Patoloji Bülteni 2000; 17(2): 80-83
Turkish Bulletin of Pathology 2000; 17(2) 80-83

Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit C'nin Histomorfolojik Özellikleri

Histopathology in Hepatitis C-Positive Dialysis Patients

Çiğdem Ataizi Çelikel [1], Erol Avşar [2], Handan Kaya [1], Sevgi Küllü [1]

[1] *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

[2] *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroentereloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Son evre böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize alınan hepatit-C virüs' ü pozitif olguların karaciğer iğne biyopsileri, hemodiyaliz uygulanmamış ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan kronik hepatit C olguları ile karşılaştırılmıştır .Hemodiyaliz hastalarında portal inflamasyon, lenfoid agregat!folükül, yağlanma ve interfaz hepatiti daha az sayıda olguda ve daha az yoğunlukta izlenmektedir (p< 0.05). Hemodiyaliz uygulanan ve uygulanmayan olgularda safra duktus hasarı sırasıyla % 12.5 ve % 37.5 oranındadır (p> 0.05). Fibrosis skoru açısında her iki grup arasında farklılık izlenmemiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, hemodiyaliz olgularında hepatit C'nin daha az aktif olmakla beraber hemodiyalize girmeyen ve böbrek hastalığı olmayan olgulardaki gibi progresyon gösterebilen karaciğer hastalığına neden olduğunu düşündürmektedir .

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, hepatit C, histopatoloji.

Liver biopsies in hepatitis C virus positive end stage renal patients on hemodialysis were compared to that of chronİc hepatitis C patients without renal diseases. Portal inflammation, Lymphoid aggregates/follicles, steatosis, and interface hepatitis were less common and mild in hemodialysis patients (p< 0,05). Bile duct damage was present in 12.5 % and 37.5 % ofthe hemodialysis patients and patients without renal diseases respectively (p> 0.05). There was no difference between hemodialysis patients and patients without renal diseases in respect to fibrosis score. Oil data showed that hepatitis C virus leads to chronic hepatitis with mild activity but with similar risk of progressive liver disease as in chronic hepatitis C patients without renal diseases.

Key Words: Hemodialysis, hepatitis C, histopathology.

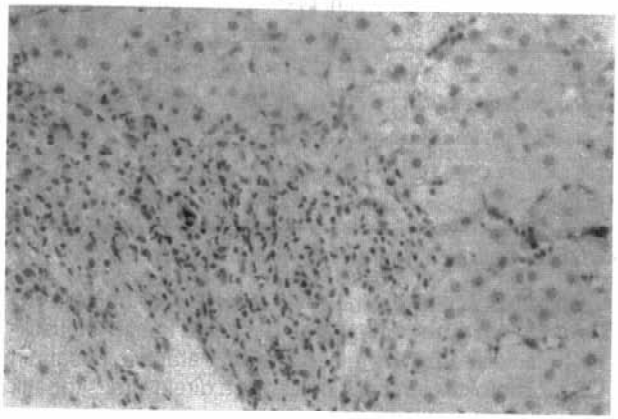
Akut ve kronik karaciğer (KC) hastalıklan, hemodiyaliz (HD) ünitelerinde tedavi gören son-evre böbrek hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır [1]. Kronik viral hepatitler, HD hastalarındaki ölümlerin % 1.9'undan sorumlu tutu1maktadır [2]. HCV prevalansı, HD hastalarında % 1.7-58.8 arasında dağılım göstermektedir [2-4]. Bu oran sağlıklı kan vericilerinden (% 0.3-0. 7) belirgin olarak yüksektir [5].

Anti- HCV pozitivitesi gösteren HD olgularında alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliğinin genellikle düşük seviyede bulunması hepatit C ' nin HD hastalarında daha az hasara neden olduğu yorumunu gündeme getirmiştir [6,7]. Yapılan az sayıda histomorfolojik çalışmada anti HCV pozitif HD hastalarının KC biyopsilerinde minimal hasar olduğu öne sürülmektedir [8,9]. Bu doğrultuda planlanan çalışmamızda, HD uygulanan son-evre böbrek yetmezliği hastaları ile böbrek hastalığı olmayan olgulardaki HCV' ye bağlı KC histomorfolojisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

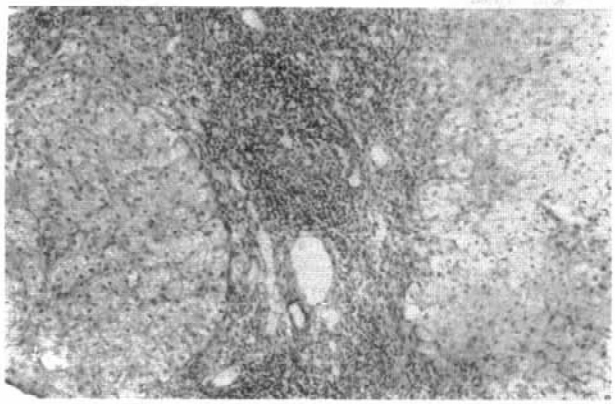
GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (MÜTF) nefroloji ünitesinde düzenli HD'e alınan, 6 aydan uzun süren yüksek ALT değerleri, Ortho HCV Elisa Test ile anti HCV-antikor ve PCR yöntemi ile HCV-RNA pozitifliği saptanan 8 olgunun KC biyopsileri çalışma kapsamına alınmıştır. Kontrol grubu yaş, cinsiyet, anti-HCV antikor pozitiflik sürelerinin çalışma grubundaki olgularla benzerlik göstermesine özen gösterilerek seçilen, hemodiyaliz uygulanmamış, herhangi bir sisternik hastalığı olmayan 8 olgunun KC biyopsileri oluşturmuştur .Çalışma ve kontrol grubuna alınan olguların tümünde HBsAg ve HIV seronegatiftir, hiçbir olguda ALT yükselmesini açıklayacak hepatotoksik rnedikasyon öyküsü ve interferon kullanımı yoktur. HCVRNA pozitifliği, anti HCV antikor pozitifliği ve ALT/AST'ın 6 aydan uzun süreli yüksek olduğu olgularda KC iğne biyopsisi uygulanması MÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı' nın rutin protokolüdür.

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların Hematoksilen-Eosin, Masson Trikrom, retikülin ve PAS/dP AS boyaları uygulanan KC biyopsileri, olguların klinik ve biyokimyasal özellikleri bilinmeksizin tek bir patolog tarafından değerlendirilmiştir. Histopatolojik değerlendirmede Ishak ve arkadaşlarının önerdiği derecelendirme ve evrelendirme sistemi kullanılmıştır [10].



Resim 1: Hemodiyaliz (+) HCV olgusunda, portal inflamasyon =1, interfaz hepatiti =1, lenforetiküler reaksiyon (+), yağlanma (-) (HE, x200)



Resim 2: Hemodiyaliz (-) HCV olgusunda, belirgin yağlanma, fokal nekroz = 2; (HE, x200)

Ayrıca patolojik değişiklik gösteren portal alan yüzdesi, yağlanma, lenfoid folikül/lenfoid agregat (LF/LA) oluşumu, safra duktus hasarı (SDH), Mallory benzeri cisimcik (MBC) ve hepatik hücre displazisi (HHD) değerlendirilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarında izlenen histomorfolojik parametreler eşleştirilmemiş t-testi ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Yaş dağılımı, HD (+) grupta ortalama (ort) 37.8 (dağılım 23-69), HD (-) grupta ort. 39 (dağılım 25-55)' dur. Her iki grupta olguların 2' si kadın, 6' sı erkektir. Anti-HCV antikor pozitiflik süreleri HD (+) grupta 11-34 ay (ort.=16.3), HD (-) grupta 11-34 ay (ort.=17.6); ALT seviyeleri sırasıyla 54-124 u/l (ort.=82.8 u/l) ve 29-85 u/l (ort.=52.5 u/l)' dir.

KC biyopsilerinde değerlendirilen total portal alan sayısı HD(+) grupta 7 -11 (ort.=8.2), HD (-) grupta 6-11 (ort.=8.5) , dir. Etkilenen portal alan/total portal alan yüzdesi, HD (+) olgularda % 56.3, HD (-) olgularda % 94.4' tür ($p< 0.01$). Total nekroinflamatuar skor (NİS) HD (-) olgularda anlamlı olarak yüksektir ($p< 0.001$). Nekroinflamasyonun derecelendirilmesi yalnız portal inflamasyon (Pİ) ve interfaz hepatiti (İH) açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermiştir ($p< 0.05$) (Tablo-1). Fibrosis skoru açısından gruplar arası farklılık yoktur (Tablo-2). Portal alanda LF yalnız HD (-) 2 olguda saptanmıştır. LA, HD (-) 6, HD (+) 2 olguda vardır ($p< 0.005$). Yağlanma dışında diğer morfolojik parametreler açısından gruplar arası farklılık yoktur (Tablo-3). Olgulara ait örnekler Resim 1-3'te izlenmektedir.

TARTIŞMA

MÜTF hastanesi kan bankası verilerine göre, gönüllü kan vericilerinde anti HCV prevalansı % 0.81' dir (yayınlanmamış veri). Ülkemizde HD hasta popülasyonunda HCV prevalansı ile ilgili 31 merkez ve 1190 hasta içeren çalışmada anti HCV pozitifliği % 48.2'dir [11]. MÜTF hastanesinde HD hastalarında polimeraz zincir reaksiyonu ile HCV RNA saptanan hasta oranı % 31'dir [12]. Özdoğan ve ark. 'nın çalışmasına hepatit virüsü ile etkilenen HD olgularının 69.7 sinde anti HCV antikoru saptanmıştır [13]. Bu çalışmalar ülkemizde hastaların yüksek risk altında olduklarını göstermektir.

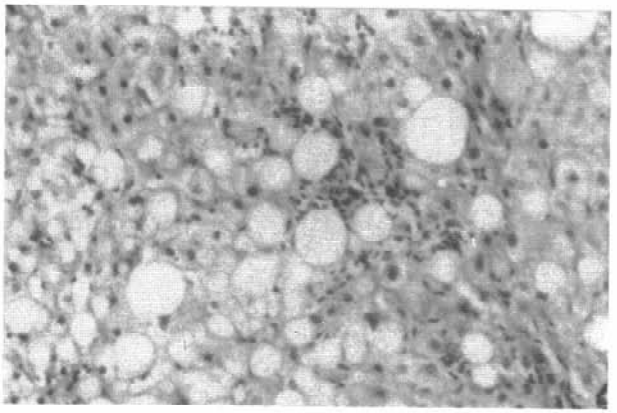
	HD(+) (ortalama ± ss)	HD(-) (ortalama ± ss)	p DEGERI
Pİ (0 -4)	1.88± 0.64	2.88 ± 0.99	$p< 0.05$
İH (0 -4)	1.88± 0.84	3.13 ± 0.99	$p< 0.05$
FN (0 -4)	2.75± 1.04	3.00 ± 0.76	$p> 0.05$
ZN (0-6)	2.25±1.9	12. 75± 2.44	$p< 0.01$
NİS (0-18)	9.00±2.51	12.75±2.44	$p<0.01$

Kısaltmalar : Pİ- portal inflamasyon, İH- interfaz hepatiti, FN- fokal nekroz, NİS- nekroinflamatuar skor, HD- hemodiyaliz, SS- standard sapma.

Tablo 1: Olgularda Nekroinflamatuar Skorun Derecelendirilmesi

FİBROSİS SKORU	HD(+)	HD (-)
0 (fibrosis yok)	0	0
1 (fokal portal fibröz ekspansiyon)	2	0
2 (difüz portal fibröz ekspansiyon)	1	1
3 (az sayıda porto-portal köprüleşme)	2	2
4 (porto-portal, porto-santral köprüleşme)	1	2
5 (inkomplet siroz)	1	1
6 (olası/kesin siroz)	1	2
Fibrosis Skoru Açısından Gruplar Arası Farklılık : p Değeri > 0.05.		

Tablo 2 : HD (+) ve HD (-) Gruplarda Fibrosis Skoruna Göre Olguların Dağılımı



Resim 3: Hemodiyaliz (-) HCV olgusunda, belirgin yağlanma, fokal nekroz = 2; (HE, x200)

HCV akut enfeksiyonu sonrası % 50 olgunun kronikleştiği, % 20 olgunun ise siroza dönüştüğü bilinmektedir [14]. Ancak HD hastalarında HCV enfeksiyonunun seyri net olarak bilinmemektedir [15]. Literatürde, HD hastalarında HCV' nin kronikleşme oranının daha yüksek olduğunu gösteren çalışrnalar bulunmasına [16,17] karşın HD hastalarında yapılan histomorfolojik çalışmalarda HCV' nin minimal hasar oluşturan ve progresyon göstermeyen kronik C hepatitine yol açtığı savunulmaktadır [8,9,18].

Çalışmamızda, HD (-) HCV olgularında, literatüre paralel olarak, yağlanma % 75, LA/LF oluşumu % 87.5, SDH % 37.5 oranında saptanmıştır [10,19]. HD (-) HCV olgularında saptadığımız HHD ve MBC oranları Lefkowitch ve ark. 'nın çalışmasıyla yakın değerlere sahiptir[19]. Bu bulgular oluşturduğumuz kontrol grubunun kronik C hepatiti açısından temsil edici özelliğe sahip olduğunu göstermektedir. HD (+) olgularda saptadığımız değerler ise Glicklich ve ark. ' nın çalışrnası ile benzer özelliktedir [20].

Kronik HCV enfeksiyonunda hepatosellüler hasardan sorumlu mekanizmalar henüz net olarak aydınlatılmamıştır [21,22]. Ancak direkt sitopatik etki ve İmmün mekanizmaların birlikte sorurnlu oldukları ve her olguya spesifik konakçı-virüs etkileşiminin her iki mekanizmanın rollerini belirlediği kabul edilmektedir [16]. İmmünhistokimyasal çalışmalarda portal alanlarda izlenen LA ların merkezde B lenfosit ve yardımcı T lenfositlerden, çevrede ise sitotoksik T lenfositlerden oluştuğu belirlenmiştir [23]. CD4 T hücrelerinin portal alanlarda ve güve yeniği nekroz alanlarında, buna karşın CD8+ T hücrelerinin KC parankiminde hasar oluşturduğu saptanmıştır [24]. Sitotoksik T hücrelerinin HCV' ye spesifik olduğu ve E1, NS2 proteinlerini tanıdığı ve bu yolla hücre lizisine neden olduğu savunulmaktadır [24]. Bu bulgular HCV'nin KC hasarında T hücre bağımlı immün yanıtın sorunlu olduğunu kanıtlamaktadır .

HD uygulanan son evre böbrek hastalarında üremiye bağlı immün sistem bozukluğu geliştiği bilinmektedir [2,9]. Bu doğrultuda HD (+) olgularda daha az oranda LN/LF oluşumu, Pİ ve İH görülmesi HD hastalarındaki immün yanıtsızlıkla açıklanabilir. FN ve ZN , HD (-) olgularda HD (+) olgulara göre daha yoğun olmasına karşın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Parankim hasarının CD8+ sitotoksik lenfositlerin yanısıra direkt viral sitopatik etki sonucu geliştiği düşünülürse çalışmamızda saptadığımız bu bulgular açıklanabilir niteliktedir. Kronik C hepatitinde, safra duktus hasarından direkt sitopatik etki ve immün yanıtın sorumlu olduğu [25] gözönüne alınırsa HD (+) ve HD(-) gruplar arasındaki farklılığın anlamsız olması benzer yorumlarla açıklanabilir. Çalışmamızda HD (-) olguların % 75' inde yağlanma görülmesine karşın HD (+) olgularda görülmemesini açıklamaktan uzağız. Bu bulgunun rastlantısal olup olmadığının daha geniş kapsamlı çalışmalarla araştırılması gerektiği inancındayız.

Histopatolojik Parametreler	HD(+) %	HD(-) %	p Değeri
yağlanma	0	75	<0.01
safra duktus hasarı	12.5	37.5	>0.05
lenfoid agregat/folikül oluşumu	12.5	87.5	<0.001
hepatik hücre displazisi	25	25	>0.05
Mallary cisimciği benzeri yapı	0	12.5	>0.05

Tablo 3 : Olgularda Histopatolojik Parametrelerin Dağılımı.

Çalışmamızda, HD (+) olgularda siroz % 12.5 oranında saptanmıştır. Bu oran HD hastalarında literatürde bildirilen oranlarla uyumluluk içindedir [8,20,26]. HD (+) olgularda fibrosis skoru daha düşük olmasına karşın, HD (+) ve (-) olgular arasındaki farklılık istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Porto-santral köprüleşme fibrosisi ve sirotik nodül oluşumunda özellikle zon 3 nekrozu ve köprüleşme nekrozunun etkili olduğu düşünülürse [14], zonal nekroz açısından farklılık göstermeyen gruplarda fibrosis skoru açısından farklılık izlenmemesi doğal kabul edilebilir .

Çalışmamızın sonucu, HD hastalarında özellikle portal-periportal nekroinflamatuar hasarın daha az görülmesine karşın parankim hasarı ve fibrosis ' in, HD (-) C olgularına göre belirgin olarak azalmadığını göstermektedir. Ayrıca, kronik HCV' nin HD hastalarında progresyon gösterebilen KC hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Bu doğrultuda serum ALT seviyelerinin KC histolojisini yansıtmadığı [27] ve interferon tedavisinin HD hastalarında da etkili olduğu [28] gözönüne alınırsa, anti HCV antikor pozitifliği saptanan HD hastalarında, hastanın izlem ve tedavisi açısından KC biyopsisinin gerekliliği önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Reinke P, David H, Uerlings I, Decker TH. Electron microscopy of liver in patients with chronic hemodialysis. Exp Pathol 1991 ; 42:65- 75.
2. Kallinowski B, Theilman L, Gmelin K, Andrassy K, Deppermann D, Weinel B, et al. Prevelance of antibodies to HCV in hemodialysis patients. Nephron 1991; 59:236-238.
3. Galbraith RM, Dienstafe JL, Purcell RM, Gower PH, Zuckerman AJ, Williams R. Non-A, non-B hepatitis associat-

ed with chronic liver disease in a hemodialysis unit. Lancet 1979; 1:951-953.
4. Forns X, Femandez-Llama P, Pons M, Costa J, Ampurdanes S, Lopez-Labrador FX, et al. Incidence and risk factors ofhepatitis C virus infection in a heamodialysis unit. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:736- 740.
5. Janot C, Courouce AM, Maniez M. Antibodies to HCV in French blood donors. Lancet 1989; 2:294-297.
6. Bouchhardeau F , Chauveau P , Marrec NL, Girault A, Zins B, Courouce AM .Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction in hemodialysed patients in relation to anti-HCV status. Res Viro11993; 144:233-242.
7. Fabrizi F, Di Filippo S, Erba G, Bacchini G, Marcelli D, Ponteriero G. Hepatitis C viral infection and hepatic function in chronic hernodialysis patients. Nephron 1992; 61:119.
8- Fabrizi F , Danovitch G, Wilkinson A, Dipit V , Brezini M, Stribling R, et al. Histological and virological features of hepatitis C in end stage renal disease patients presenting for renal transplantation. Digestive Disease abstract Book 1997, Washington DC, USA.
9. Gilli P, Cavazzini L, Stabellini N, Malacarne F , Soffiti S, Storari A. Histological features of non-A,non-B hepatitis in hernodialysis patients. Nephron 1992; 61:296-297.
10. Ishak K, Baptists A, Bianchi L, Callea F , de Groote J , Gaudat F , et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995; 22:696-699.
11. Akpolat T, Tank N, GÜ11aydın M. Türkiye' de hemodializ hastalarında HCV sorunu. XI. Ulusal Böbrek Hastalıkları Dializ ve Transplantasyon Kongresi 1994; özet kitabı, S-57.
12. Avşar E, Kalaycı C, Tözün N, Özdoğan 0, Özener Ç, Akoğlu E, et al. Kronik hemodializ hastalannda anti-HCV ile HCV RNA ' nın karşılaştırılması. XI. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi 1994, Özet kitabı, S-57.
13. Özdoğan M, Özgür O, Gür G, Boyacıoğlu S, Özderin Y, Demirhan B et al. Histopathological impacts of hepatitis virus infection in hemodialysis patients: should liver biopsy be performed before renal transplantation?. Artif Organs 1997; 21:355-358.
14. Scheuer PJ. Viral Hepatitis. In: Mac Sween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ. , Burt AD, Portman BC, editors. Pathology of the Liver. 3rd ed. Churchill Livingstone 1995: 243-269.
15. Pereira BJG, Levey AS. Hepatitis C infection in dialysis and renal transplantation. Kidney Inter 1997; 51:981-999.
16. Bruguera M, Vidal L, Sanches- Tapias JM, Costa J , Revert L, Rodes J. Incidence and features ofliver disease in patients on chronic hemodialysis. J Clin Gastroenterol 1990; 12:298-302.
17. Pol S, Romeo R, Zins B, Driss F, Lebkjri B, Carnot F, et al. Hepatitis C virus (HCV) RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients: significance and therapeutic implications. Kidney Inter 1993; 44:1097-1100.
18. Akpolat L, Özyılkan E, Karagöz F, Akpolat T, Kandemir P. Hepatitis C in hemodialysis and nonuraemic patients: a histopathological study. Int Urol Nephrol 1998; 30:349-355.
19. Lefkowitch JH, Schiffer, Davis GL, Perillo RP, Lindsay K, Bodenheimer HC, et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: multicenter comparative study with chronic hepatitis B. Gastroenterol 1993; 104:595-603.
20. Glicklich D, Thung SN, Kapoian T, Tellis V, Reinus JF. Comparison of clinical features and liver histology in hepatitis C-positive dialysis patients and renal transplant recipients. Am J Gastroenterol 1999; 94:159-163.
21. Gonzales-Peralta RP, Davis GL, Lau YN. Pathogenic mechanisms of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol 1994; 21:255-259.
22. Marrogi AJ, Cheles MK, Gerber MA. Chronic hepatitis C: analysis of host immune response by immunohistochemistry. Arch Pathol Lab Med 1995; 119:232-237.
23. Freni MA, Artyso D, Gerken G, Spanti C, Maratiot T, Alessi N, et al. Focallymphocytic aggregates in chronic hepatitis C: occurrence, immunohistochemical characterization, and relation to markers of autoimmunity. Hepatology 1995; 22:389-394.
24. Liaw YF , Lee CS, Tsai SL, Liaw BW , Chen TL, Sheen IS. T -cell mediated autologous hepatotoxicity in patients with chronic HCV infection. Hepatology 1995; 22: 1368-1373.
25. Chu HW, Dash S, Gerber MA. Genomic and replicative hepatitis C virus RNA sequences and histologic activity in chronic hepatitis C. Hum Pathol 1994; 25:160-163.
26. Knoll GA, Tankersley MR, Lee KY. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage'renal disease patients. Am J Kid Dis 1997; 29:608-614.
27. Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1250-1257.
28. Femandez JL, Rendo P , del Pino N, Viola L. A double blind controlled trial of recombinant interferon-alpha 2b in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection and abnormal aminotransferase levels. J Viral Hepatol 1997; 4:113-119.