

KRONİK HEPATİTLERDE DEMİR BİRİKİMİNİN HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ (KNODELL) İLE KARŞILAŞTIRILMASI *

THE COMPARISON OF IRON DEPOSITION WITH HISTOLOGICAL ACTIVITY INDEX (KNODELL) IN CHRONIC HEPATITIS *

Güzide GÜL USLU

Ümit BAYOL

Dilşen OSKAY

Hasan DOĞAN

Hürriyet TURGUT

Bilge TARCAN

Fatma Nur AKTAŞ

Leyla TEKİN

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Yenişehir-İZMİR

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit, demir depolanması, histolojik aktivite indeksi

KnodelKey Words: Chronic hepatitis, iron deposition, histological activity index, Knodell

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik hepatitlerin seyrinde ve izleminde, karaciğerde boyanabilir demir depolanmasının bir gösterge olup olmayacağını araştırmak istedik. Başlangıç noktamız, kronik karaciğer hastalıklarında hepatotrop virüsler tarafından başlatılan hepatosellüler hasarın parankimal ve ekstraparankimal demir depolanmasına yol açabileceği ve demir depolanması ile yangısal yanıt şiddeti, fibrozis ve siroz arasında ilişki olabileceği idi.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde, klinik ve serolojik olarak kronik hepatit ve/veya siroz tanısı alan 83 olgu (66 B , 17 C hepatit) çalışma kapsamına alındı. Bu olgularda boyanabilir demir birikimini, hücre ve lobül düzeyinde dağılımını ve bunların hastalığın şiddeti (grade), evresi (stage) ve tipi (B-C) ile ilişkisini araştırdık.

Bulgular: Çalışmamızda B ve C hepatitlerde, demir birikimi bulunan ve bulunmayan gruplar arasında, demir birikiminin lokalizasyonu ($p=0.01$), niteliği ($p=0.14$) ve yoğunluğu ($p=0.01$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. B hepatitler için; demir birikiminin yoğunluğu ile, toplam histolojik aktivite indeksi (Knodell skoru) ($p=0.52$), hastalığın şiddeti (grade) ($p=0.41$) ve evresi (stage) ($p=0.92$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmezken, C hepatitler için; demir birikiminin yoğunluğu ile histolojik aktivite indeksi ($p<0.005$) ve evre (stage) ($p<0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Sonuç: Özellikle C hepatitler için, daha geniş serilerde, toplam Knodell skoru, hastalığın evresi (stage) ve dokuda boyanabilir demir birikiminin, demirin kalitatif analizi ve serum ferritin düzeyi ile karşılaştırmalı olarak çalışılmasının hastalığın izlemi ve yönetiminde yol gösterici olabileceği inancındayız.

SUMMARY

Background and aim: We planned a retrospective study to evaluate if stainable iron deposition could be a parameter in prognosis and follow-up of chronic viral hepatitis. Our starting point was the hepatocellular damage initiated by hepatotropic viruses may lead to paranchymal and extraparanchymal iron deposition and there could be a relation between iron deposition and necroinflammatory grade, fibrosis and schirrosis in chronic liver disease.

* XV. Ulusal Patoloji Kongresi (20-26 Ekim 2001, Seyhan Oteli / Adana)' nde sunulmuştur.

Material and method: 83 cases (66 B and 17 C hepatitis) proved to be chronic hepatitis and/or schirrosis with clinical and serological data in our hospital were included in the study. We evaluated the stainable iron distrubition among cells and lobules and its relationship with disease grade, stage and virus type (B-C).

Results: Statistically, we didn't found any correlation between localization, quality and intensity of iron deposition in B and C hepatitis cases (for stainable/unstainable groups) ($p=0.01$, $p=0.14$ ve $p=0.01$, respectively) Although there is no correlation between intensity of iron deposition and total HAI, necroinflammatory grade and stage of disease in B hepatitis ($p=0.52$, $p=0.41$, $p=0.92$, respectively),

a statistically significant correlation between intensity of iron deposition and HAI and stage of disease was found in C hepatitis ($p<0.005$, $p<0.01$ respectively)

Conclusion: We suggest that if HAI, stage and stainable iron deposition in tissue is examined along with qualitative iron analysis and serum ferritin levels; it may be very helpful in the follow-up and management of hepatitis, particularly in hepatitis C cases.

GİRİŞ

Demir, tüm yaşayan organizmalar için esansiyel bir elementtir. Bununla birlikte, hem azlığı hem de fazlalığı halinde doku hasarı ortaya çıkar. Karaciğer demir metabolizması ve depolanmasından sorumlu temel bir organ olduğundan, aşırı demir birikimi olan durumlarda hasar görülebilir (1-5). Biriken demir iki ana histolojik paternde görülebilir:

I-Hepatosit baskın (hepatosellüler) siderozisde, demir esas olarak bilier pol çevresindeki karaciğer hücrelerinde depolanır. Artmış depolanma genellikle intestinal demir emiliminin artışı gösterir (primer hemokromatozisde olduğu gibi).

II-Kupfer hücre baskın siderozis, tekrarlayan kan transfüzyonları, hemoliz, ekstramedüller hematopoezis gibi durumlarda görülür ve yaşlı veya hasarlı eritrositlerin fagositozundan kaynaklanır.

Bu iki patern, demir birikiminin erken dönemlerinde birbirlerinden ayırd edilebilse de geç dönemde her iki paternin kombinasyonu görülebilir. (4-6)

Kronik hepatitlerde, karaciğer hücre nekrozu, doku ferritininin açığa çıkmasına ve bu da kupfer hücreleri tarafından tutularak hepatic demir depolanmasına neden olur. Demir yükü arttıkça kupfer hücrelerinden hepatositlere doğru geçiş olur (7-9). Kronik demir fazlalığında, mekанизması tam olarak bilinmemekle birlikte, hem lokalizasyon hem de demir depolanmasının derecesi ile fibrozis gelişmesi arasında ilişki vardır. (2,4,10-12)

Kronik hepatitlerin seyrinde ve izleminde boyanabilir demir birikiminin bir gösterge olup olmayacağını araştırmak amacı ile retrospektif bir çalışma planladık. Başlangıç noktamız, kronik karaciğer hastalıklarında hepatotrop virüsler tarafından başlatılan hepatosellüler hasarın,

parankimal ve ekstraparankimal demir depolanmasına yol açabileceği ve demir depolanması ile hastalığın şiddeti (grade), fibrozis (evre) ve siroz gelişimi arasında ilişki olabileceği idi.

GEREÇ VE YÖNTEM

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü' nde 1998-2000 yılları arasında klinik ve serolojik olarak kronik hepatit ve/veya siroz tanısı almış, en az dört portal alan içeren 83 olguya (66 B, 17 C hepatit) ait karaciğer iğne biopsileri çalışma kapsamına alındı. Olgularda, Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) yönünden Knodell skorlama sistemi kullanıldı. Demir birikimi, Prusya mavisi ile boyalı kesitlerde, lokalizasyon (hepatosit,kupfer hücresi, portal serbest), yoğunluk (yok, hafif, orta, şiddetli, çok şiddetli) ve nitelik (ince granüler, kaba granüler) açısından değerlendirildi. B ve C hepatit gruplarında demir (+) ve (-) olanlar arasında, demir birikiminin lokalizasyonu, niteliği ve yoğunluğu arasındaki ilişki χ^2 (Ki-kare) testi ile; toplam HAI, hastalığın evresi (stage) ve hastalığın şiddeti (grade) ile demir birikiminin yoğunluğu arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Katsayısı ile; demir (+) olan B ve C hepatit olgularında demir birikiminin yoğunluğu açısından fark olup olmadığı ise Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum Analizi ile değerlendirildi.

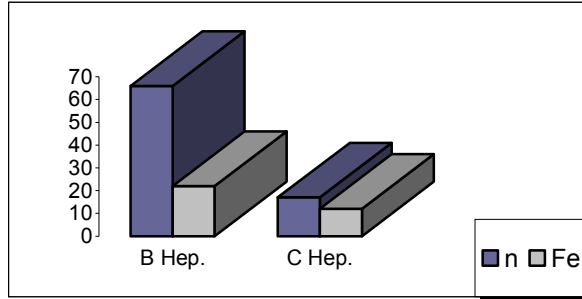
BULGULAR

Çalışmamızda olguların % 40.9' unda (34/83) demir birikimi saptandı. 66 B hepatit olgusunun 22' sinde (% 33.3), 17 C hepatit olgusunun 12' sinde (% 70.6) demir birikimi mevcuttu (**Grafik 1**). Demir birikimi olan B hepatit olgularının 18' inde (% 81.8) hepatositlerde, 8' inde (% 36.4) kupfer hücrelerinde birikim izlenirken, 3 olguda (% 13.6) rejenere nodülde demir mevcuttu. Demir birikimi

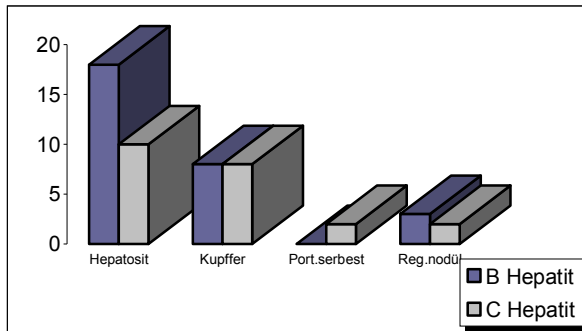
olan C hepatit olgularının 10' unda (% 83.3) hepatositlerde, 8' inde (% 66.7) kupfer hücrelerinde, 2' sinde (% 16.7) portal serbest alanda, 2 olguda (% 11.7) da rejener nodülde birikim izlendi (**Grafik 2**). B ve C hepatitlerde, demir birikiminin lokalizasyonu ($p=0.01$), niteliği ($p=0.14$) ve yoğunluğu ($p=0.01$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterildi. Demir birikimi olan B ve C hepatit olgularında siroz oranı, olmayanlara göre yüksek bulundu (**Grafik 3-4**). B hepatitler için, demir birikiminin yoğunluğu ile toplam Knodell skoru ($p=0.52$), hastalığın şiddeti (grade) ($p=0.41$) ve evresi (stage) ($p=0.92$) arasında anlamlı bir ilişki izlenmezken, C hepatitler için, demir birikiminin yoğunluğu ile toplam Knodell skoru ($p<0.005$) ve evre (stage) ($p<0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Ancak hastalığın şiddeti (grade) ($p=0.13$) ile benzer ilişki görülmedi.

TARTIŞMA

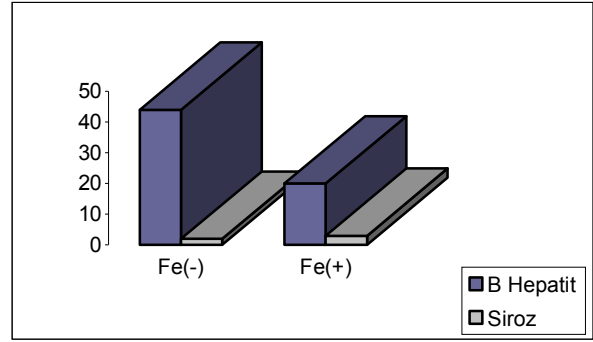
Kronik karaciğer hastalığının artmış demir depolanması ile birlikte olduğu bilinmektedir. Karaciğerde demir depolanması gastrointestinal sistemden emilimin artması ya da hasarlı hücrelerden açığa çıkan demirin kupfer hücreleri tarafından tutulması ile ortaya çıkar (1-3).



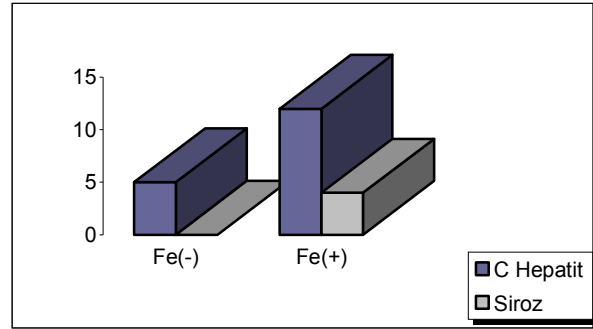
Grafik 1. B ve C hepatitlerde demir oranı



Grafik 2. Lokalizasyona göre demir birikimi



Grafik 3. B hepatitlerde siroz oranı



Grafik 4. C hepatitlerde siroz oranı

Beinker ve arkadaşları, 69 olguluk (31 B, 38 C hepatit) serilerinde B ve C hepatit olguları arasında, demir yükünün yoğunluğu ve niteliği açısından bir fark saptamadılar. (11) Çalışmamızda da benzer şekilde, B ve C hepatit olguları arasında demir birikiminin yoğunluğu ve niteliği açısından fark bulunamadı (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.14$).

Barton ve arkadaşları 15 C hepatit olgusu içeren çalışmalarında, total demir skorunun sirozlu hastalarda, siroz olmayanlara göre daha yüksek olduğunu saptadılar (13). Çalışmamızda da demir (-) 44 B hepatit olgusunun 2'si (% 4.5) sirozluken, demir (+) 22 B hepatit olgusunun 4'ü (% 18.2) sirozdu. Demir (-) 5 C hepatit olgusunun hiçbiri sirozlu değilken, 12 demir (+) C hepatit olgusunun 4'ü (% 33.3) sirozdu.

Kaji ve arkadaşları, 156 C hepatit ve 21 B hepatitten oluşan çalışmalarında, C hepatit olgularında hemosiderin depolanması ile grade arasında pozitif korelasyon bulduklarını belirttiler ($p<0.001$) (5). Ancak, Kaserer ve arkadaşları 73 C hepatit olgusu içeren çalışmalarında demir birikiminin yoğunluğu ile hastalığın şiddeti (grade) arasında korelasyon bulamadıklarını rapor ettiler (14). Çalışmamızda, demir birikiminin yoğunluğu ile hastalığın

şiddeti (grade) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamış olup (B için $p=0.41$, C için $p=0.13$), Kaserer ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile paralellik göstermektedir

Kaji ve arkadaşları, çalışmalarında hemosiderin depolanması ile hastalığın evresi (stage) arasında pozitif korelasyon bulduklarını belirttiler (B için $p<0.05$, C için $p<0.01$) (5). Beinker ve arkadaşları, 31 B, 38 C hepatitten oluşan çalışmalarında, C hepatitli olgularda, karaciğerde demir varlığında fibrozis skorunda artış olduğunu ifade ederken ($p<0.01$), B hepatit olgularında, evre (fibrozis derecesi) açısından demir (+) ve (-) olgular arasında fark bulunmadığını belirtmişlerdir (11). Pirisi ve arkadaşları, 58 C hepatit olgusu içeren serilerinde, hastalığın evresi arttıkça total demir skorunun da arttığını saptadılar ($p<0.004$) (9). Haque ve arkadaşları 72 C hepatit olgusu içeren çalışmalarında, hepatik demir yoğunluğu ile fibrozis arasında korelasyon bulamadılar (7).

Çalışmamızda demir birikiminin yoğunluğu ile hastalığın evresi arasında B hepatit olgularında korelasyon bulunmazken ($p=0.92$), C hepatit olgularında pozitif korelasyon bulundu ($p<0.01$).

Sırası ile Haque ve Riggio, çalışmalarında, C hepatit olgularında hepatik demir içeriği ile Knodell skoru arasında korelasyon bulamadılar (7,8). Çalışmamızda, toplam Knodell skoru ile demir birikiminin yoğunluğu arasında B hepatit olguları için istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken, C hepatit olgularında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.005$).

Sonuç olarak; özellikle C hepatitler için, daha geniş serilerde toplam Knodell skoru, hastalığın evresi (stage) ve dokuda boyanabilir demir birikiminin, demirin kalitatif analizi ve serum ferritin düzeyi ile karşılaştırmalı olarak çalışılmasının hastalığın izlemi ve yönetiminde yol gösterici olabileceği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

- 1-Rosai JS: Ackerman's Surgical Pathology: St. Louis, Mosby, 1996,861-97.
- 2-Kamal GI, Rodney SM: Liver. Anderson's Pathology Tenth edition (Ed: Damjanov I, Linder J)' da St. Louis, Mosby, 1996, 1798-1806.
- 3-Crawford JM: The Liver and The Biliary Tract. Pathologic Basis of Disease Sixth edition (Ed: Cotran RS, Kumar V, Collins T)' da Philadelphia, WB Saunders Company, 1999, 610-13, 842-63.
- 4-Lee RG: Diagnostic Liver Pathology: St. Louis, Mosby, 1994, 57-76, 238-48.
- 5-Kaji K, Nakanuma Y, Sasaki M, Unoura M, Kobayashi K, Nonomura A: Hemosiderin deposition in portal endothelial cells. Hum Pathol: 1080-5,1995.
- 6-Lefkowitz JY, Yee HT, Sweeting J, Green P, Magun AM: Iron-rich foci in chronic viral hepatitis. Hum Pathol: 116-8,1998.
- 7-Haque S, Chandra B, Gerber A, Lok SF: Iron overload in patients with chronic hepatitis C: A clinicopathologic study. Hum Pathol: 1277-81,1996.
- 8-Riggio O, Montagnese F, Fiore P, Folino S, Giambartolomei S, Gandin C, Merli M, et al: Iron overload in patients with chronic viral hepatitis: How common is it?. Am J Gastroenterology: 1298-1301, 1997.
- 9-Pirisi M, Scott CA, Avellini C, Toniutto P, Fabris C, Soardo G, Beltrami C et al: Iron deposition and progression of disease in chronic hepatitis C. Am J Clin Pathol: 546-54, 2001.
- 10-Chapman RW: Iron overload of the liver. Oxford Textbook of Pathology (Ed: Mc Gee JO, Isaacson PG, Wright NA)' da New York, Oxford University Press, 1992, 1369-1382.
- 11-Beinker NL, Voight MD, Arendse M, Shit J, Stander IA, Kirsch RE: Threshold effect of liver iron content on hepatic inflammation and fibrosis in hepatitis B and C. J Hepatology: 633-8,1996.
- 12-Kagayama F, Kobayashi Y, Kawasaki T, Toyokuni S, Uchida K, Nakamura H: Successful interferon therapy reverses enhanced hepatic iron accumulation and lipid peroxidation in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol: 1041-50, 2000.
- 13-Barton AL, Banner BF, Cable EE, Bonkovsky HL: Distribution of iron in the liver predicts the response of chronic hepatitis C infection to Interferon therapy. Am J Clin Pathol: 419-24, 1995.
- 14-Kaserer K, Fiedler R, Steindl P, Müller CH: Liver biopsy is a useful predictor of response to Interferon therapy in chronic hepatitis C. Histopathol: 454-61,1998.