Histolojik Aktivite İndeksine (HAI) Göre 500 Kronik Hepatit Olgusunda Grade'lendirme ve Stage'lendirme*

Dr. Figen Doran[1], Dr. A. Polat[1], Dr. Seyhan Varinli[1], Dr. S. Çolakoğlu[2], Dr. F. Kayaselçuk[2]

ÖZET

1988-1995 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp fakültesi Patoloji Anabilim Dalında nonspesifik reaktif hepatit (NSRH), kronik aktif hepatit (KAH), kronik persistant hepatit (KPH), oto-immün hepatit ve aktif siroz tanısı almış 500 olguya ait karaciğer biyopsi materyalleri yeniden incelendi. Olgularda köprüleşme nekrozu ile birlikte ya da köprüleşme nekrozu olmaksızın perioptal nekroz, intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis araştırıldı. Histolojik Aktivite İndeksi (Knodell Score) uygulanan bu olgularda kronik persistan hepatit tanısı almış vakaların büyük kısmı minimal veya hafif kronik hepatit grubunda yer alırken, kronik aktif hepatit ve aktif siroz olguları orta derecede ve şiddetli hepatit olarak değerlendirildi.

Anahtar kelime : Knodell skor, kronik hepatit.

SUMMARY

In this study five hundred liver biopsies which were diagnosed as nonspesific reactive hepatitis (NSRH), chronic active hepatitis (CAH), chronic persistent hepatitis (CPH), autoimmune hepatitis and active cirrhosis previously in the pathology department of Cukurova University Medical Faculty between the years of 1988-1995 have been reviewed. One of the widely used scroing systems named Knodell's histologic Ativitiy Index (HAI) that based on inflammation, necrosis, fibrosis and structural changes was performed.

For the comparison between before and after HAI performance, the biopsy specimens were evaluated for both structural changes and histologic activity.

Key Words : Knodell score, Chronic hepatitis.

GİRİŞ

Kronik hepatitlere ait ilk klasifikasyon 25 yıl önce hastalığın aktivitesi ile ilişkili olarak yapılmıştır. Bu klasifikasyona göre hastalığın hafif dereceleri kronik persistan hepatit (KPH), daha şiddetli aktivite gösteren formları ise kronik agressif hepatit olarak tanımlanmış, bu ikinci tanım sonraları kronik aktif hepatit (KAH) olarak değiştirilmiştir. Buna göre periportal piece-meal nekroz KAH için temel bulgu olarak ele alınmış, köprüleşen hepatik nekrozlar kronik hepatitten siroza progresyon için önemli bir bulgu olarak değerlendirilmiştir[1,2,3].

O günden bu yana kronik hepatitlerin nedenleri konusunda belirgin ilerlemeler kaydedilmiş, B, C, D virusları ile oluşan kronik hepatitler yanı sıra, oto-immün hepatit ve ilaç reaksiyonları ile oluşan kronik hepatitler tarif edilmiştir. Böylece patogeneze uygun olarak değişik tedavi prensipleri de ortaya konulmuştur. Sonuçta yeni bir klasifiksayonun klinik ve histopatolojik verilere uygun olarak planlanması yapılmış ve kronik hepatitlerde etyolojik klasifikasyon eses alınmıştır. Buna göre kronik hepatiti B, kronik hepatit C, kronik hepatit D, oto-immün hepatit ve ilaca bağlı kronik hepatitler şeklinde bir gruplandırma uygun bulunmuştur. [1,4,5]. Etyolojik ajana bağlı olarak yapılan bu klasifikyasyonun avantajlarına rağmen karaciğer biyopsi spesmenleri yine de tanı için mutlaka gerekmekte ve yapılan grade'lendirme (derecelendirme) ve stage'lendirme (evrelendirme) ile hastalığın şiddeti ve progresyonu konusunda önemli ipuçları elde edilebilmektedir[1,6,7].

Bu çalışmada daha önce nonspesifik reaktif hepatit (NSRH), kronik aktif hepatit (KAH), kronik persistan hepatit (KPH) veya aktif siroz tanısı almış 500 olgu hepatik aktivite indeksine göre yeniden skorlanmış ve patolojik veriler ile elde edilen skorlar arasındaki ilişki tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1990 - 1995 yılları arasında KAH, KPH, aktif siroz ve NSRH tanısı almış 500 olgu yeniden değerlendirildi. Olgulara ait hematoksilen-eosin boyalı preparatlar incelendi. Tüm vakalara Prusyan mavisi, PAS, diastazlı PAS, Massan's trikrom ve retikülin boyaları uygulandı. hemakromatozis ve alfa-1 antitripsin eksikliği olguları vaka serisine dahil edilmedi. Bu standart boyama metodlarına ek olarak immünohistokimyasal yöntemle HBs-Ag ve HBc-Ag araştırıldı. Biyopsi spesmenleri 4 ayrı kategoride değerlendirildi[1,7]:

a) Periportal nekroz ve köprüleşme nekrozu.

* XII. Ulusal Patoloji Sempozyumunda poster olarak sunulmuştur.

1 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD

2 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji B.D.

PERIPORTAL/ KÖPRÜLEŞME NEKROZU	S	INTRALOBÜLER DEJENERASYON VE NEKROZ	S	PORTAL INFLAMASYON	S	FIBROZIS	S
Yok	0	Yok	0	Yok	0	Yok	0
Hafif piece-meal nekroz	1	Az miktarda asidofilik cisimcik, balonlaşma ve/veya dağınık hepatosellüler nekroz odakları. (Lobül veya nodülün 1/3'den az)	1	Az miktarda dağınık iltihabi hücreler (Portal traktın 1/3'den azı tutulmuş)	1	Portal genişleme	1
Orta derecede piece-meal nekroz. Portal traktın çevresinde %50'den azını işgal etmiş.	3	Orta derecede (lobül veya nodülün 1/3 - 2/3'ü tutulmuş)	3	Orta derecede (Portal traktın 1/3-2/3'ünü tutmuş)	3	Köprüleşen fibrozis (portoportal, portosantral bağlantılar.)	3
Belirgin piece-meal nekroz. Portal traktın %50'den fazlasını tutmuş.	4	Belirgin (lobül veya nodülün 2/3'den fazlası tutulmuş	4	Belirgin yoğunlaşmış ve gruplanmış iltihabi hücreler portal traktın 2/3'ünü tutmuş	4	Siroz	4
Köprüleşme en az iki alanda izleniyor. Portal-portal portal-santral köprüleşmeler arasında farklılık yok	5						
Belirgin piece-meal nekrozis ile bol köprüleşme nekrozu	6						
Multinodüler nekroz	10						

Tablo 1 : HAI'ne göre gruplandırma sistemi [7]

S : Skor

b) İntralobüler dejenerasyon ve fokal hepetosellüler nekroz.

c) Portal inflamasyon.

d) Fibrozis (Tablo 1). Değerlendirme birbirinden bağımsız iki ayrı patolog tarafından yapıldı.

HAI'ne göre birinci, ikinci ve üçüncü komponentler esas alındığında, 1-3 arasında skorlanmış olgular minimal kronik hepatit olarak değerlendirildi, 4-8 arasındaki olgular hafif kronik hepatit, 9-12 arasında skorlanmış olgular orta derecede kronik hepatit ve 13-18 arası olgular da şiddetli kronik hepatit olarak gruplandırıldı. (Tablo 2)[7]. Skorlamanın dördüncü komponenti olan fibrozis ise kronik hepatitlerin evrelendirmesi amacıyla kullanıldı. Kronik hepatit olgularının evrelendirmesi fibrozisin derecesi ve sirozun gelişip gelişmediğine bağlı olarak yapıldı. Böylece konnektif doku boyaları esas alınarak yapılan fibröz portal genişleme evre 1, köprüleşme yapan fibrozis (portal-portal veya portal-santral fibrozis) evre 3 olarak, aktif siroz ise evre 4 olarak skorlandı[7].

BULGULAR

500 olgunun derecelendirilmesi sonucu 95 olgu minimal kronik hepatit, 243 olgu hafif kronik hepatit, 118 olgu orta derecede kronık hepatit ve 44 olgu da şiddetli kronik hepatit olarak değerlendirildi. Minimal kronik hepatit olgularının 77'si (%81.1) daha önce KPH, 12'si (%12.6) KAH, 5'i (%5.2) NSRH ve 1'i aktif siroz tanısı almıştı. Hafif kronik hepatit olarak gruplandırılan olguların 131'i (%53.9) KAH, 60'ı (%24.7) KPH, 39'u (%16.1) aktif siroz, 13'i (%5.3) nonspesifik reaktif hepatit tanıları almıştı. HAI'ne göre orta derecede kronik hepatit tanısı almış olguların 77'si (%65.9) KAH, 38'i (%32.2) aktif siroz, 2'si (%1.7) KPH, 1'i (%0.8) nonspesifik reaktif hepatit olarak değerlendirilmişti. Knodell skorlamasına göre şiddetli kronik hepatit grubunda değerlendirilen 44 olgunun 18'i (%40.9) KAH, 26'sı (%59.1) aktif siroz olarak rapor edilmiş hastalar kapsamındaydı (Tablo 3).

Kronik hepatitlerde Evre 0 grubuna dahil edilen 4 olgunun

HAI*	KISA TANI	ESKİ TERMİNOLOJİDE MUHTEMEL TANI
1-3	Minimal kronik hepatit	- Nonspesifik reaktif hepatit - Kronik lobüler hepatit - Kronik persistan hepatit
4-8	Hafif derecede kronik hepatit	Şiddetli kronik lobüler hepatit. - Şiddetli kronik persistan hepatit - Hafif derecede kronik aktif hepatit
9-12	Orta dercede kronik hepatit	Orta derecede kronik aktif hepatit
13-18	Şiddetli kronik hepatit	- Şiddetli kronik aktif hepatit

*** Yalnızca 1,2 ve 3 komponentleri içermektedir.**

Tablo 2 : Kronik hepatitlerde nekroinflamatuar aktivitenin HAI'ne göre derecelendirilmesi[1,7].

HAI*	NSRH	KPH	KAH	A.SİROZ	TOPLAM
1-3 Minimal k.hepatit	5	77	12	1	95
4-8 Hafif k. hepatit	13	60	131	39	243
9-12 Orta dere. k. hepa.	1	2	77	38	118
13-18 Şiddetli k. hepatit	-	-	27	88	44
Toplam	19	139	247	166	500

Tablo 3 : Histolojik Aktivite İndeksine göre hastaların dağılımı

SKOR	HİSTOPATOLO. DEĞİŞİKLİK	KNODELL	SCIOT VE DESMET	SCHEUER
0	Fibrozis yok	Yok	Yok	Yok
1	Hafif fibrozis	Fibröz portal genişleme	Periportal fibröz genişleme	Genişlemiş fibro portal trakt
2	Orta derecede fibrozis		Porto-portal septa	Periportal, portal-portal septa, arşitektür korunmuş
3	Şiddetli fibrozis	Portal-portal , portal-santral köprüleşmeler oluşturan fibrozis	porto-santral septa	Arşitektürel bozuklukla birlikte fibrozis, ancak aşikar siroz gelişmemiş.
4	Siroz	Siroz	Siroz	Muhtemel veya kesin siroz

Tablo 5 : Evrelendirmede farklı skorlama sistemleri [1]

tamamı KPH tanısı alırken, evre 1 olarak gruplandırılan 191 olgunun 113'ü (%59.2) KPH, 64'ü (%33.5) KAH, 14'ü (%7.3) NSRH tanıları almıştı. Evre 3 olarak gruplandırılan 190 olgunun 147'si (%77.4) KAH, 22'si (%11.6) KPH, 16'sı (%8.4) aktif siroz ve 5'i (%2.6) NSRH tanıları almıştı. Evre 4 olarak gruplandırılan 115 olgunun 88'i (%76.5) aktif siroz, 27'si (%23.5) KAH tanısı almıştı (Tablo 4)

TARTIŞMA

Kronik hepatitlerde bir kaç grade'lendirme sistemi bulunmaktadır[1]. Bunlar içerisinde en sık olarak kullanılan, Knodell skoru alarak da bilinen HAI'dir. Bu skorlama sisteminde ilk üç katagori derecelendirme amacıyla kullanırken, dördüncü metod evrelendirme için kullanılmıştır[7,8].

HAI' ne ya da diğer semikantitatif skorlama sistemlerine göre nekroinflamatuar aktivitenin derecesi yaklaşık tanıya yakınlık gösterebilir. Bu özellikler tablo 2'de gösterilmiştir.

SKOR	FIBROZISIN DERE.	NSRH	KPH	KAH	A.S	TOPLA
0	Yok	-	-	4	-	4
1	Hafif fibrozis	14	113	64	-	191
3	Köprüleşen fibrozis portal -portal, portal-santral bağlantılar	-	22	147	16	190
4	Siroz	-	-	27	88	115
TOPL.		14	135	242	104	500

NSRH : Nonspesifik reaktif hepatit, KPH : Kronik persistan hepatit
KAH : Kronik aktif hepatit, A.S : Aktif siroz

Tablo 4 : Olguların Evrelere göre dağılımı

Elbette bu korelasyon mükemmel olmayabilir ancak kronik hepatitlerin derecelendirilmesi hastalığın şiddetinin yaklaşık bir özetini verdiği için yararlıdır ve mutlaka hastalığın derecesinin yanı sıra bulgularının detaylı olarak rapor edilmesi gerekmektedir[1,2,7].

Bu çalışmada daha önce NSRH, KPH, KAH ve aktif siroz tanısı almış olgularda derecelendirme yapıldığında alışılagelmiş histolojik tanılar ile HAI arasında genellikle iyi bir korelasyonun sağlandığı görülmüştür. Ancak retrospektif olarak incelenen bu vaka serisinde klinik ve biyokimyasal verilerin yetersizliği nedeniyle hastaların klinik tanılarıyla, histolojik dereceleri arasındaki korelasyon incelenememiştir. Ayrıca bazı yayınlarda örneklemenin hatalı olması, ya da tedaviye bağlı olarak histolojik bulguların yavaş ilerlemesi nedeniyle bazen biyokimyasal ve klinik veriler ile histolojik bulguların korelasyonun güç olduğu belirtilmiştir [1,6,7].

Bilinen tüm derecelendirme sistemleri beraberinde avantaj ve dezavantajları da getirir. Genel olarak hastalığa yaklaşımda bir görüş bildirir ve derecelendirme yapan patologlar arasında izlenen skor farklılıkları kabul edilebilir düzeydedir[7]. Bu çalışmada 500 olgu 2 ayrı patolog tarafından derecelendirilmiş ve dikkatli bir inceleme sonucu her iki skorlamanın belirgin ayrılıklar göstermediği dikkati çekmiştir. Bu derecelendirme sisteminin bir başka avantajı da istatistiksel analizler için daha kullanışlı bir yöntem olmasıdır[1,7].

Kronik hepatitlerde evre anlamlı prognostik ve terapötik yaklaşım sağlar. Evrelendirmenin esası fibrozisin genişliğine ve sirozun gelişmesine bağlıdır. Bu yüzden evrelendirme için konnektif doku boyaları esastır[7,9,10]. Siroz oluşumunda portal-santral septaların porta-portal septalardan daha önemli olduğu düşünülür. Bu yüzden bazı skorlama sistemlerinde portal-santral septaların daha yüksek skorlara sahip olduğu görülür(Tablo 5)[1].

Evrelendirmede bu birkaç skorlama sistemi arasındaki

farklılıklar çok anlamlı değildir. Siroz kronik hepatitlerde geri dönüşümsüz son dönemdir. Ancak karaciğer biyopsilerinde siroz tanısı koymak örnekleme hatalarından ötürü her zaman kolay olmayabilir. Kronik hepatitlerin ileri evrelerinde rejenerasyon bulguları anlamlı bir komponenttir. Bu çalışmada evre 1 olguların %59.2'sinin KPH, %33'ünün KAH ve % 73'ünün NSRH tanısı aldığı görülmüş, oysa evre 4 olarak gruplandırılan 115 olgunun %88'nin aktif siroz, % 27'sinin ise KAH olarak değerlendirilmiş olduğu gözlenmiş ve hastalığın şiddeti ile evresi arasında belirgin bir uyumun bulunduğu dikkati çekmiştir[1,4,7,9,10].

Sonuç olarak kronik hepatitlerde son klasifikasyon hastalığın etyolojisi, derece ve evresine bağlı olarak yapılmalıdır. Bu sınıflandırma klinik olarak yararlıdır ve hastalığa yaklaşımda görüş kazandırır . Olabilecek varyasyonlara rağmen semikantitatif skorlama sistemi olan HAI'de görüşler kabul edilebilir sınırda ayrılıklar gösterecek, üstelik kronik hepatitlerde oluşabilecek yeni gelişmelere açık bir sınıflandırma halinde yıllarca önemini koruyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Desmet VJ., Gerber M., Hoofnagle JH., Manns M., Scheuer P. Classification of Chronic Hepatitis: Diagnosis, Grading and Staging. Hepatology 1994; 19; 6: 1513-1520.
2. Popper H. Changing Concepts of Evaluation of Chronic Hepatitis and Role of Piecemeal Necrosis. Hepatol. 1983; 3: 758-762.
3. Popper H., Schaffner F. The vocabulary of Chronic Hepatitis. N Engl. J. Med 1971; 284: 1154-1157.
4. Ludwig J. The Nomenclature of Chronic Active Hepatitis: An Arbituary. Gastorenterology 1993; 105: 274-278.
5. Vergani D., Mieli Vergani G. Type II Autoimmune Hepatitis: What is The role of Hepatitis C Virus? Gastroenterelogy 1993; 104: 1870-1873.
6. Johnson PY., Mc Farlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993; 18: 998-1005.
7. Knodell RG., Ishac KG., Black WC., Chen TS., Craig R., Kaplowitz N., Kiernan TW. Formulation and Application of Numerical Scoring System for assesing Histological Activity in Asymptomatic Chronic Active Hepatitis. Hepatology 1981; 1: 431-435.
8. Czaya AJ., Carpenter HA., Santrach PY., Moore SB., Hamburger HA., The Nature and Prognosis of Severe Cryptogenic Chronic Active Hepatitis. Gasroenterology 1993; 104: 1755-1761.
9. Hoofnagle JH., DiBisceligle AM., Waggoner JG., Park Y. Interferon Alfa for Patients with Clinically Apparent Cirhosis Due to Chronic Hepatitis B. Gastroenterology 1993; 104: 1116-1121.
10. Popper H. Pathologic Aspects of Cirhosis. Am J. Pathol. 1977; 87: 228-264.