

بررسی معیارهای هیستوپاتولوژیک جهت افتراق هپاتیت خود ایمن از هپاتیت‌های مزمن ویروسی (B و C) در نمونه‌های بیوپسی کبد

محمدحسین صانعی^۱، آذر نعیمی^۲، پردیس نعمت‌اللهی^۲، یاسر معین^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هپاتیت مزمن، یک بیماری به نسبت شایع در جامعه محسوب می‌گردد. تشخیص افتراقی نوع هپاتیت در درمان این بیماری اهمیت زیادی دارد؛ چرا که به کارگیری متد درمانی اشتباه، می‌تواند منجر به تشدید بیماری گردد. مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین توزیع فراوانی معیارهای هیستوپاتولوژیک به انجام رسید تا به وسیله‌ی آن راهنمایی جهت افتراق دقیق‌تر هپاتیت خود ایمن از هپاتیت‌های ویروسی مزمن میسر گردد.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی، ۴۵ بیمار مبتلا به هپاتیت خود ایمن، ۳۴ بیمار مبتلا به هپاتیت B و ۳۳ بیمار مبتلا به هپاتیت C از نظر وجود ۱۲ معیار هیستوپاتولوژیک مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های χ^2 و آنالیز تشخیصی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: از بین ۱۲ شاخص مورد بررسی، ۵ شاخص Interface hepatitis، فولیکول‌های لنفوی در فضای پورت، Emperipolesis، تشکیل روزت و هپاتوسیت Ground glass دارای توانایی افتراق نوع هپاتیت در بیماران مورد مطالعه بودند. درصد پیشگویی کنندگی این معیارها برای هپاتیت خود ایمن ۸۰ درصد، برای هپاتیت B ۷۶/۵ درصد و برای هپاتیت C، ۶۹/۷ درصد بود.

نتیجه‌گیری: پارامترهای هیستوپاتولوژیک در حد قابل قبولی می‌توانند نوع هپاتیت را در بیماران تعیین کنند. از بین این پارامترها، Interface hepatitis برای افتراق هپاتیت خود ایمن و هپاتیت C از هپاتیت B، فولیکول‌های لنفوی در فضای پورت برای افتراق هپاتیت C، Emperipolesis و تشکیل روزت برای افتراق هپاتیت خود ایمن و هپاتوسیت Ground glass برای افتراق هپاتیت B از دو نوع دیگر مفید می‌باشند.

واژگان کلیدی: هپاتیت خود ایمن، هپاتیت ویروسی، معیارهای هیستوپاتولوژیک

ارجاع: صانعی محمدحسین، نعیمی آذر، نعمت‌اللهی پردیس، معین یاسر. بررسی معیارهای هیستوپاتولوژیک جهت افتراق هپاتیت خود ایمن از هپاتیت‌های مزمن ویروسی (B و C) در نمونه‌های بیوپسی کبد. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۰۶): ۱۳۵۰-۱۳۴۴

مقدمه

ضایعات اصلی که تشکیل دهنده‌ی نمای هیستوپاتولوژیک هپاتیت مزمن می‌باشند، شامل Spotty necrosis (آپوپتوز و نکروز هپاتوسیت‌های منفرد)، Confluent lytic necrosis (نکروز گروهی از هپاتوسیت‌ها به همراه کلاپس داربست رتیکولین)، التهاب فضای پورت (ارتشاح سلول‌های التهابی تک هسته‌ای اغلب لنفوسیت و گاهی اوقات پلاسماسل و هیستوسیت در فضای پورت)، Interface hepatitis (گسترش ارتشاح التهابی به خارج از فضاهای پورت و در هپاتوسیت‌های مجاور)، فیروز، رژنراسیون پارانیشیم و سیروز می‌باشند (۴).

هپاتیت مزمن صرف نظر از علت به وجود آورنده‌ی آن، به گروهی از ضایعات التهابی و نکروز دهنده‌ی بافت کبد اطلاق می‌شود (۱). از شایع‌ترین علل به وجود آورنده‌ی این حالت، هپاتیت‌های ویروسی و در رأس آن‌ها هپاتیت‌های B و C می‌باشند (۲). از علل دیگر به وجود آورنده‌ی هپاتیت مزمن، هپاتیت خود ایمن می‌باشد که با افزایش ایمونوگلوبولین‌ها و اتوانتی‌بادی‌ها و التهاب بافت کبد، مشخص می‌شود و به درمان با داروهای سرکوب کننده‌ی ایمنی پاسخ می‌دهد (۳).

۱- دانشیار، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دستیار، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

هپاتیت خود ایمن شامل Emperipolesis (نفوذ سلول‌های التهابی به داخل سلول‌های کبدی)، Interface hepatitis و تشکیل روزت (کلاسترهایی از هپاتوسیت‌های واکنشی احاطه شده توسط سلول‌های التهابی) می‌باشند. حضور هم‌زمان هر ۳ یافته‌ی پیش‌گفته با هم در بیوپسی کبد، تیپیک برای هپاتیت خود ایمن گزارش می‌گردد که البته، این یافته‌ها در موارد دیگر هپاتیت نیز ممکن است مشاهده شوند (۱۵). با توجه به اهمیت افتراق بین هپاتیت خود ایمن و هپاتیت ویروسی مزمن C و B در نمونه‌های بیوپسی کبد، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین توزیع فراوانی معیارهای هیستوپاتولوژیک جهت افتراق این دو مورد در نمونه‌های بیوپسی کبد به انجام رسید تا به وسیله‌ی آن راهنمایی جهت افتراق هر چه بهتر و دقیق‌تر هپاتیت خود ایمن از هپاتیت‌های ویروسی مزمن در نمونه‌های بیوپسی کبد میسر گردد.

روش‌ها

این بررسی توصیفی-تحلیلی در آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان انجام گرفت. جمعیت مورد بررسی افرادی بودند که بین سال‌های ۹۲-۱۳۸۳ در این بیمارستان بیوپسی کبد انجام داده و دارای تشخیص قطعی هپاتیت خود ایمن و یا هپاتیت‌های مزمن ویروسی ناشی از ویروس‌های هپاتیت B و C بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل تشخیص قطعی قبلی هپاتیت خود ایمن و هپاتیت مزمن ویروسی بر اساس یافته‌های بالینی، مطالعه‌ی هیستوپاتولوژیک و بررسی‌های آزمایشگاهی، کیفیت مناسب رنگ‌آمیزی لام بر اساس روش رنگ‌آمیزی Hematoxylin-Eosin (H & E)، دسترسی به لام و عدم وجود تشخیص پاتولوژیک دیگر به غیر از موارد پیش‌گفته بود. همچنین، کیفیت نامناسب لام جهت بازبینی و عدم دسترسی به بلوک پارافینی جهت تهیه‌ی لام با کیفیت مناسب به عنوان معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی دو نسبت و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، شیوع التهاب فضای پورت که به علت نبود مطالعه‌ی مشابه به میزان ۰/۵ در نظر گرفته شد و همچنین، حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو بیماری که معادل ۰/۳ در نظر گرفته شد، ۴۵ نفر در هر گروه برآورد گردید.

روش جمع‌آوری نمونه، بدین صورت بود که ابتدا از قسمت پایگانی جواب‌های پاتولوژی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان نمونه‌های بیوپسی کبد بین سال‌های ۹۲-۱۳۸۳ که بر اساس یافته‌های بالینی، مطالعه‌ی هیستوپاتولوژیک و بررسی‌های آزمایشگاهی دارای تشخیص قطعی هپاتیت خود ایمن و هپاتیت‌های مزمن ویروسی C و B بودند، استخراج شدند و سپس، بر اساس شماره‌ی برگه جواب

بسته به علت ایجاد کننده‌ی هپاتیت، گروهی از ضایعات به طور تقریبی اختصاصی نیز شرح داده شده است که از جمله‌ی این ضایعات در هپاتیت B مزمن می‌توان به هپاتوسیت‌های Ground glass (هپاتوسیت‌های با ظاهر رنگ پریده و گرانولر ظریف در قسمتی یا تمام سیتوپلاسم خود) و Sanded nuclei (هسته‌ی هپاتوسیت‌ها با ظاهر رنگ پریده‌ی اتوزینوفیلیک و گرانولر ظریف در قسمت مرکزی هسته) نیز اشاره نمود (۵).

هپاتیت C نیز با تعدادی از تظاهرات هیستوپاتولوژیک به طور تقریبی اختصاصی همراه می‌باشد که شامل مواردی نظیر تجمعات لنفاوی گاهی به صورت فولیکول‌های لنفاوی با مراکز زایگر در فضاهای پورت (که این مورد می‌تواند در هپاتیت مزمن B و هپاتیت خود ایمن نیز مشاهده شود) (۶)، ضایعات مجاری صفراوی ایتروبولار با فراوانی بین ۹۱-۱۵ درصد در بیوپسی که با تورم و مطبق شدن سلول‌های مفروش کننده‌ی مجاری صفراوی و ارتشاح سلول‌های التهابی تک هسته‌ای مشخص می‌شود (۷)، هپاتوسیت‌ها با نمای گرانولار اکسی‌فیل در بیشتر از ۳۰ درصد موارد (۸)، استئاتوز خفیف تا متوسط به طور معمول از نوع ماکرووزیکولار با فراوانی بین ۸۰-۴۰ درصد موارد بیوپسی (۹)، افزایش مقدار آهن در بافت کبد (۱۰)، گرانولوم‌های اپتلیوئید در حدود ۵ درصد موارد بیوپسی (۱۱)، درجات خفیف از دست دادن مجاری صفراوی در مراحل انتهایی هپاتیت C مزمن (۱۱) و آنژیوزنز در فضاهای پورت و لبول‌ها و داخل دیواره‌های فیبروز (۱۲) می‌باشند.

هپاتیت خود ایمن، بیماری‌ی کمیابی است که زنان را ۳/۶ برابر بیشتر از مردان مبتلا می‌سازد (۱۳). الگوی پاتوگنومونیک برای تشخیص هپاتیت خود ایمن موجود نیست و تشخیص بر اساس رد دقیق دیگر علل بیماری کبدی و یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و بافت‌شناسی پیشنهاد کننده‌ی این حالت می‌باشد (۱۴).

بدین منظور، معیارهای تشخیصی اصلاح شده در سال ۲۰۰۸ توسط گروه بین‌المللی هپاتیت خود ایمن تدوین شد که حساسیت ۸۸ درصد و اختصاصیت ۹۷ درصد در تشخیص موارد محتمل هپاتیت خود ایمن و حساسیت ۸۱ درصد و اختصاصیت ۹۸ درصد در تشخیص موارد قطعی هپاتیت خود ایمن را دارا می‌باشد. این معیارها، بر اساس تشخیص اتوانتی‌بادی‌ها و ایمونوگلوبولین‌ها در خون، یافته‌های بیوپسی کبد برای هپاتیت خود ایمن و فقدان هپاتیت ویروسی استوار می‌باشد (۱۵).

از جمله تظاهرات بافت‌شناختی منطبق با هپاتیت خود ایمن، می‌توان به ارتشاح غالب سلول‌های لنفوسیت و پلاسماسل در فضاهای پورت و حضور گهگاهی اتوزینوفیل‌ها با یا بدون فیبروز اشاره کرد. یافته‌های اختصاصی‌تر در بیوپسی کبد افراد مبتلا به

اختلاف معنی‌داری داشت ($P = 0/032$)، اما میانگین سن بیماران مبتلا به هپاتیت C و هپاتیت خود ایمن متفاوت نبود ($P = 0/160$). همچنین، دو گروه مبتلا به هپاتیت B و C نیز از نظر سنی تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P = 0/790$). از نظر توزیع جنسی نیز اختلاف سه گروه معنی‌دار بود؛ به طوری که در گروه هپاتیت خود ایمن، ۶۶/۷ درصد زن و ۳۳/۳ درصد مرد بودند؛ در حالی که گروه مبتلا به هپاتیت B، ۲۳/۵ درصد زن و ۷۶/۵ درصد مرد بودند. همچنین، در گروه هپاتیت C، ۲۷/۳ درصد زن و ۷۲/۷ درصد مرد بودند.

در جدول ۲، توزیع فراوانی یافته‌های هیستوپاتولوژیک در سه گروه مبتلا به هپاتیت خود ایمن، هپاتیت B و هپاتیت C آمده است. برابر نتایج به دست آمده، ۸ معیار شامل Interface hepatitis، فولیکول‌های لنفاوی در فضای پورت، التهاب فضای پورت، Emperipolesis، تشکیل روزت، هپاتوسیت‌های Ground glass در سه ضایعات مجاری صفراوی و Confluent lytic necrosis در سه گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری داشت؛ به صورتی که فراوانی Interface hepatitis در هپاتیت B به طور قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر از هپاتیت خود ایمن و هپاتیت C بود.

همچنین، فولیکول‌های لنفاوی در فضای پورت و شدت انفیلتراسیون پورتال در هپاتیت C به طور قابل توجهی بالاتر از دو گروه دیگر بود. همچنین، موردی از Emperipolesis در بیماران مبتلا به هپاتیت B مشاهده نگردید و شیوع آن در هپاتیت C نیز پایین بود، اما در هپاتیت خود ایمن شیوع بالایی داشت. شیوع تشکیل روزت نیز در هپاتیت خود ایمن بالاتر از دو گروه دیگر بود. در مقابل، شیوع هپاتوسیت Ground glass در بیماران مبتلا به هپاتیت B بالا بود. به علاوه، موردی از ضایعات مجاری صفراوی و Confluent lytic necrosis در هپاتیت‌های ویروسی دیده نشد، اما شیوع آن‌ها در هپاتیت خود ایمن ۱۳/۳ درصد بود.

Interface hepatitis برای افتراق هپاتیت خود ایمن و هپاتیت C از هپاتیت B، فولیکول‌های لنفاوی در فضای پورت برای افتراق هپاتیت C از دو نوع دیگر، Emperipolesis برای افتراق هپاتیت خود ایمن از دو نوع دیگر، تشکیل روزت برای افتراق هپاتیت خود ایمن از دو نوع دیگر و هپاتوسیت‌های Ground glass برای افتراق هپاتیت B از دو نوع دیگر مفید بودند.

پاتولوژی، لام‌های مربوط از قسمت بایگانی لام‌ها و بلوک‌های پاتولوژی جمع‌آوری شدند.

پس از جمع‌آوری نمونه‌ها، لام‌های هر دو گروه (رنگ‌آمیزی شده به روش H & E) بدون در نظر گرفتن تشخیص اولیه از نظر معیارهای هیستوپاتولوژیک بررسی و بر اساس وجود یا عدم وجود آن معیار و پارامترهای مربوط، امتیازات مربوط برای هر معیار نوشته شد.

معیارهای هیستوپاتولوژیک مورد بررسی شامل التهاب فضای پورت، Spotty necrosis، Confluent lytic necrosis، Interface hepatitis، فولیکول‌های لنفاوی در فضاها، پورت، استئاتوز، Emperipolesis، تشکیل روزت، هپاتوسیت‌های Ground glass، ضایعات مجاری صفراوی، گرانولوم اپیتلیوئید و فیروز بود.

پس از این که کلیه لام‌ها از نظر معیارهای هیستوپاتولوژیک پیش‌گفته بررسی شدند، امتیازات مربوط به هر معیار در دو گروه هپاتیت مزمن خود ایمن و هپاتیت مزمن B و C بر اساس تشخیص اولیه لام مربوطه درج شد.

داده‌های مطالعه پس از جمع‌آوری وارد رایانه شدند و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ (version 23, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری t ، χ^2 و آنالیز تشخیصی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. اطلاعات توصیفی، با استفاده از میانگین و انحراف معیار (برای توصیف داده‌های کمی) و فراوانی و درصد (برای توصیف داده‌های کیفی) و اطلاعات تحلیلی با استفاده از آزمون‌های χ^2 و Fisher's exact و داده‌های کمی با استفاده از آزمون تعقیبی One-way ANOVA و Tukey تحلیل گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۱۲ بیمار مبتلا به هپاتیت مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند که ۴۵ نفر (۴۰/۲ درصد) مبتلا به هپاتیت خود ایمن، ۳۴ نفر (۳۰/۴ درصد) مبتلا به هپاتیت B و ۳۳ نفر (۲۹/۴ درصد) مبتلا به هپاتیت C بودند. در جدول ۱، توزیع سنی و جنسی بیماران سه گروه آمده است. بر حسب آزمون One-way ANOVA، میانگین سن سه گروه اختلاف معنی‌داری داشت و همچنین، بر حسب آزمون تعقیبی Tukey، میانگین سن بیماران مبتلا به هپاتیت B و هپاتیت خود ایمن

جدول ۱. توزیع سنی و جنسی بیماران بر حسب نوع هپاتیت

مقدار P	نوع هپاتیت			متغیر
	C	B	خود ایمن	
۰/۰۳۰	۳۹/۳ ± ۱۳/۱	۴۱/۸ ± ۱۲/۵	۳۳/۰ ± ۱۷/۹	سن (سال) [میانگین ± انحراف معیار]
< ۰/۰۰۱	۲۴ (۲۴/۷)	۲۶ (۷۶/۵)	۱۵ (۳۳/۳)	جنس
	۹ (۳/۲۷)	۸ (۲۳/۵)	۳۰ (۶۶/۷)	تعداد (درصد)

جدول ۲. توزیع فراوانی یافته‌های هیستوپاتولوژیک در بیماران مبتلا به هپاتیت

مقدار P	نوع هپاتیت			پارامترهای هیستوپاتولوژیک	
	C	B	خود ایمن		
۰/۶۷۰	۹ (۲۷/۳)	۱۲ (۳۵/۳)	۱۲ (۲۶/۷)	منفی	Spotty necrosis
	۲۴ (۷۲/۷)	۲۲ (۶۴/۷)	۳۳ (۷۳/۳)	مثبت	
< ۰/۰۰۱	۹ (۲۷/۳)	۲۵ (۷۳/۵)	۶ (۱۳/۳)	منفی	Interface hepatitis
	۲۴ (۷۲/۷)	۹ (۲۶/۵)	۳۹ (۸۶/۷)	مثبت	
< ۰/۰۰۱	۱۳ (۳۷/۴)	۲۸ (۸۲/۴)	۳۵ (۷۷/۸)	منفی	فولیکول‌های لنفاوی در فضای پورت
	۲۰ (۶۰/۶)	۶ (۱۷/۶)	۱۰ (۲۲/۲)	مثبت	
۰/۰۰۷	۵ (۱۵/۲)	۱۲ (۳۵/۳)	۴ (۸/۹)	منفی	التهاب فضای پورت
	۲ (۶/۱)	۷ (۲۰/۶)	۶ (۱۳/۳)	ناچیز	
	۱۲ (۳۶/۴)	۱۳ (۳۸/۲)	۲۴ (۵۳/۳)	خفیف	
	۱۲ (۳۶/۴)	۲ (۵/۹)	۹ (۲۰/۰)	متوسط	
< ۰/۰۰۱	۲ (۶/۱)	۰ (۰)	۲ (۴/۴)	شدید	Emperipolesis
	۳۱ (۹۳/۹)	۳۴ (۱۰۰)	۳۲ (۷۱/۱)	منفی	
< ۰/۰۰۱	۲ (۶/۱)	۰ (۰)	۱۳ (۲۸/۹)	مثبت	تشکیل روزت
	۳۱ (۹۳/۹)	۳۴ (۱۰۰)	۲۸ (۶۲/۲)	منفی	
< ۰/۰۰۱	۲ (۶/۱)	۰ (۰)	۱۷ (۳۷/۸)	مثبت	هپاتوسیت Ground glass
	۳۲ (۹۷/۰)	۱۹ (۵۵/۹)	۴۵ (۱۰۰)	منفی	
۰/۰۰۹	۱ (۳/۰)	۱۵ (۴۴/۱)	۰ (۰)	مثبت	ضایعات مجاری صفراوی
	۳۳ (۱۰۰)	۳۴ (۱۰۰)	۳۹ (۸۶/۷)	منفی	
۰/۱۰۰	۰ (۰)	۰ (۰)	۶ (۱۳/۳)	مثبت	گرانولوم اپیتلیوئید
	۳۳ (۱۰۰)	۳۴ (۱۰۰)	۴۲ (۹۳/۳)	منفی	
۰/۰۰۹	۰ (۰)	۰ (۰)	۳ (۶/۷)	مثبت	Confluent lytic necrosis
	۳۳ (۱۰۰)	۳۴ (۱۰۰)	۳۹ (۸۶/۷)	منفی	
۰/۰۵۳	۰ (۰)	۰ (۰)	۶ (۱۳/۳)	مثبت	استئاتوز
	۲۷ (۸۱/۸)	۳۰ (۸۸/۲)	۴۴ (۹۷/۸)	منفی	
۰/۱۰۰	۶ (۱۸/۲)	۴ (۱۱/۸)	۱ (۲/۲)	مثبت	فیروز
	۷ (۲۱/۲)	۹ (۲۶/۵)	۵ (۱۱/۱)	۰	
	۷ (۲۱/۲)	۱۰ (۲۹/۴)	۱۰ (۲۲/۲)	۱	
	۱۱ (۳۳/۳)	۱۳ (۳۸/۲)	۱۳ (۲۸/۹)	۲	
	۷ (۲۱/۲)	۲ (۵/۹)	۱۲ (۲۶/۷)	۳	
	۱ (۳/۰)	۰ (۰)	۵ (۱۱/۱)	۴	

هپاتیت B ۷۶/۵ درصد (۲۶ مورد از ۳۴ بیمار) و برای هپاتیت C، ۶۹/۷ درصد (۲۳ مورد از ۳۳ بیمار) بود. بر حسب آزمون پیش‌گفته، ۳ مورد (۶/۷ درصد) از هپاتیت خود ایمن به عنوان هپاتیت B و ۶ مورد (۱۳/۳ درصد) به عنوان هپاتیت C طبقه‌بندی شدند. همچنین، از ۳۴ بیمار مبتلا به هپاتیت B، ۲ مورد (۵/۹ درصد) به عنوان هپاتیت خود ایمن و ۶ مورد (۱۷/۶ درصد) به عنوان هپاتیت C طبقه‌بندی شدند و از ۳۳ بیمار مبتلا به هپاتیت C، ۷ مورد (۲۱/۲ درصد) به عنوان هپاتیت خود ایمن و ۳ مورد (۹/۱ درصد) به عنوان هپاتیت B شناخته شدند. نتایج در جدول ۳ و شکل ۱ آمده است.

انجام آزمون آنالیز تشخیصی (Discriminant analysis) بر روی داده‌های به دست آمده نشان داد که از بین ۱۲ شاخص مورد بررسی در بیماران مبتلا به هپاتیت، ۵ شاخص Interface hepatitis، فولیکول‌های لنفاوی در فضای پورت، Emperipolesis، تشکیل روزت و هپاتوسیت‌های Ground glass دارای توانایی افتراق نوع هپاتیت در بیماران مورد مطالعه می‌باشند. بر حسب این آزمون، میزان صحت کلی ۵ پارامتر پیش‌گفته، برای تعیین نوع هپاتیت، ۷۵/۹ درصد بود. درصد پیش‌گویی کنندگی این پارامترها برای هپاتیت خود ایمن ۸۰/۰ درصد (۳۶ مورد از ۴۵ بیمار مبتلا به هپاتیت خود ایمن)، برای

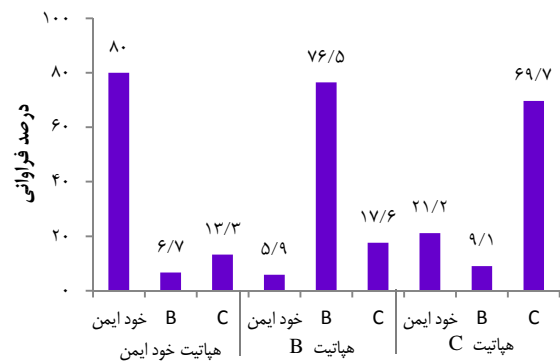
جدول ۳. پیش‌بینی تعیین نوع هپاتیت بر حسب معیارهای هیستوپاتولوژیک

نوع هپاتیت	تشخیص داده شده		تشخیص اصلی
	C	B	
خود ایمن	۶ (۱۳/۳)	۳ (۶/۷)	۳۶ (۸۰/۰)
B	۶ (۱۷/۶)	۲۶ (۷۶/۵)	۲ (۵/۹)
C	۲۳ (۶۹/۷)	۳ (۹/۱)	۷ (۲۱/۲)

B و C از توزیع سنی و جنسی متفاوتی برخوردار بودند؛ به طوری که میانگین سن بیماران مبتلا به هپاتیت B و هپاتیت خود ایمن اختلاف معنی‌داری داشت، اما میانگین سن بیماران مبتلا به هپاتیت C و هپاتیت خود ایمن و همچنین، دو گروه مبتلا به هپاتیت B و C از نظر سنی تفاوت معنی‌داری نداشتند. از نظر توزیع جنسی نیز اختلاف سه گروه معنی‌دار بود؛ به طوری که در گروه خود ایمن ۶۶/۷ درصد، در گروه مبتلا به هپاتیت B ۲۳/۵ درصد و در گروه هپاتیت C ۲۷/۳ درصد بیماران زن بودند. دیگر مطالعات و بررسی‌ها نیز نشان دهنده تفاوت سنی و جنسی بر حسب نوع هپاتیت می‌باشند؛ به طوری که شیوع هپاتیت خود ایمن در زنان ۳/۶ برابر بیشتر از مردان است (۱۳).

در این مطالعه، شیوع ۱۲ معیار هیستوپاتولوژیک در سه گروه از بیماران دارای تشخیص قطعی هپاتیت خود ایمن، هپاتیت B و هپاتیت C مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت که از ۱۲ معیار پاتولوژیک، ۸ مورد در سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری داشتند. بر حسب آزمون آنالیز تشخیصی از ۸ معیار پیش گفته، ۵ پارامتر Interface hepatitis، فولیکول‌های لنفوی در فضای پورت، Emperipolesis، تشکیل روزت و هپاتوسیت‌های Ground glass دارای توانایی افتراق نوع هپاتیت در بیماران مورد مطالعه بودند و این معیارها، در ۸۰/۰ درصد موارد، توانایی تفکیک هپاتیت خود ایمن را از هپاتیت‌های ویروسی داشتند. همچنین، این قدرت تشخیصی برای هپاتیت B ۷۶/۵ درصد و برای هپاتیت C ۶۹/۷ درصد بود.

در این ارتباط، مطالعه‌ی دیگری که توسط Kumari و همکاران بر روی یافته‌های هیستوپاتولوژیک بیوپسی‌های کبد کودکان مبتلا به هپاتیت خود ایمن و هپاتیت‌های غیر خود ایمن صورت گرفت، ۴ معیار تشکیل روزت Interface hepatitis، Emperipolesis، ارتشاح سلول‌های التهابی لنفوسیت و پلاسماسل در فضاهای پورت بررسی شده و هر ۴ معیار با هم در ۵۶ درصد موارد هپاتیت خود ایمن وجود داشته‌اند. Emperipolesis و تشکیل روزت، به صورت بارز با تشخیص هپاتیت خود ایمن منطبق بودند و در نهایت، توصیه شده است که به علت اختصاصیت بالای موارد پیش گفته در تشخیص هپاتیت خود ایمن می‌توان از این معیارها در تشخیص بیماری کبدی با علت نامشخص و بدون یافته‌های آزمایشگاهی دیگر برای هپاتیت



شکل ۱. درصد فراوانی پیش‌بینی نوع هپاتیت بر حسب پارامترهای مورد بررسی

بحث

خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی هپاتیت‌های C و B بعضی مواقع می‌تواند با هپاتیت خود ایمن اشتباه شود و تشخیص را مشکل سازد (۱۷-۱۶). افتراق بین هپاتیت خود ایمن با هپاتیت‌های ویروسی C و B بسیار مهم است؛ چرا که هر کدام راهبردهای درمانی خاص خود را دارند. هپاتیت‌های ویروسی، به طور معمول با اینترفرون آلفا درمان می‌شوند که می‌تواند سبب پیشرفت واکنش‌های خود ایمن در کبد شود. در مقابل، هپاتیت خود ایمن توسط داروهای سرکوبگر ایمنی درمان می‌شود که می‌تواند سبب تکثیر بیشتر ویروس در موارد هپاتیت ویروسی گردد (۱۹-۱۶).

از طرف دیگر، تشخیص افتراقی هپاتیت‌های ویروسی و خود ایمن به طور معمول بر اساس آزمایش‌های تخصصی آزمایشگاهی انجام می‌گیرد که این قبیل آزمایش‌ها به طور معمول پرهزینه است و گاهی به علت عدم دسترسی به آزمایشگاه‌های تخصصی، تشخیص بیماری با تأخیر انجام می‌گیرد. از این رو، تلاش در جهت کشف راهکاری که بتواند در حد قابل قبولی نوع هپاتیت را مشخص نماید، همواره مد نظر بوده است. از این رو، با توجه به شیوع بالای هپاتیت، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین معیارهای هیستوپاتولوژیک جهت افتراق هپاتیت خود ایمن از هپاتیت‌های مزمن ویروسی در نمونه‌های بیوپسی کبد به انجام رسید.

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بیماران مبتلا به هپاتیت خود ایمن،

ویژگی ۹۷ درصد برای تشخیص هپاتیت خود ایمن بوده است (۱۵). بر حسب نتایج به دست آمده، پارامترهای هیستوپاتولوژیک در حد قابل قبولی می‌توانند نوع هپاتیت را در بیماران تعیین کنند که از بین این پارامترها Interface hepatitis برای افتراق هپاتیت خود ایمن و هپاتیت C از هپاتیت B، فولیکول‌های لنفاوی در فضای پورت برای افتراق هپاتیت C از دو نوع دیگر، Emperipolesis برای افتراق هپاتیت خود ایمن از دو نوع دیگر، تشکیل روزت برای افتراق هپاتیت خود ایمن از دو نوع دیگر، تشکیل روزت برای افتراق هپاتیت خود ایمن از دو نوع دیگر و هپاتوسیت‌های Ground glass برای افتراق هپاتیت B از دو نوع دیگر مفید می‌باشند و برای تعیین نوع هپاتیت می‌توان از این پارامترها بهره برد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری تخصصی آسیب‌شناسی به شماره‌ی طرح ۳۹۳۳۱۸ مصوب در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که با حمایت مالی و اعتباری این دانشگاه انجام شده است. بدین‌وسیله از آقای علی مهربانی و خانم الهام حیدری که در انجام این تحقیق صمیمانه همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

خود ایمن کمک گرفت (۲۰)؛ این یافته‌ها با نتایج مطالعه‌ی حاضر مطابقت دارد؛ به طوری که در مطالعه‌ی حاضر نیز Interface hepatitis برای افتراق هپاتیت خود ایمن و هپاتیت C از هپاتیت B، فولیکول‌های لنفاوی در فضای پورت برای افتراق هپاتیت C از دو نوع دیگر، Emperipolesis برای افتراق هپاتیت خود ایمن از دو نوع دیگر، تشکیل روزت برای افتراق هپاتیت خود ایمن از دو نوع دیگر و هپاتوسیت‌های Ground glass برای افتراق هپاتیت B از دو نوع دیگر مفید تشخیص داده شد.

در مطالعه‌ی Hennes و همکاران، تظاهرات بافت‌شناختی منطبق با هپاتیت خود ایمن، ارتشاح غالب سلول‌های لنفوسیت و پلاسماسل در فضاهای پورت و حضور گهگاهی آنوزینوفیل‌ها با و بدون فیروز هستند و یافته‌های اختصاصی‌تر در بیوپسی کبد افراد مبتلا به هپاتیت خود ایمن شامل Emperipolesis، Interface hepatitis و تشکیل روزت بوده است. بر حسب نتایج مطالعه‌ی پیش‌گفته، حضور هم‌زمان هر سه یافته‌ی قبل در بیوپسی کبد، برای هپاتیت خود ایمن تیپیک گزارش می‌گردد که البته این یافته‌ها در موارد دیگر هپاتیت نیز ممکن است مشاهده شوند. در این مطالعه، معیارهای هیستوپاتولوژیک دارای حساسیت ۸۸ درصد و

References

- Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43(Suppl 4): S331-S343.
- Firpi RJ, Nelson DR. Viral hepatitis: manifestations and management strategy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 375-80.
- Malik TA, Saeed S. Autoimmune hepatitis: a review. *J Pak Med Assoc* 2010; 60(5): 381-7.
- Desmet VJ. Liver lesions in hepatitis B viral infection. *Yale J Biol Med* 1988; 61(1): 61-83.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2): 507-39.
- Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology* 1992; 15(4): 572-7.
- Vyberg M. The hepatitis-associated bile duct lesion. *Liver* 1993; 13(6): 289-301.
- Tanikawa K, Kage M, Komuta M, Nakashima O, Yano H, Yatsuhashi H, et al. Pathological analysis of oxyphilic granular hepatocytes and hepatocellular mitochondria in chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2007; 37(6): 425-32.
- Clement S, Negro F. Hepatitis C virus: the viral way to fatty liver. *J Hepatol* 2007; 46(6): 985-7.
- Haque S, Chandra B, Gerber MA, Lok AS. Iron overload in patients with chronic hepatitis C: a clinicopathologic study. *Hum Pathol* 1996; 27(12): 1277-81.
- Goldin RD, Levine TS, Foster GR, Thomas HC. Granulomas and hepatitis C. *Histopathology* 1996; 28(3): 265-7.
- Gabriel A, Kukla M, Wilk M, Liszka L, Petelenz M, Musialik J. Angiogenesis in chronic hepatitis C is associated with inflammatory activity grade and fibrosis stage. *Pathol Res Pract* 2009; 205(11): 758-64.
- Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl 1): S132-S144.
- Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36(2): 479-97.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48(1): 169-76.
- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354(1): 54-66.
- Dalekos GN, Zachou K, Liaskos C, Gatselis N. Autoantibodies and defined target autoantigens in autoimmune hepatitis: an overview. *Eur J Intern Med* 2002; 13(5): 293-303.
- Dalekos GN, Wedemeyer H, Obermayer-Straub P, Kayser A, Barut A, Frank H, et al. Epitope mapping of cytochrome P4502D6 autoantigen in patients with chronic hepatitis C during alpha-interferon treatment. *J Hepatol* 1999; 30(3): 366-75.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31(5): 929-38.
- Kumari N, Kathuria R, Srivastav A, Krishnani N, Poddar U, Yachha SK. Significance of histopathological features in differentiating autoimmune liver disease from nonautoimmune chronic liver disease in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(3): 333-7.

Identification of Histopathologic Criteria to Differentiate Autoimmune Hepatitis (AIH) from Chronic Viral Hepatitis (B, C) in Liver Biopsy Samples

Mohammadhossein Sanei¹, Azar Naimi², Pardis Nematolahy², Yaser Moein³

Original Article

Abstract

Background: Chronic hepatitis is a common disease in the community. Differential diagnosis of hepatitis is very important in the treatment of this disease; as applying the wrong treatment method can lead to reinforcement and aggravate. This study aimed to determine the prevalence of histopathologic criteria for distinguishing between and for accurate differentiation of chronic viral hepatitis from autoimmune hepatitis.

Methods: In a cross-sectional study, 45 patients with autoimmune hepatitis, 34 patients with hepatitis B and 33 patients with hepatitis C were investigated for presence of histopathological criteria. The data were analyzed using chi-square and diagnostic tests.

Findings: Among the 12 indicators, 5 criteria including interface hepatitis, lymphoid follicle in port area, emperipolesis, hepatic rosette and ground glass hepatocyte had the ability to differentiate types of hepatitis. The predictive percent of above parameters for autoimmune hepatitis was 80%, for hepatitis B was 76.5% and for hepatitis C was 69.7%.

Conclusion: Based on the results, histopathological parameters can differentiate between types of chronic hepatitis in patients at an acceptable level which among them, interface hepatitis is used to differentiate autoimmune hepatitis and chronic hepatitis C from chronic hepatitis B; lymphoid follicle in port area is used to differentiate chronic hepatitis C, emperipolesis and hepatic rosette to differentiate autoimmune hepatitis and ground glass hepatocyte to differentiate chronic hepatitis B from the other two types.

Keywords: Autoimmune hepatitis, Viral hepatitis, Histopathologic criteria

Citation: Sanei M, Naimi A, Nematolahy P, Moein Y. **Identification of Histopathologic Criteria to Differentiate Autoimmune Hepatitis (AIH) from Chronic Viral Hepatitis (B, C) in Liver Biopsy Samples.** J Isfahan Med Sch 2017; 34(406): 1344-50.

1- Associate Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Resident Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Yaser Moein, Email: ymoein2015@gmail.com