

Nonalkolik Steatohepatitler (27 Olguda Histolojik Özellikler, Grade ve Stage Değerlendirilmesi)

Dr. Zuhâl GÜCİN (1), Dr. Melin Özgün GEÇER (2),

ÖZET

Nonalkolik steatohepatit (NASH) alkol dışı nedenlerle oluşan, alkolik steatohepatite göre daha hafif klinik seyir ve histolojik değişim gösteren bir tablodur. Kriptojenik sirozların bir kısmından sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Yaygın kabul gören bir değerlendirme sistemi yoktur. Bu çalışmada 27 nonalkolik steatohepatit olgusu ele alınmış, histolojik değişiklikler gözden geçirilmiş, nekroinflamatuvar aktivite (grade) ve fibrozis (evre) değerlendirilmesinde standardize edilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nonalkolik steatohepatit, karaciğer

SUMMARY

Nonalcoholic steatohepatitis (Assesment of histological features, grade and stage at 27 cases) Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a disease occurs without alcohol with slighter clinical progression and histological changes than alcoholic steatohepatitis. It is suggested that NASH is responsible for some of the criptogenic cirrhosis. There is no widely accepted evaluation for it. In this study 27 nonalcoholic stetohepatitis cases are evaluated, histological changes are rewiewed, necroinflamatory activity(grade) and fibrosis (stage) are tried to be standardized.

Key Words: Nonalcoholic steatohepatitis, Liver

GENEL BİLGİLER

Nonalkolik steatohepatit (NASH), ilk defa Ludwig ve arkadaşları tarafından tanımlanan alkolik karaciğerdekine benzer ancak etyolojide alkol dışı nedenlerle meydana gelen bir dizi değişikliktir(1,2,3,5,6). NASH için risk faktörleri kadın cinsiyet, obesite, tip 2 diabetes, hiperlipidemi, total parenteral beslenme, jejuno-ileal by-pass ve bazı ilaçlar olarak sayılabilir.(1-6). En sık diabetes, obesite ve hiperlipidemi durumunda görülür. Çocuk obezlerde de bildirilmektedir(5,6). NASH için yağlı karaciğer hepatiti, diabetik hepatit, nonalkolik Leannec sirozu, alkol benzeri hepatit, steatonekroz gibi sinonimler de kullanılmaktadır(2,5). Histolojisi alkolik steatohepatit benzeri ancak daha hafif formdadır(1,5,6).

Prognoz olarak alkolik hepatitten daha iyi bir gidiş gösterir. Çoğu hasta asemptomatik iken bazılarında halsizlik, yorgunluk, abdominal rahatsızlık gibi belirtiler

olabilir(1,2,3,5). %15-50 oranda belirgin fibrozis ve az sayıda olguda ise siroz saptanır(1,2,5,6). Alkolik steatohepatitlerde siroz oranı %50 olarak bildirilmesine karşın NASH'de bu oran %7-16 dır(1,2). Kriptojenik siroz olgularının bir kısmının aslında NASH nedeni olduğu ileri sürülmektedir(1,4,5,6).

Patogenez: Multifaktoriyeldir. Aminoasit inbalansı, hiperglisemi, anabolik/katabolik hormonlar arası dengesizlik gibi durumlar metabolizmayı lipogeneze yönlendirmektedir(2). Bazı bulgular NASH'da da alkolik karaciğerdekine benzer mekanizmaların işlediğini göstermektedir(2). Kronik alkol kullanımında p4502EY (cyp 2E1) gibi mikrozomal enzimler etkilenecek etanolü ve diğer substansları aktif metabolitlerine çevirir ve bu metabolitler de hücre membranını zedeleyerek hücre ölümünü başlatır. Bazı yağ asitleri ve ketonlar da cyp 2 E1 için endojen substanstır(2). Ayrıca endo ve ekzotoksinlerle indüklenen sitokinler, TNFalfa ve interlökin 6 ve 8 de alkolik ve nonalkolik steatohepatitte suçlanmaktadır(2). Endotoksinler TNF alfa'nın hepatik sentezini artırarak etkili olurken; TNF α da diğer sitokinlerin hepatik sentezini artırarak etki eder. Bunlardan IL 8 nötrofil kemotaksisini uyararak inflamatuvar cevaba yol açar (2).

Karaciğerde aşırı yağ birikimi oksidatif olaylara yol açar. Lipid peroksidasyonu ürünleri olan malonil aldehit ve 4 hidroksinonenal gibi maddeler de kollagen yapımını indükler (3). NASH sınıflamasında günlük alkol alımı kadında 20 gr/gün ,erkeklerde 30 gr/gün altında olarak kabul edilmekle birlikte az miktarda alkol alımının da NASH'ı potansiyalize ettiği bildirilmektedir(2,5). Ayrıca NASH diyebilmek için akkiz ve kongenital karaciğer hastalıkları yönünden de serolojik testler negatif olmalıdır(2).

Patoloji: Histolojik tablo yalnız steatoz (yağlı karaciğer) görüntüsünden, buna eşlik eden inflamasyon ve nekroz ile karakterli steatohepatit ve değişik derecelerde fibrozise varan farklılıklar gösterir(1,5,6).

Materyal-Metod: 2001-2002 yıllarında klinik olarak NASH tanısı konan 27 hastaya ait trucut karaciğer biyopsi materyalleri değerlendirildi. NASH tanısında steatoza neden olabilecek ilaç, alkol diğer toksik ajanların varlığı ekarte edilmişti. Patolojik incelemede doku kesitleri Hematoksilin-Eosin dışında Mason -Trikrom, Gomori retikülin, d.PAS, Prusya mavisini ile boyandı. Işık mikroskopunda incelendi. Bulguların değerlendirilmesinde Brunt ve arkadaşlarının önerdikleri yöntem esas alındı (1). Buna göre:

Steatoz: 0-3 arasında değerlendirildi. Biyopsi materyalindeki hepatositlerin %33'e kadar kısmı etkilenmişse 1, %33-66 arası 2, %66'dan fazlası 3 puan verildi.

Balonlaşma: yok (0), minimal(1), orta (2) ve belirgin (3) olarak değerlendirildi.

Lobuler (intraasiner) inflamasyon: 20'lik objektifle 1-2 odak varsa 1; 3-4 odak 2; 4'ten fazla ise 3 puan olarak değerlendirildi.

Portal trakt inflamasyonu: yok (0); hafif (1); orta (2); ağır (3) puanla değerlendirildi.

Mallory hyalini: 0-2 arası değerlendirildi. 0: yok, 1: nadir, 2: birçok

Asidofil cisim: 20lik objektifle intraasiner inflamasyonda olduğu gibi 0-3 arasında değerlendirildi.

PAS.D Kupfer hücreleri: Benzer şekilde 0-3 arası değerlendirildi.

Glikojenli nüveler: 0 yok, 1 nadir, 2 birkaç, 3 çok sayıda olmak üzere değerlendirildi.

Lipogranulomlar: Intraasiner lipogranulomlar yok, nadir, birkaç ve çok olarak değerlendirildi. Portal traktakiler de belirtildi.

Hepatoselüler demir: Farklı semikantitatif yöntemler vardır. Bunların içinden uygulamada en basit olduğu düşünülen metod seçildi (7). Buna göre x10 da yada çıplak gözle görülebilen demir pigmenti varlığı 4+; x25lik (bizim kullandığımız mikroskopta x40) büyütmede seçilebilen 3+, x100lükte seçilebilen 2; x400lük yada x250 ise 1 puan, hiç yoksa 0 puan verilmektedir. (Büyüt-

me objektif x okuler olarak verilmistir).

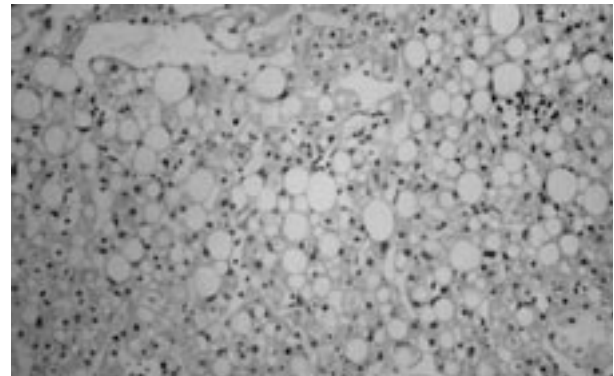
Grade: Steatoz, intra asiner ve portal inflamasyonun sayısal değerleri toplanarak elde edilen total skor3-5 grade 1, 6-7 grade 2 ve 8-9 grade 3 olarak değerlendirilmiştir. Buna göre grade hafif,orta ve ağır olarak da belirtilebilir.

Evre: Stage1: Zon 3 perisinuzoidal-periseluler fibrozis. Stage 2: Zon 3 fibrozise ek olarak fokal yada yaygın periportal fibrozis. Stage 3: Ek olarak fokal yada yaygın köprüleşen fibrozis . Stage 4:siroz olarak değerlendirildi.

Amaç: NASH olgularında karaciğerdeki histopatolojik değişimleri değerlendirmek, bu bulgulara dayanarak nekroinflamatuvar aktiviteyi (grade) ve fibrozisi (stage) belirlemektir. Bu amaçla Brunt ve arkadaşlarının kullandıkları sistem benimsendi (1). Biyopsilerde steatoz, balonlaşma, lobul içi ve portal inflamasyon yanısıra Mallory cisimciği, Asidofil cisimcik, glikojenli nüveler, lipogranulom, d.PAS ile Kupffer hücre proliferasyonu, Prusya mavisini ile demir birikimi araştırıldı. Mason Trikróm ve retikülin boyaları ile de oluşan bağ dokusu ve remodelizasyon değerlendirildi.

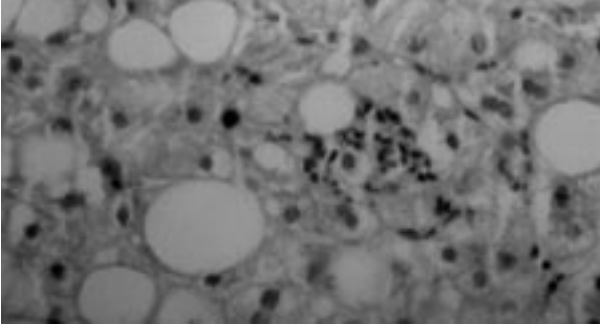
BULGULAR

- Cinsiyet: 22 kadın, 5 erkek olarak dağılmıştır.
- Yaş: 37- 62 yaş aralığında olup ortalama 49 idi.
- BMI (body mass index): 25-41 arasında ve ortalama 32,27 idi.
- AKS: 78- 160 ve ortalama 105 mg/dl idi.
- Total kolesterol: 157-338 mg/dl aralığında ort 224 mg/ dl. idi.8 olguda 200 mg/dl altında, 19 olguda 200 mg/dl üzerinde bulundu.
- Trigliserid: 11-334 mg/dl arasında ve ortalama 154 mg/dl14 olgu 200mg/dl altında, 13 olgu 200 mg/dl üzerinde idi.
- Steatoz: Bir olguda minimal olmak üzere tümünde saptandı. 9'unda hafif, 10'unda orta, 8 olguda ağır steatoz mevcuttu. (Resim 1)

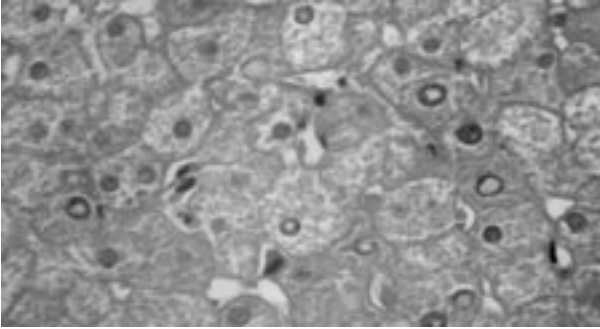


- Balonlaşma: 12 olguda hafif, 6 olguda orta, 9 olguda belirgindi.

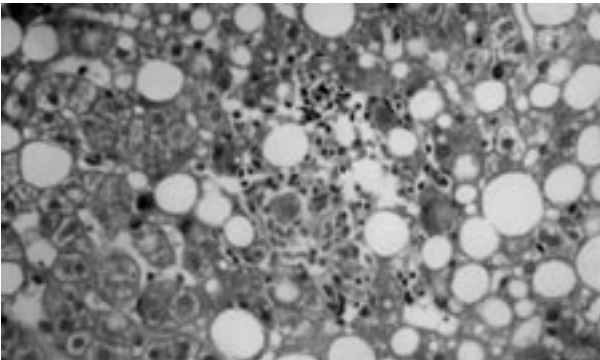
- Lobul içi inflamasyon: 4 olguda izlenmezken, 19'unda hafif, 4'ünde orta derecede idi. Hücresel olarak lenfosit, polimorf nüveli lökosit ve bazı olgularda histiositlerin de eşlik ettiği mikst popülasyon mevcuttu. (Resim 2)



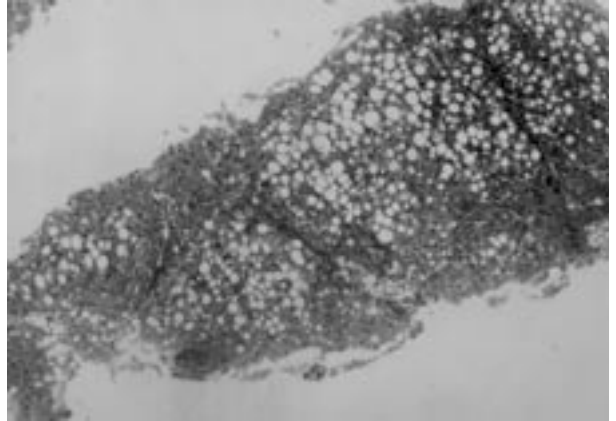
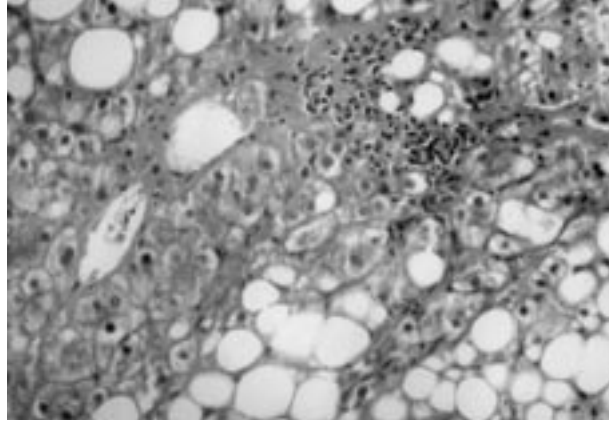
- Portal inflamasyon: 5 olguda dikkati çekmezken, 16'sında hafif, 5 olguda orta, 1 olguda belirgin idi. Hücreler lenfosit, lökosit ve histiositlerden oluşmakta idi.
- Mallory cisimciği: Saptanmadı.
- Asidofil cisimcik: Saptanmadı.
- Kupfer hücre proliferasyonu: Genelde dikkat çekici bulunmadı. 2 olguda saptandı.
- Glikojenli nüveler: 11olguda saptanmadı. 10 olguda hafif, 2 olguda orta, 4 olguda belirgin bulundu. Çoğunlukla periportal (zon 1) lokalizasyonlu oldukları gözlemlendi (Resim 3).



- Lipogranulom: 7'si lobül içi , 5'i portal alanda izlendi (Resim 4).



- Demir birikimi: Olguların hiçbirinde saptanmadı.
- Grade: Brunt ve arkadaşlarının uyguladıkları gibi steatoz ile lobul içi ve portal inflamasyon skorları toplanarak elde edilen sonuca göre 18 olgu grade 1 (hafif) steatohepatit, 8 olgu grade 2 (orta), 1 olgu da grade 3 (ağır) steatohepatit olarak yorumlandı.
- Stage: 13 olgu stage 1, 11 olgu stage 2, 1 olgu stage 3 olarak değerlendirildi. 1 olguda fibrozis saptanmadı (Resim 5,6). Grade-stage dağılımı tabloda verilmisti (Tablo 1).



	Stage 0	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Grade 0	--	--	--	--
Grade 1	1	8	8	1
Grade 2	--	5	2	1
Grade 3	---	---	1	---

Tablo 1: Olgulara grade ve stage dağılımı.

TARTIŞMA

İlk olarak Ludwig ve arkadaşlarının tanımlanan NASH günümüzde hem klinik hem de patolojik

özellikleri oldukça iyi bilinen bir durumdur. Ancak nekroinflamatuvar aktivitenin (grade) ve fibrozisin (stage) değerlendirilmesi açısından geniş kabul gören bir sistem yoktur. Kronik viral yada otoimmün hepatit, primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit gibi bilinen bazı kronik karaciğer hastalıklarında olduğu gibi NASH' de de böyle bir sisteme gereksinim vardır. Bu amaçla Elizabeth Burnt ve arkadaşları tarafından bir sistem geliştirilmiştir(1). Bu çalışmada 27 NASH olgusu benzer şekilde değerlendirilmiştir.

Steatoz: Bir olguda minimal olmak üzere tümünde gözlemlendi. 1/3 olguda steatoz hafifti. Karaciğer tru-cut materyali tüm karaciğerin 1/100.000 kadarını oluşturmaktadır. Bazı olgularda aslında daha yaygın olduğu da düşünülebilir.

Balonlaşma: Tüm olgularda mevcut olup yaklaşık 1/3 ünde belirgindir. Hücrede hasarını gösterir. NASH da hepatosit içi artan trigliseritler okside olarak oksidasyon ürünleri çıkarırlar. Bu ürünler başta lizozomal ve mitokondrial olmak üzere hasara yol açarlar.

Lobul içi inflamasyon: Genelde hafif bulunmuştur. Alkolik karaciğere göre daha hafif olması ve polimorf nüveli lökositlerin de eşlik etmesi beklenen bir durumdur ve bilinenlerle uyumludur.

Portal inflamasyon: Genellikle hafif ve mikst formdadır, bu konudaki bilgilerle uyumludur. Mallory, Asidofil cisimcik ve Kupffer hücrelerinin alkolik hepatite göre daha az sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir (1). Çalışma grubumuzda mallory ve asidofil cisim izlemedik. Doku örneklerinin küçüklüğü, doku takip ve kesit artefaktları değerlendirmeyi engellemiş olabilir.

Glikojenli nüveler: Olguların %50 den fazlasında (16 olgu) saptandı. Literatürle uyumlu olarak NASH de sık görülen bir bulgu olarak değerlendirildi.

Lipogranulom: 7 olguda lobul içi, 5 olguda portal alanda izlendi. Brunt ve arkadaşlarının serisinde ise lobul içinde 42/51 olguda olmak üzere daha sık tanımlanmıştır (1).

Demir birikimi: Farklı değerlendirmeler içinde daha basit ve uygulanabilir olduğu için (E) de önerilen sistem kullanıldığında hepatositlerde demir birikimi saptanmadı. Demir birikiminin stage ile korele olduğu da bildirilmektedir (1). Olgularımızın hemen hepsi evre 1 yada 2 dedir. Demir birikimi de beklenmemelidir.

Grade: Steatoz, lobuler ve portal inflamasyon sonuçları ele alınarak elde edilen total skora göre 17 olgu grade 1, 9 olgu grade 2, yalnız 1 olgu grade 3 bulundu.

Stage: 2 olguda stage 0, 1 olguda stage 3, 13 olgu stage 1, 11 olgu stage 2 bulundu. Siroz saptanmadı. NASH literatürde alkolik steatohepatite göre daha hafif, daha iyi seyirli, siroz gelişim riski düşük bir patolojidir (1,5,6). Olgularımız arasında da fibrozis skorunun düşük

olması bilgileri ile uyumludur.

Değişik çalışmalarda olgularda önemli oranda kilo fazlalığı yada obezite, diabet hiperlipidemi, hiperkolesterolemi saptanmıştır(8). Şentürk ve arkadaşları kendi serilerinde ancak %11 hastada BMI normal (<%25) bulurken, %50 kilo fazlalığı, 1/3 unu obez ve %15 inde morbid obezite saptamışlardır. Benzer seri çalışmalarında kadın cinsiyet %42-83 arasında, diabet varlığı %0-55, obezite %60-100 arasında, hiperlipidemi %4-92 arasında bildirilmiştir (9). Bizim grubumuzda ise %80 kadın hasta üstünlüğü olup, olguların tümünde BMI yüksekliği saptanmıştır. Bunların 15'inde BMI 32'nin üzerinde olup obez sınıfında, 12 hasta ise BMI 25-32 aralığında ve kilo fazlalığı sınıfındadır. 1/3'e yakın hastada AKS yüksekliği, önemli oranda total kolesterol yüksekliği (19/27 hastada) ve trigliserit yüksekliği (13/27 hastada) ile literatüre uyumluluk göstermektedir.

SONUÇ

NASH, alkolik karaciğerdekine benzer, ancak daha hafif histolojik değişimler içerir. Genellikle ağır aktivite ve ileri derecede fibroz doku oluşumu ile doku remodelasyonu beklenen bir durum değildir. Ancak kriptojenik siroz denen olguların en azından bir kısmından sorumlu olduğu belirtilmektedir. Obezite, diabetes mellitus ve hiperlipidemi en çok bilinen nedenleridir. Günümüzde ursofalk, pravakol ve lopid gibi bazı kemoterapotikler ile tedavisi denetlenmektedir. Hem tedavi etkinliğinin saptanması hem de az olmakla birlikte daha ağır olguların daha kötü prognoz gösterebilecekleri düşünülerek biyopsi ile patolojik evre ve aktivite değerlendirilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. **Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M., Neuschwander –Tetri B.A., Bacon B.R:** Nonalcoholic Steatohepatitis: A Proposal for Grading and Staging the Histological Lesions. Am J Gastroenterol, 1999; 94(9): 2467-2474.
2. **Diehl A.M.:** Nonalcoholic Steatohepatitis. Seminars in Liver Diseases 1999; 19(2):221-229.
3. **Matteoni C.A, Younossi Z.M, Gramlich T, Boparai N, Liu Y.C, McCullough A.J:** Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Spectrum of Clinical and Pathological Severity. Gastroenterol. 1999; 116:1413-1419.
4. **Caldwell S.H, Oelsner D.H, Iezzoni J.C,**

Hespenheide E.E, Battle E.H, Driscoll C.J.:

Crptogenic Cirrhosis: Clinical Characrerisation and Risk Factors for Underlying Disease.Hepatology 1999; 29 (3):664-669.

5. **Snover D.C., Nonneoplastic Liver Disease.in:** Diagnostic Surgical Pathology. Ed.Sternberg S.S. 3rd. edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, Baltimore, New York, London.1999: 1515,1543
 6. **Desmet V.J, Rosai J.:** Nonneoplastic Diseases of Liver.in: Rosai and Ackermans` Surgical Pathology. Ed.Rosai Juan.Vol one. Mosby, Edinburg, London, New york, Oxford,Philadelphia, 2004:942. 260-261.
 7. **Searle J., Leggett B.A., Crawford D.H.G, Powell L.W. in Pathology of the Liver. Ed. MacSween R.N.M, Burt A.D., Portmann B.C., Ihsak K.G., Scheuer P.J., Anthony P.P.:** 4th edition, Churcill Livingstone,London, Edinburg, New York, Sydney Toronto. 2002
 8. **Şenturk H., Canbakan B., Hatemi I., Özgülle S., Cumali R., Özbay G:** Karaciğer Yağlanması. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Insulin Direnci ve Tıp II Diabet Sempozyum Kitabı. İstanbul. Nisan 2004;47-62.
 9. **Sonsuz A,**Yağlı Karaciğer Hastalığı I.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Gastroenterolojide Klinik yaklaşım. Mart 2004; 171-180.
-