 olgunun tümü HBsAg seronegatif, ikinci kuşak Elisa testleri (Abbott Laboratories, North Chiago, IL) ile anti-HCV pozitif. Olguların tümü ya hiç ya da çok az alkol kullanan kişilerdi. Tüm biyopsi materyalleri tamponlu formalin ile fikse edilip, parafine gömülmüş idi. Tüm bloklar 5 mikron kalınlığında kesilip, kesitlere Hematoksilen-Eosin, Retikülin ve Mason's Trichrome boyama uygulandı.

Histolojik tanı sınıflamasında; kronik persistan hepatit (CPH) ve minimal aktiviteli kronik aktif hepatit (CAH) aynı grupta değerlendirildi. CAH ve/veya gelişen siroz bir grup, tam gelişmiş siroz ayrı bir grup olarak değerlendirildi (9).

Histolojik bulguların değerlendirilmesinde daha önceden tanımlanan standart kriterler (10) temel alındı. Değerlendirilmede, portal ve lobular alanda iltihabi infiltrasyonun paterni ve niteliği, safra kanalı lezyonları, steatosis, hepatosellüler değişiklikler ve sinüzoidal döşeyici epitel lezyonları kaydedildi. Lenfoid agregat ve/veya folikül oluşumu germinal merkez belirginse = 3, belirgin folikül varsa = 2, agregat oluşumu varsa = 1, düzensiz lenfoid hücre infiltrasyonu ise = 0 olarak değerlendirildi. Diğer morfolojik bulgular; 0: değişiklik yok, 1: hafif veya orta şiddette değişiklik, 2: şiddetli değişiklik olarak derecelendirildi.

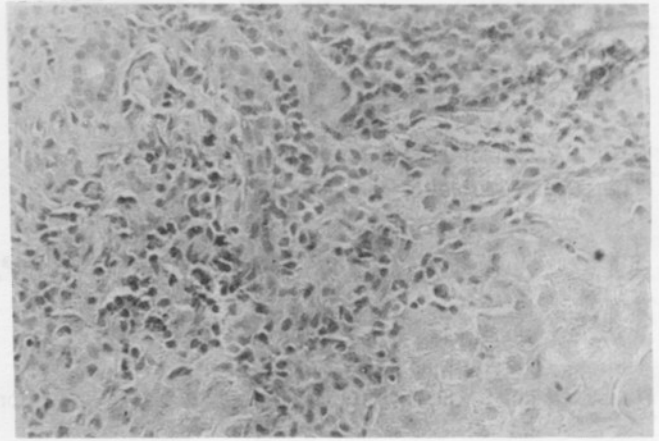
BULGULAR

Kronik B tipi hepatitlerin % 62.8'i erkek ve yaş ortalamaları 42.9 (23-67) idi. Olguların % 37.2'si kadın ve yaş ortalamaları 49.6 (22-71) idi. B tipi olguların % 31'i CPH-CAH minimal aktiviteli, % 34'ü CAH-gelişen siroz, % 34'ü tam gelişmiş siroz tanısı aldı. Kronik C tipi hepatitlerde kadın erkek oranı 1:1 idi. Erkek ve kadın yaş ortalaması sırasıyla 51.8 ve 47.1 idi. Olguların % 42.8'i CPH-CAH minimal aktiviteli, % 35.7'si CAH-gelişen siroz, % 21.4'ü tam gelişmiş siroz tanısı aldı.

Histoloji: Kronik hepatit B ve C olgularında, viral hepatitin temel bulgularından olan hepatosellüler dejenerasyon, parankimal ve portal alanın enflamasyonu, hepatosellüler nekroz, sinusoidleri döşeyici hücrelerde hiperplazi ve safra duktus lezyonları değişik derecelerde kaydedildi.

Hepatosellüler değişikliklerden hücresel şişme B tipi hepatitlerde % 68.6, C tipi hepatitte % 82.9 olarak saptandı. Binukleasyon ve/veya multinukleasyon B tipinde % 77.1, C tipinde % 85.7, anizositoz ise B tipinde % 60, C tipinde % 78.6 olarak tespit edildi.

Spotty nekroz, her iki tip hepatitte % 80'den daha yüksek oranda saptandı. Kupffer hücre hiperplazisi ve kolestatik bulgular açısından önemli bir fark görülmedi. Ancak portal alanda lenfoid folikül oluşumu B tipi hepatitte % 25.7



Resim 3: Kronik HCV hepatiti. Portal alan iltihabı ve safra duktus basarı. HE x 400.

oranında izlendi. Bu olgularda lenfoid agregat çok az belirdi ve folikül veya germinal merkez görülmedi. C tipi hepatitte bu lezyon % 57.1 oranında izlendi ve folikül oluşumu daha belirgindi (Tablo 1) (Resim 1). Steatosis, B tipi kronik hepatit biopsilerinde % 28.5, C tipinde ise % 64.2 oranında steatosis gözlemlendi (Tablo 2) ve steatosis daha yaygın ve belirgindi (Resim 2). Özellikle ağır aktiviteli CAH-C olgularında makrovesiküler steatosis saptandı. Safra duktus hasarı ve/veya kaybı C tipi hepatitlerde, B tipi ile kıyaslandığında daha ağır seyretmekte ve kendi içinde de enflamasyon arttıkça lezyonun ciddiyeti ve yaygınlığı artmaktaydı (Resim 3). HCV ve HBV hepatitlerinde bu lezyon sırasıyla % 71.4 ve % 45.7 idi (Tablo 2).

35 kronik HBV olgusunun 16'sında (% 45.7) asidofilik cisimcik görüldü. Oysa 14 kronik HCV olgusunun 12'sinde (% 85.7) asidofilik cisimcik saptandı. Ek olarak HCV olgularında bu lezyon yoğunluk açısından da belirgin olarak fazlaydı.

**TABLO 1: LENFOİD FOLİKÜL OLUŞUMU
OLGU VERİLERİ**

	HBV			HCV		
	1	2	3	1	2	3
CHP/CAH min. aktivite	1	0	0	2	0	0
CAH/gelişen siroz	2	2	0	2	3	0
Tam gelişmiş siroz	4	0	0	1	0	0
	n = 35			n = 14		

TABLO 2: SAFRA DUKTUS HASARI VE STEATOSİS YAYGINLIĞI OLGU SAYISI

	safra duktus hasarı						steatosis					
	HCV			HBV			HCV			HBV		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
CPH/CAH min. aktivite	4	1	1	9	2	1	3	1	2	6	4	1
CAH/gelişen siroz	0	3	2	6	6	0	0	2	3	11	1	0
Tam gelişmiş siroz	0	0	3	4	7	1	2	1	0	8	3	1
	n=14			n=35			n=14			n=35		

Daha önceki çalışmalarda bildirilen hepatositlerde dev hücre formasyonu, rozet formasyonu, displazi, duktular piecemeal nekroz (11) gibi histopatolojik bulgular bizim çalışmamızda da, değişik olgularda olmak üzere, az oranda gözlemlendi. Bu lezyonların görüldüğü olgular genellikle enflemasyon aktivitesi yüksek olgularıdır.

TARTIŞMA

Hepatitis B ile kıyaslandığında, hepatitis C virüs enfeksiyonunun patolojisi hakkında çok az bilgi kesinleşmiştir. Ancak son yıllarda kullanıma giren serolojik testler sayesinde gerçek HCV olguları saptanabilmiş ve HCV hakkında daha kesin ve doğru veriler elde edilebilmiştir.

Çalışmamıza alınan HCV olgularının tümü anti-HCV pozitif ve HBV seronegatif hastalardı. Dolayısıyla histolojik bulguların gerçek HCV patolojisini gösterdiği kanısındayız.

Çalışmamızda, HCV ile HBV enfeksiyonu arasında yaş, cinsiyet ve CPH'den siroza kadar tanı dağılımının hastalarımız açısından önemli oransal fark göstermeyişi her iki etkenin oluşturduğu hastalığın doğal seyrinin benzeştiğini göstermektedir (3,12). HCV'nin de içinde bulunduğu NANB hepatitleri hakkında daha önce yapılan birçok çalışmada (3,5,6,7,13) morfolojik özellikler gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalar ayırıcı tanıyı sağlayacak tek bir bulgunun ortaya konmasının çok zor olduğunu belirtse de tanıya kolaylık sağlayacak bazı bulgular göstermişlerdir (3,13). Scheuer, 1992 yılında yapmış olduğu çalışmada (9), portal alanda lenfoid folikül oluşumunun HCV tipi hepatitin özelliği olduğunu ve diğer tip viral hepatitlerden ayırıcıda önemli yeri olduğunu vurgulamaktadır.

Yaptığımız çalışmada portal alanda lenfoid folikül gelişimi HCV ve HBV hepatitlerinde sırasıyla % 57.1 ve % 25.7 ile HCV hepatitlerinde daha baskın olarak gözlemlendi. Bu sonuç önceki çalışmalarla uyumludur. Çalışmamızda C tipi hepatitlerde lenfositik infiltrasyon B tipine kıyasla daha odaklandı. Bu verinin nedeni tam olarak anlaşılmamakla beraber etkenin immün sisteme oluşturduğu yanıtın bir özelliği olduğu düşünülmektedir (9).

Çalışmamızda safra duktus hasarı veya kaybı HCV hepatitlerinde % 71.4 iken HBV hepatitlerinde bu oran % 45.7 idi. Ayırıcıda rol alabilecek bu lezyona ait bulgularımız başka çalışmalarıyla uyumludur (2,5,6,9).

Popper ve arkadaşları, 1982 yılında yaptıkları çalışmada NANB hepatitlerinde asidofilik cisimciğin daha sık olduğunu bildirmişlerdir ve ayırıcıda önemli olduğunu vurgulamışlardır (5). Daha sonra yapılan çalışmalar da bu yöndedir (9). Biz de çalışmamızda asidofilik cisimcik oluşumunu HCV ve HBV hepatitlerinde sırasıyla % 85.7 ve % 45.7 olarak saptadık. Yapılan birçok çalışmada HCV hepatitlerinde steatosisin belirgin olduğu bildirilmiştir (5,6,7,9,14). Biz çalışmamızda steatosis oranını B tipinde % 28.5, C tipinde ise % 64.2 olarak saptadık ve ayırıcı tanıda, alkol kullanımı yoksa, önemli bir veri olduğunu düşünüyoruz.

Kronik hepatit C enfeksiyonu patolojisinde diğer tip viral

TABLO 3: BAZI HİSTOLOJİK BULGULARIN SIKLIKLARI

	HBV	HCV
Lenfoid agregat ve/veya folikül	% 25.7 (9)	% 57.1 (8)
Safra duktus hasarı	% 45.7 (16)	% 71.4 (10)
Steatosis	% 28.6 (10)	% 64.3 (9)
Hepatosellüler değişiklikler		
anizositoz	% 60 (21)	% 78.6 (11)
hücresel şişme	% 68.6 (24)	% 82.9 (12)
binükleasyon	% 77.1 (27)	% 85.7 (12)

hepatitlerden ayırıcı tanıda kupffer hücre hiperplazisinin yeri hakkında bazı çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (3,5-9,13). Bizim yaptığımız çalışmada da bu lezyon rastgele bir dağılım göstermiş ve herhangi bir anlam taşıyacak yoğunluğa ulaşmamıştır. Akut ve kronik hepatitlerin tümünde değişik derecelerde binükleasyon, anizositoz, hücresel şişme ve kolestatiz izlenmektedir (11,15). Daha önce yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi bizim çalışmamızda da hepatosellüler değişiklikler, HCV ve HBV enfeksiyonlarının morfolojik ayırıcı tanısında yarar sağlayamayacak sıklıkta görülmüştür (9,14,16) (Tablo 3).

Sonuç olarak, kronik hepatit C enfeksiyonunda morfolojik olarak portal alanda lenfoid agregat ve/veya folikül oluşumu, safra duktus hasarı, asidofilik cisimcik oluşumu ve steatosis bulgularına, kronik hepatit B enfeksiyonu ile kıyaslandığında anlamlı oranda sık ve belirgin rastlanıldığı tespit edildi (Tablo 3). Bu morfolojik bulguların kronik hepatit C ve B enfeksiyonlarının histolojik ayırıcı tanısında önemli yeri olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364.
2. Ferrell LD, Wright TL, Roberts J. Hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Hepatology* 1992; 16: 865-876.
3. Scheuer PJ. Non-A, Non-B hepatitis. *Wircows Archiv A Pathol Anat* 1989; 415: 301-303.
4. Bach N, Thung NS, Schaffner F. Histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: A comparative analysis. *Hepatology* 1992; 15: 572-577.
5. Dienes HP, Popper H, Arnold W, et al. Histologic observations in human hepatitis non-A, non-B. *Hepatology* 1982; 2: 562-71.
6. Schmid M, Pirovino M, Altorfer J, et al. Acute hepatitis non-A, non-B; are there any specific light microscopic features? *Liver* 1982; 2: 61-67.
7. Stremmel W, Schwarzendrube J, Niederau C. Epidemiology, clinical course and treatment of chronic viral hepatitis, Hepato-gastroenterol 1991; 38: 22-28.
8. Ruiz J, Sangro B, Cuende JJ, et al. Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 637-641.
9. Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S, et al. The pathology of hepatitis C. *Hepatology* 1992; 15: 567-571.
10. International group. Acute and chronic hepatitis revisited. *Lancet* 1977; II: 914-919.
11. Bianchi L. Liver biopsy interpretation in hepatitis part II Histopathology and classification of acute and chronic viral hepatitis/differential diagnosis. *Path Res Pract* 1983; 178: 180-213.
12. Desmet VJ. Immunopathology of chronic viral hepatitis. *Hepato-gastroenterol* 1991; 38: 14-21.
13. Kryger P, Christoffersen P. Liver histopathology of the hepatitis A virus infection: A comparison with hepatitis type B and non-A, non-B. *J Clin Pathol* 1983; 36: 650-654.
14. Scheuer PJ. Liver biopsy interpretation. 4th ed. London: Balliere-Tindall, 1988: 113-131.
15. Bianchi L. Liver biopsy interpretation in hepatitis. Part I: Presentation of critical morphologic features used in diagnosis (Glossary). *Path Res Pract* 1983; 178: 2-19.
16. Thorne CH, Higgins GR. A histologic comparison of hepatitis B with non-A, non-B chronic active hepatitis. *Arch Pathol lab med* 1982; 106: 433-436.