

ХИСТОЛОШКА ВАРИЈАНТА АУТОИМУНСКОГ ХЕПАТИТИСА СА ЗОНСКОМ НЕКРОЗОМ

Ивица СТАНКОВИЋ¹, Марија ЗЛАТКОВИЋ², Драган ПРОКИЋ¹,
Павле ПЛАМЕНАЦ²

1. Служба за испитивање и лечење болести дигестивног система Института за здравствену заштиту мајке и детета "Др. Вукан Чупић", Београд; 2. Служба за патологију Института за здравствену заштиту мајке и детета "Др. Вукан Чупић", Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Приказујемо осмогодишњу девојчицу с аутоимунским хепатитисом, тип један. Дијагноза је постављена на основу препоруке Међународне групе за аутоимунски хепатитис. Осим хистоморфолошког налаза типичног за аутоимунски хепатитис (перипортни хепатитис, писмил-некроза и розете) уочена је и *изразита* центрилобулска некроза. У литератури је описано свега пет болесника од аутоимунског хепатитиса с изолованим налазом центрилобулске некрозе. У нашем јединственом случају центрилобулска некроза је важан паралелан налаз, претходно неописан у аутоимунском хепатитису. Неке експерименталне студије сугеришу да цитокини у запаљењском инфилтрату играју важну улогу у аутоимунском оштећењу хепатоцита.

Кључне речи: дете, биопсија јетре, аутоимунски хепатитис, хистолошке варијанте. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Аутоимунски хепатитис је хронична, прогресивна и флукутирајућа болест, непознатог узрока, с високом смртношћу, еволуцијом ка цирози јетре, с позитивним налазом аутоантитела у серуму и повољном реакцијом на кортикостероидну и имunosупресивну терапију [1-3]. Данас се спроводе препоруке Међународне групе за аутоимунски хепатитис у вези са званичном терминологијом, дијагностичким поступком, протоколом лечења и протоколом надгледања лечења [4, 5]. Дијагноза аутоимунског хепатитиса се поставља на основу низа поступака, чији је циљ искључивање вирусних и токсичних хепатитиса, Вилсонове болести и дефицита антитрипсина алфа-један.

Међународна група за аутоимунски хепатитис је класификовала ову болест у три типа у зависности од врсте аутоантитела. Ако се открију антинуклеусна антитела (ANA) и/или антиглаткомишићна антитела (ASMA) реч је о првом типу, а ако се докажу антимиокросомна антитела на ткиво јетре и бубрега (LKM-1) реч је о другом типу аутоимунског хепатитиса. Други тип има две подгрупе: *Ia* - с негативним антителима на вирус С хепатитиса; и *Ib* - с позитивним антителима на вирус С хепатитиса. Ако нема наведених антитела (ANA, ASMA и LKM-1) реч је о трећем типу аутоимунског хепатитиса. У трећем типу налазе се различита аутоантитела: растворљиви антиген јетре, липопротеин мембране специфичан за јетру, антиген цитосола јетре, антиген јетре и панкреаса, хепатоцитни плазма-мембрански антиген, за хепатоцит специфичан асијалогликопротеински рецептор или гликофинголипидна фракција (сулфатиди). Наводе се и друге класификације аутоимунског хепатитиса у којима се предлажу само два типа [6-8].

Аутоимунски хепатитис нема патогномоничну морфолошку слику, али је биопсија јетре пункцијом обавезна при постављању дефинитивне дијагнозе.

Хистолошки налаз перипортног хепатитиса с тзв. писмил-некрозом главна је одлика аутоимунског хепатитиса. Међутим, она се региструје само код једног броја болесника, док код других постоји спектрум некроинфламацијских промена које се манифестују од појаве лобулског хепатитиса до цирозе јетре.

Описујемо болесника с морфолошким налазом хроничног активног хепатитиса, са стварањем розета и с лимфоплазмоцитном писмил-некрозом, код кога је постојала и јасна центрилобулска некроза (зоне три) што личи на некрозу насталу при токсичном оштећењу јетре. Према нашем сазнању недавно је описано само неколико донекле сличних болесника [9, 10].

У две од споменутих публикација реч је о опису пет болесника (већином средњовечних особа, женског пола). Наш болесник је прво запажање у вези с дечјим узрастом.

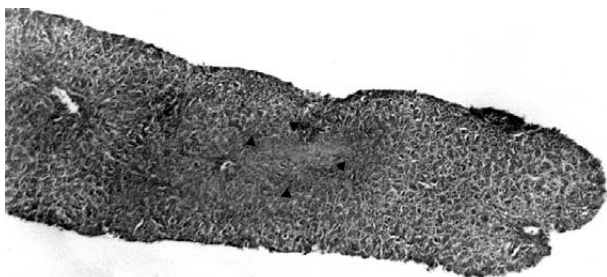
Приказ болесника

Девојчица, примљена 27.09.1993. године у Институт за здравствену заштиту мајке и детета у Београду, у узрасту осам година, због увећане јетре и слезине. Две године пре пријема у болницу испитивана је због болног отока левог скочног зглоба. Лечена је пеницилином и имобилизацијом. У току наредне две године повремено се јавља спонтана епистакса, субиктерус, бол у трбуху, губитак апетита, малкасалост и мучнина. Уз иктерус уочене су ахоличне столице и тамно пребојен урин. Прво је дете здравих родитеља. Родитељи негирају злоупотребу алкохола и примену хепатотоксичних лекова.

Доња ивица јетре се палпира на четири центиметра испод десног ребарног лука, а слезина на три центиметра испод левог ребарног лука. Уочен је иктерус, палмарни еритем и кушингоидни изглед. Ниво хемоглобина, при пријему у болницу, износио је 112 g/L, еритроцита $4,4 \times 10^{12}$, леукоцита $8,2 \times 10^9$, тромбоцита 180×10^9 . Седиментација крви била је убрзана (55/h). Активност трансаминаза у серуму била је повишена (SGOT - 570 U/L; SGPT - 1340

U/L), алкама фосфатаза 89 U/L, укупни билирубин 57 $\mu\text{mol/L}$, коњуговани билирубин 40 $\mu\text{mol/L}$, албумини 41 g/L, глобулини 41 g/L, гамаглобулини 0,24, имуноглобулини класе G 31 g/L. Нису нађене хелије "LE", антинуклеарна антитела, нити антимиохондријска антитела. Налаз антиглаткомишићних антитела (ASMA) био је позитиван у разблажењу 1:160. Испитивани су и антитрипсин алфа-један (2,44 mg/L), церулоплазмин (3,0 mg/L), бакар у серуму (14,82 $\mu\text{mol/L}$) и бакар у двадесетчетворосатном урину (1,23 $\mu\text{mol/L}$). Налази о маркерима за хепатитис вируса B (HBsAg, HBeAg, antiHBcAt), за хепатитис вируса C и за вирус инфективне мононуклеозе (антитела на капсидни антиген EB-вируса) били су негативни. На основу интерпретације збира бодова ($S = 17$) за основне параметре пре хистолошког прегледа ткива јетре и пре примене имunosупресивних лекова закључено је да је код девојчице свакако реч о аутоимунском хепатитису.

Урађена је перкутана биопсија јетре пункцијом (5.10.1993. године). После обраде цилиндра ткива јетре добијеног пункцијом препарати су бојени конвенционим методима (HE, PAS, PAS-D, Малори-трихромно, ретикулин, тест на гвожђе и бакар). При микроскопском прегледу, уочава се да су четири (од уочених седам) портна простора прожета лимфоплазмоцитима који разарају граничне плоче хепатоцита и шире се перипортно. Постоји и умерена портна и перипортна фиброза. Окружени новоформираним влакнима хепатоцити формирају и розете (Слика 1). Уочљива је опсежна центрилобулска некроза. Других хистолошких промена нема.



СЛИКА 1. Перкутана биопсија јетре нашег болесника. Под малим увећањем микроскопа види се некроза хепатоцита око централне вене (подручје некрозе је ограничено стрелицама). Лева и десна страна слике показују јасно формиране розете. (HE, 80X).

FIGURE 1. Percutaneous liver biopsy specimen of our patient. Low-microscopic view showing necrosis of hepatocytes around central vein (area of necrosis surrounded by arrowheads). Left and right side of the picture show intensive rosetting. (HE, 80X).

После учињене биопсије јетре и на основу интерпретације збира бодова ($S = 22$) за додатне хистолошке параметре, није измењен закључак о коначној дијагнози аутоимунског хепатитиса. Лечење је спроведено преднизолоном (30 mg, дневно) и азатиоприном (25-30 mg, дневно). Потпуна ремисија болести је потврђена већ у трећем месецу лечења, када је почето лечење дозом за одржавање ремисије болести. У току смањивања дозе преднизолона болест се реактивисала, при чему је реактивацији претходио артритис. При интерпретацији збира бодова за додатне параметре после доказане ремисије болести ($S = 24$), али и брзог рецидива ($S = 27$), и даље није измењен иницијални закључак о коначној дијагнози аутоимунског хепатитиса (први тип). Примена наведених лекова је обустављена 1995. године. (Резултати лабораторијских анализа: SE 6, хемоглобин 130 g/L, еритроцити $4,3 \times 10^{12}$, глобулини 37 g/L, SGOT 10 U/L, SGPT 8 U/L, IgG 6,9 g/L). Последња реактивација болести је верификована 2000. године, када је лечење обновљено.

ДИСКУСИЈА

Као што је наведено у уводном делу, аутоимунски хепатитис нема патогномоничну морфолошку слику, али је резултат биопсије ткива јетре добијеног пункцијом круцијалан у доношењу коначне дијагнозе и процени стадијума болести. Хистолошки гледано, аутоимунски хепатитис се одликује инфилтратима мононуклеарних ћелија око портних тријада (зона један), ширећи се на околинину (перипортни инфилтрат) и на граничну плочу хепатоцита. Понекад је инфилтрација плазмоцитима доминантан налаз, а перипортне лезије, тј. писмил-некрозе, штеде билијарне путеве, али могу захватити добре делове лобулуса (лобулски хепатитис). У свим, па и најлакшим облицима аутоимунског хепатитиса постоји и фиброза, а код поодмакле болести, посебно ако је изостала одговарајућа терапија, фиброза повезује портне и централне делове (тзв. брицинг), разарајући на тај начин лобулусе јетре и на крају доводећи до цирозе јетре. Код болесника код којих је спонтано (ретко) или под лековима настала ремисија болести, хистолошки налаз се може свести на инфламацију, ограничену само на портне просторе. Хистолошка слика аутоимунског хепатитиса је, дакле, трипична али не и специфична за ову болест. Бројни морфолошки налази, типични за аутоимунски хепатитис, чести су и код хроничних вирусних хепатитиса, хепатитиса узрокованих токсинима и лековима, као и код бројних других поремећаја. Када је реч о диференцијалној дијагнози према хроничном хепатитису B, осим хелија тзв. граунд-глас, неопходна је и потврда налазом специфичних антигена у ткиву јетре. Неки аутори истичу значајност налаза хипоцелулних фокуса с колапсом и формирањем микроацинуса (розете).

Предоминанција плазмоцита у портним просторима је, такође, типична за аутоимунски хепатитис, на основу које се може препознати у односу на хронични хепатитис C (код кога је морфолошки налаз с преминацијом лимфоцита). Налаз плазма-хелија није редак ни код хроничног хепатитиса B, ни у случајевима хепатитиса изазваних токсичним агенсима [13]. Интраацинусне некрозе и запаљењски инфилтрати, писмил-некрозе, вишеједарни хепатоцити, широка подручја колапса паренхима јетре и розете чешћи су налаз код аутоимунског хепатитиса него код хроничног хепатитиса C (код кога су оштећења жучних канала, стеатоза и лимфоидни агрегати много чешћи). Вишеједарни циновски хепатоцити, који нису редак налаз код аутоимунског хепатитиса, често се виде и код бројних хепатотропних вирусних инфекција. До данас нису описане морфолошке разлике међу појединим типовима аутоимунског хепатитиса.

Промене на жучним каналићима, као што су фиброзни холангитис, фиброзни холангитис с облитерацијом, дуктопенија, портни едем или застој жучи, инкопатибилне су с дијагнозом типичног аутоимунског хепатитиса [14]. Понекад се, ипак, могу наћи и код болесника с аутоимунским хепатитисом и конкурентном инфламационом болешћу дебелог црева (хронични улцерозни колитис). Описана су и два синдрома код којих се преклапају налази типични и

за аутоимунски хепатитис и за друге болести, а морфолошки налаз указује на лезију жучних каналића. Код тзв. оверлап-синдрома описане су различите варијанте “преклапања”: с билијарном цирозом, са склерозирајућим холангитисом и с хроничним вирусним инфекцијама. Код тзв. оутлиер-синдрома описане су две болести: аутоимунски холангитис и криптогени хронични хепатитис. Све што је наведено отежава клиничку дијагностику аутоимунског хепатитиса, нарочито ако постоји лезија жучних каналића.

Постоје још неке тешкоће у вези с дијагностиком аутоимунског хепатитиса, настале услед варијација морфолошког налаза. Клинички ентитет, познат као неалкохолни стеатохепатитис (често удружен с гојазношћу и дијабетесом мелитусом), у једној опсервацији је колосално имитирао аутоимунски хепатитис с позитивним антинуклеусним антителима и генском предиспозицијом (*HLA-DR, DR2, DR4*). Морфолошки налаз типичног стеатохепатитиса с макровезикулозним вакуолама у хепатоцитима (као и један липогранулом) у узорку јетре код једног болесника с аутоимунским хепатитисом, као и морфолошки налаз стеатозе јетре (с микровезикулозним и макровезикулозним вакуолама у хепатоцитима), уз појединачне писмил-некрозе и фокусне некрозе код другог болесника, тешко је објаснити. Чини се да генска предиспозиција за аутоимунске болести може играти улогу у патогенези неалкохолног стеатохепатитиса [15].

Трансплантација јетре је каткада једини могући третман болесника с аутоимунским хепатитисом и то у случајевима с већ развијеном цирозом јетре. Повратак ове болести после трансплантације јетре спомиње се веома ретко, највероватније настале услед примене имуносупресивних лекова. У случају рецидива болести, морфолошки налаз је типичан за аутоимунски хепатитис. Недавно је објављен опис болесника (мушкарац, стар 43 године) с морфолошким налазом акутног лобулског хепатитиса тринаест дана после престанка лечења стероидним средствима, а 126 дана после трансплантације јетре. При ребиопсији јетре у 355. дану после трансплантације јетре, морфолошки налаз је био типичан за аутоимунски хепатитис. Познато је да се може наћи акутни лобулски хепатитис у случају рецидива аутоимунског хепатитиса, али није било познато да наведена болест може на исти начин и почети [16].

Као што смо и навели у уводном делу, нашли смо свега пет претходно публикованих описа болесника с аутоимунским хепатитисом код којих је периферна некроза (зона три) била једина или је, можда боље рећи, прва морфолошка манифестација болести [9, 10].

Опште је позната чињеница да су периферна некроза (зона три) и запаљење најчешће последица хипоксидозе: срчане грешке, болести јетре код алкохолчара, хепатотоксичних лекова и хемикалија (халотан, парацетамол, тиоацетамид, тетраклориди, нитрозамини), венооклузивне болести јетре и тромбозе хепатичних вена [17]. Та специфична локализација одговара месту највеће концентрације ензима, који

метаболишу разне супстанције до њихових хепатотоксичних метаболита.

Код наше осмогодишње девојчице није постојала експозиција хепатотоксичним лековима и хемијским средствима, нити је било података о клинички примећеној васкуларној хипоперфузији. Није доказан ниједан етиолошки агенс одговоран за акутну дисфункцију јетре. Код нашег болесника, за разлику од претходно публикованих, постојала је изражена морфолошка слика аутоимунског хепатитиса праћена описаном зонском некрозом. Очигледно је да је код пет описаних болесника предилекционо место за настанак аутоимунског хепатитиса била зона три из необјашњивих разлога или је то била иницијална лезија. После адекватног лечења учињена је ребиопсија јетре код четири од пет наведених болесника, при чему је морфолошки налаз одговарао нормалној грађи органа, без знакова некрозе и хепатитиса.

У експерименталном моделу аутоимунског хепатитиса пацови су имунизовани интраперитонеумском инјекцијом сингенетског хомогенизата јетре, а запаљењски инфилтрати су нађени и центрилобулно и перипортно. Њихов интензитет се временом повећавао управо око централних вена [18]. Наведени резултати нису у сагласности с искуствима на хуманом материјалу (осим код ових неколико описаних случајева).

Постоје и неки други експериментални радови који могу донекле помоћи у расветљавању патогенезе ових ретких лезија у јетри. Доказано је, наиме, да фактор некрозе тумора алфа (*TNF-alpha*) и интерферон гама (*INF-gamma*) изазивају цитолизу хепатоцита у култури ћелија [19], а такође је доказано да се споменути моћни медијатори (citoкени), већином произведени од макрофагних ћелија, налазе у запаљењским инфилтратима у јетри код деце оболеле од аутоимунског хепатитиса, те да играју важну улогу у аутоимунском оштећењу хепатоцита [20]. Ћелије које стварају citoкени инволвисане су и код других аутоимунских болести. Cитокини изазивају лезију ћелија ендокриног панкреаса и запаљење синовија (аутоимунски дијабетес мелитус и реуматоидни артритис). Можда ће се једног дана у лечењу аутоимунског хепатитиса користити антагонисти citoкина [20].

На крају, можемо рећи да етиологија, патогенеза, па и сама морфологија аутоимунског хепатитиса, још нису сасвим разјашњене. Видели смо да морфолошка слика у неким случајевима може бити бизарна: стеатохепатитис, акутни лобулски хепатитис или центрилобулска некроза. Наш болесник је посебно интересантан, јер је први такве, донекле сличне природе описан у дечјем узрасту, где је зонска некроза била конкоминантан али и врло проминентан налаз.

ЗАКЉУЧАК

Приказали смо аутоимунски хепатитис првог типа код осмогодишње девојчице. Према мерилима Међународне групе за аутоимунски хепатитис постављена је коначна дијагноза болести системом бодовања. Варијација у хистоморфолошкој слици је била веома импресивна, јер је поред знакова типичних за споменућу болест (перипортни хепатитис, тзв. писмил-не-

HISTOLOGIC VARIANT FORM OF AUTOIMMUNE HEPATITIS WITH PROMINENT ZONAL NECROSIS

I. STANKOVITSH¹, M. ZLATKOVITSH², D. PROKITSH¹, P. PLAMENATZ²

1. Department of Digestive Diseases, Dr. Vukan Chupitsh Mother and Child Health Institute, Belgrade; 2. Department of Pathology, Dr. Vukan Chupitsh Mother and Child Health Institute, Belgrade

Autoimmune hepatitis type 1 in a 8-year old girl is described. The diagnosis was established using International Autoimmune hepatitis group scoring system. In addition to characteristic histologic features of autoimmune hepatitis (periportal hepatitis, piecemeal necrosis and rosettes) prominent centrilobular necrosis was discovered. As an isolate finding in autoimmune hepatitis, this type was described only in five cases. In our unique case centrilobular necrosis is a very important parallel finding previously not detected in autoimmune hepatitis. Some experimental studies suggest that cytotoxic present in inflammatory cell infiltrate in the liver

play a pathologic role in autoimmune liver cell damage.

Key words: Child, liver biopsy diagnosis, autoimmune hepatitis, histologic variants. (SRP ARH CELOK LEK).

IVICA STANKOVIĆ

Služba za ispitivanje i lečenje
bolesti digestivnog sistema
Institut za zdravstvenu zaštitu
majke i deteta "Dr Vukan Čupić"
11070 Beograd, Pohorska 6-8

кроза, формирање розета), нађена опсежна центрилобулска некроза, што је као изолована манифестација описана до сада код свега пет болесника. У нашем приказу болесника, центрилобулска некроза је значајан конкомитантан налаз који претходно није наведен у литератури. У недостатку клиничких и морфолошких студија, нека експериментална запажања уносе мало више светла у могући настанак описане лезије (некроза зоне три) под директним утицајем цитокина у запаљењском инфилтрату.

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18(4):998-1005.
2. Mowat AP. Chronic hepatitis and cirrhosis. In: Leberthal (ed). *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy*. New York, Raven Press 1989.
3. Perman JA, Schwartz BK. Hepatitis. In: Hoekelman (ed). *Primary Pediatric Care*. St Louis, Mosby 1997;1338-43.
4. Stanković I. Autoimuni hepatitis dečjeg uzrasta. *Magistarski rad*. Medicinski fakultet Univerziteta, Beograd 1998.
5. Stanković I, Zlatković M, Prokić D, Plamenac P. Autoimuni hepatitis kod dece. *Srp Arh Celok Lek* 2000;128(1-2):10-6.
6. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996;334(14):897-903.
7. Bazzera JA, Balisteri WF. Progress in pediatric hepatology. *Cur Opin Gastroenter* 1996;12(2):237-45.

8. Hadžić N, Mieli-Vergani G. Chronic Liver Disease in Childhood. *Intern Semin Paediatr Gastroenter Nutr* 1998;7(4):1-9.
9. Pratt DS, Fawaz KA, Rabson A, Dellelis R, Kaplan MM. A novel histologic lesion in glucocorticoid-responsive chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1997;113(2):664-8.
10. Te HS, Koukoulis G, Ganger DR. Autoimmune hepatitis: a histological variant associated with prominent centrilobular necrosis. *Gut* 1997;41(2):269-71.
11. Dienes HP. Viral and autoimmune hepatitis. *Morphologic and Pathogenetic Aspects of Cell Damage in Hepatitis with Potential Chronicity*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1989;1-107.
12. Dienes HP, Popper H, Manns M et al. Histologic features in autoimmune hepatitis. *Z Gastroenterology* 1987;27(4):325-30.
13. Ishak KG. Chronic hepatitis: Morphology and nomenclature. *Mod Pathol* 1994;7(6):690-713.
14. Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996;125(5):588-98.
15. Tajiri K, Takenawa H, Yamaoka K et al. Nonalcoholic steatohepatitis masquerading as autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25(3):538-40.
16. Sempoux C, Horsmans Y, Lerut J, Rahier J, Guebel A. Acute lobular hepatitis as the first manifestation of recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver* 1997;13(2):311-5.
17. Alison MR, Saraff CE. Liver cell death: patterns and mechanisms. *Gut* 1994;23(6):577-81.
18. Lohse AW, Manns M, Dienes HP, Mayer Zum Buchenfelde KH, Cohen IR. Experimental autoimmune hepatitis: disease induction, time course and T-cell reactivity. *Hepatology* 1990;11(1):24-30.
19. Shinagava T, Yoshioka K, Kakumu S, et al. The effects of tumor necrosis factor alpha and interferon gamma. *J Pathol* 1991;165(2):247-53.
20. Hussain MJ, Mustafa A, Gallati H, Mowat PA, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cellular expression of tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in the liver biopsies of children with chronic liver disease. *J Hepatol* 1994;21(7):816-21.

Рукојис је достављен уредништву 18. III 2001. године