



HEPATITIS

TS-KURSUS FOR PATOLOGER
RIGSHOSPITALET – 22. MARTS 2021

Overlæge Mikkel Eld, Aalborg Universitetshospital



AALBORG UNIVERSITETSHOSPITAL
– i gode hænder

HEPATITIS

- Uspecifik og forvirrende betegnelse
- Inflammation i leveren
- Hepatotrope vira (hepatitis A, B, C, D og E) som har en specifik affinitet for leveren
- Histolofologiske billede ved en leverpåvirkning, både akut og kronisk som man ser det ved en infektion med de hepatotrope vira, ved autoimmun hepatitis eller ved en medikamentelt betinget hepatitis
- Skader der ses på leveren ved systemiske vira som eksempelvis Epstein-Barr virus eller CMV

HEPATITIS

- Ved alle typer af hepatitis foretages stadieinddeling og en aktivitetsgradering.
- Stadieinddelingen foretages på baggrund af fibrosen der kan være mellem let, svarende til en periportal fibrose og svær, som er den fuldtudviklede cirrose.
- Aktivitetsgraderingen laves efter graden af piecemealnekroser samt lytiske nekroser og kan være fra let til svær.

HEPATITIS

- SUBKLASSIFIKATION
- Uspezifik reaktiv hepatitis
- Akut hepatitis
- Kronisk hepatitis

HEPATITIS

- DIFFERNTIALDIAGNOSER
- Steatohepatitis
- Galdgangslideler (PSC, PBC, LDO)

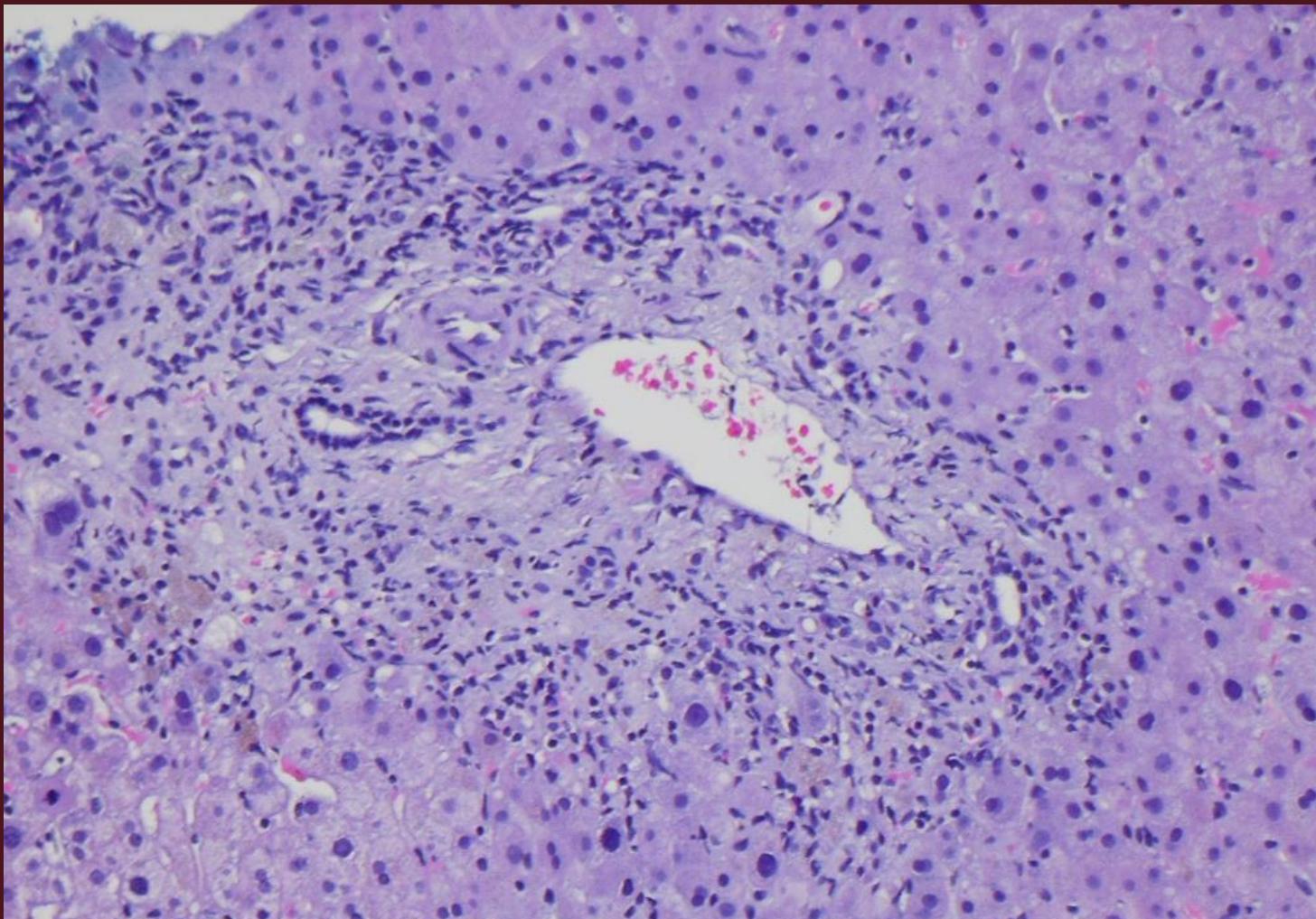
HEPATITIS

- ÆTILOGI
- Vigtigt samarbejde med klinikere

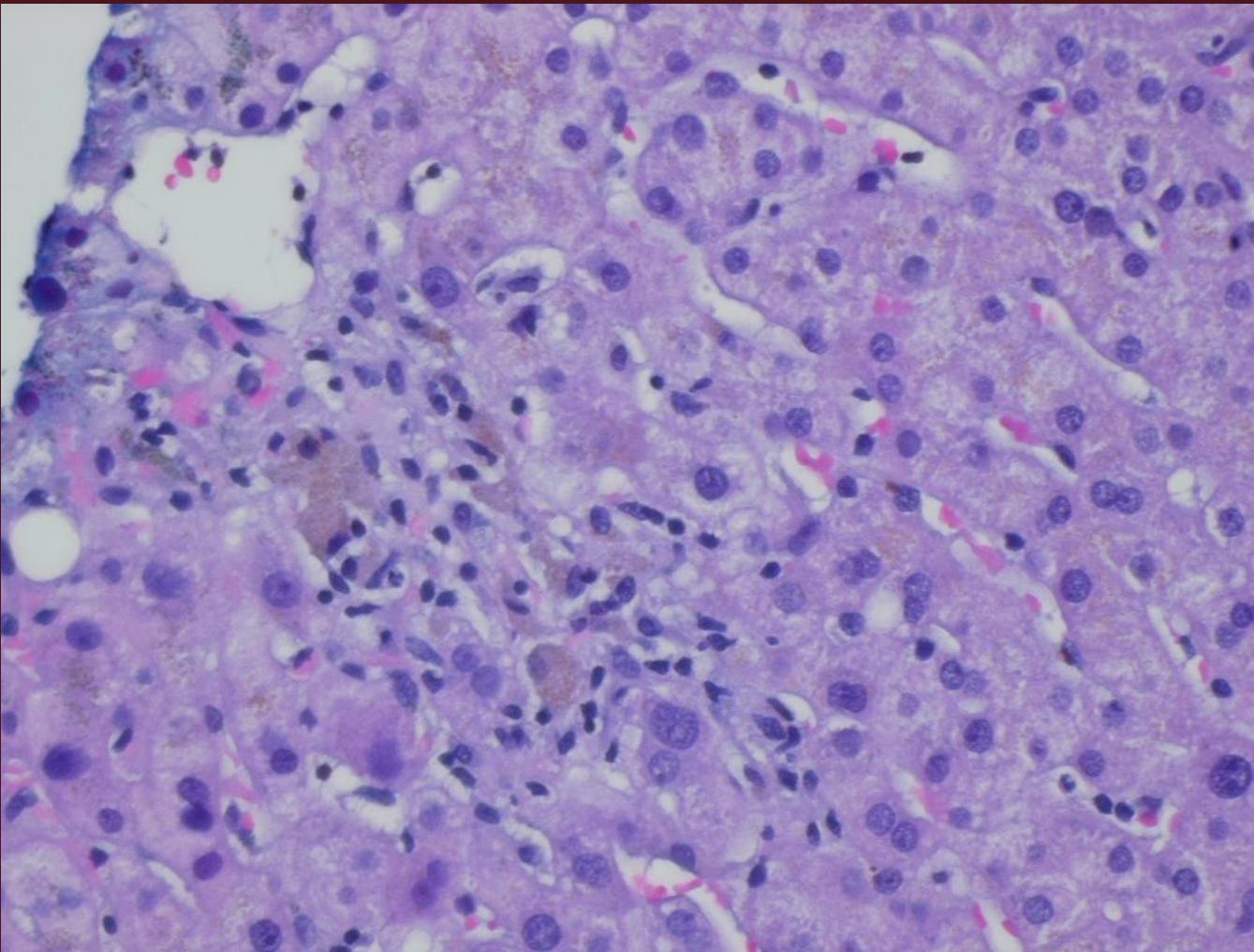
USPECIFIK REAKTIV HEPATITIS

- 1) Portalrum: Kun nogle få PR er involveret (modsat PRC eller PSC), variabelt kronisk inflammatorisk infiltrat, mest lymfocytter og få eosinofile/plasmaceller, ingen neutrofili (LDO) eller granulomer (PBC), ceroid-holdige makrofager (tidligere nekro-inflammatorisk aktivitet)
- 2) Galdeveje: Normale
- 3) Interfasen: Normal
- 4) Parenkym: Små og lidt større ansamlinger af lymfocytter (lytiske nekroser) og makrofager (mikro-granulomer). Ceroid-holdige makrofager/kufferceller
- 5) Ingen fibrose

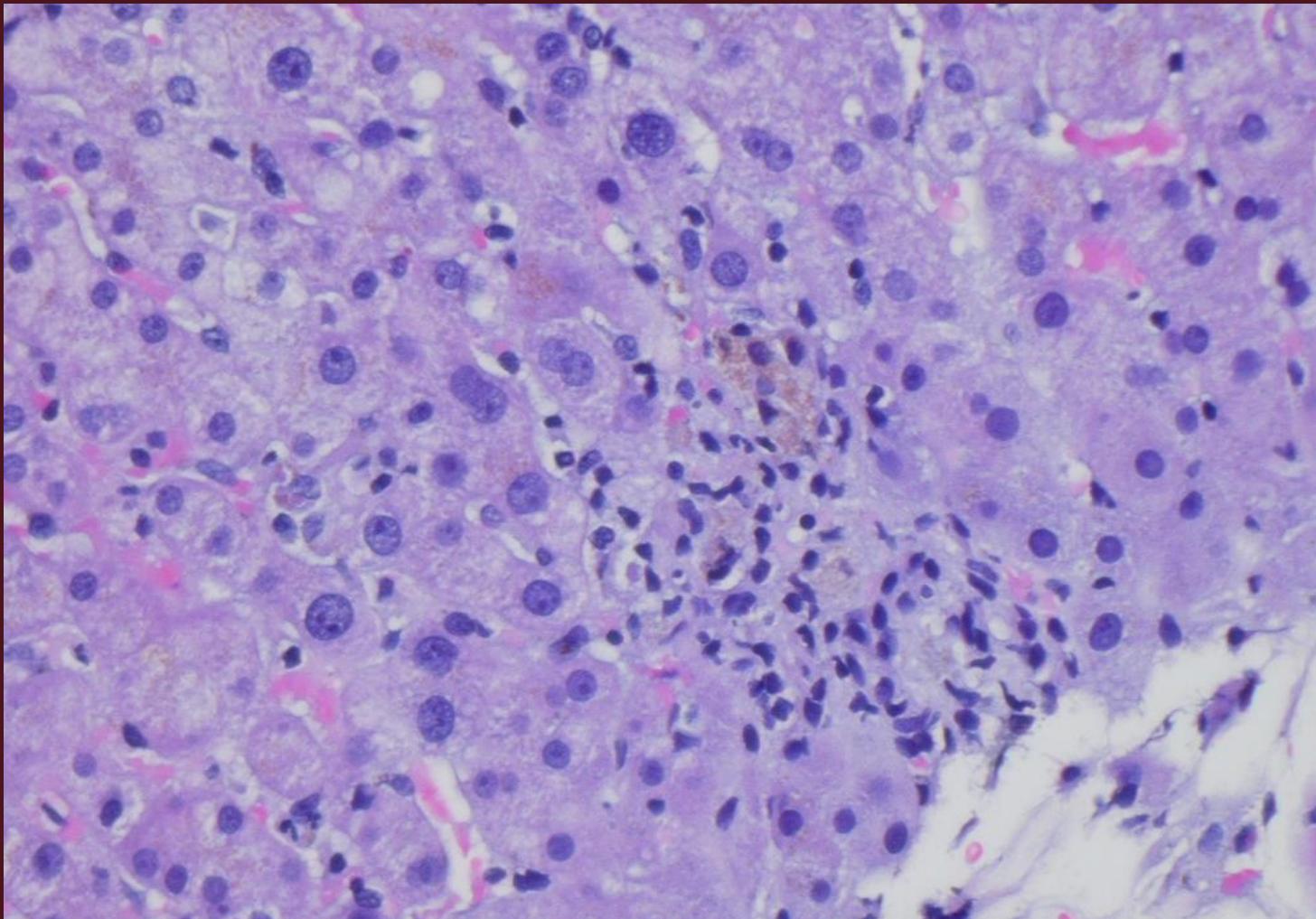
USPECIFIK REAKTIV HEPATITIS



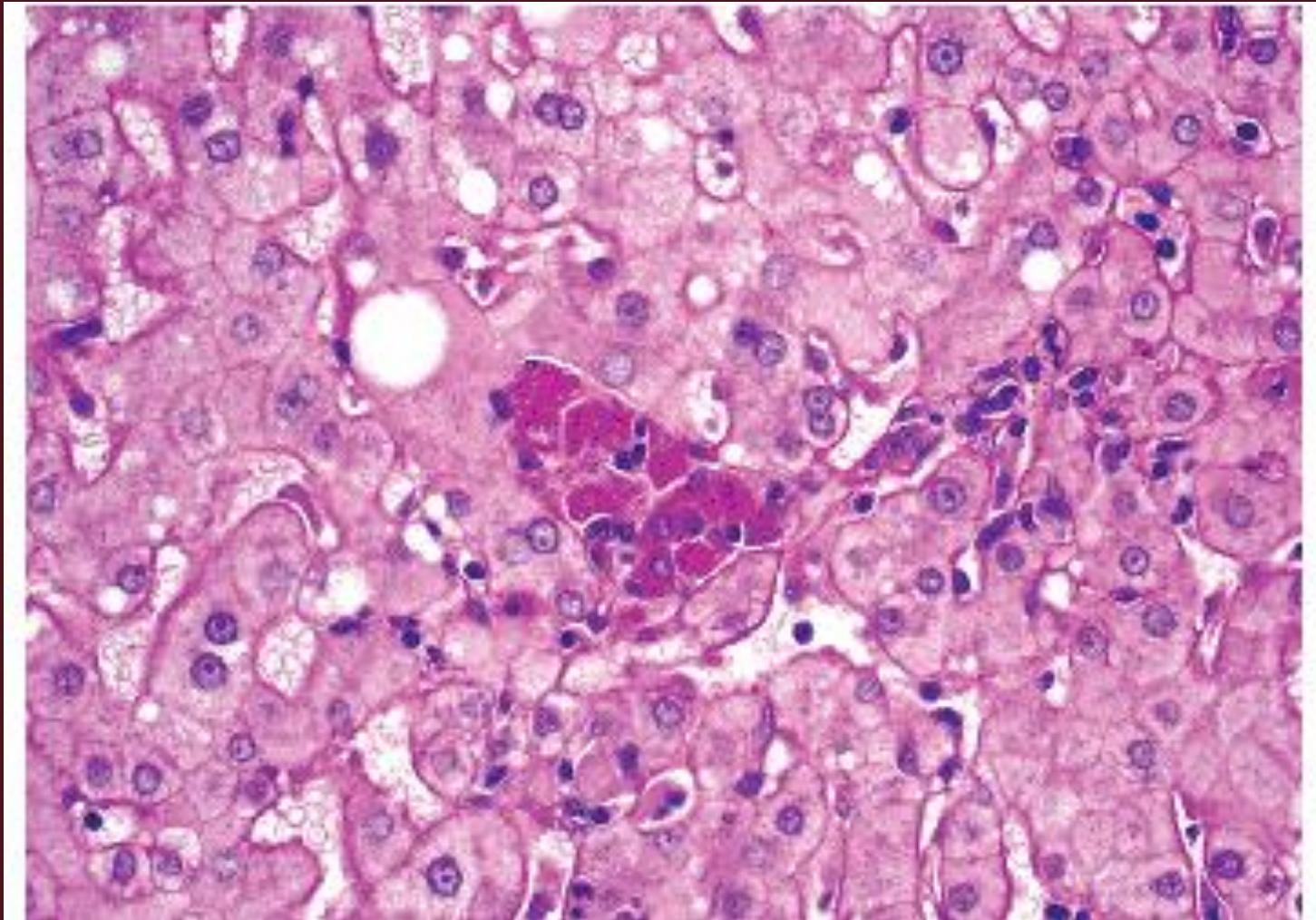
USPECIFIK REAKTIV HEPATITIS



USPECIFIK REAKTIV HEPATITIS



USPECIFIK REAKTIV HEPATITIS



USPECIFIK REAKTIV HEPATITIS

Marginal, men
VEDVARENDE
forhøjet ASAT/ALAT:
• Derfor ofte klinisk
indikation for biopsi!!!

Ætiologi: Overstået
akut hepatitis
(resolution). Kan ses i
op til 1 år efter anfald
(se ASAT/

”sløv”
HBV/HCV/med/toxiske
(kan blive kronisk)

Febrillia, især ved
abdominal fokus

Intrahepatisk tumor i
nærheden

AKUT HEPATITIS

- 1) Portalrum: De fleste PR er infiltreret med dominans af lymfocytter og plasmaceller. Inflammationen kan være fokal eller diffus
- 2) Galdeveje: Mild til svær galdevejs-påvirkning ses ofte (irregulær epithel/vacuolisering/inflammation), ductulære reaktion (proliferation og/eller metaplasie)
- 3) Interfasen: Stor variation fra normal til svær piecemealnekrose aktivitet

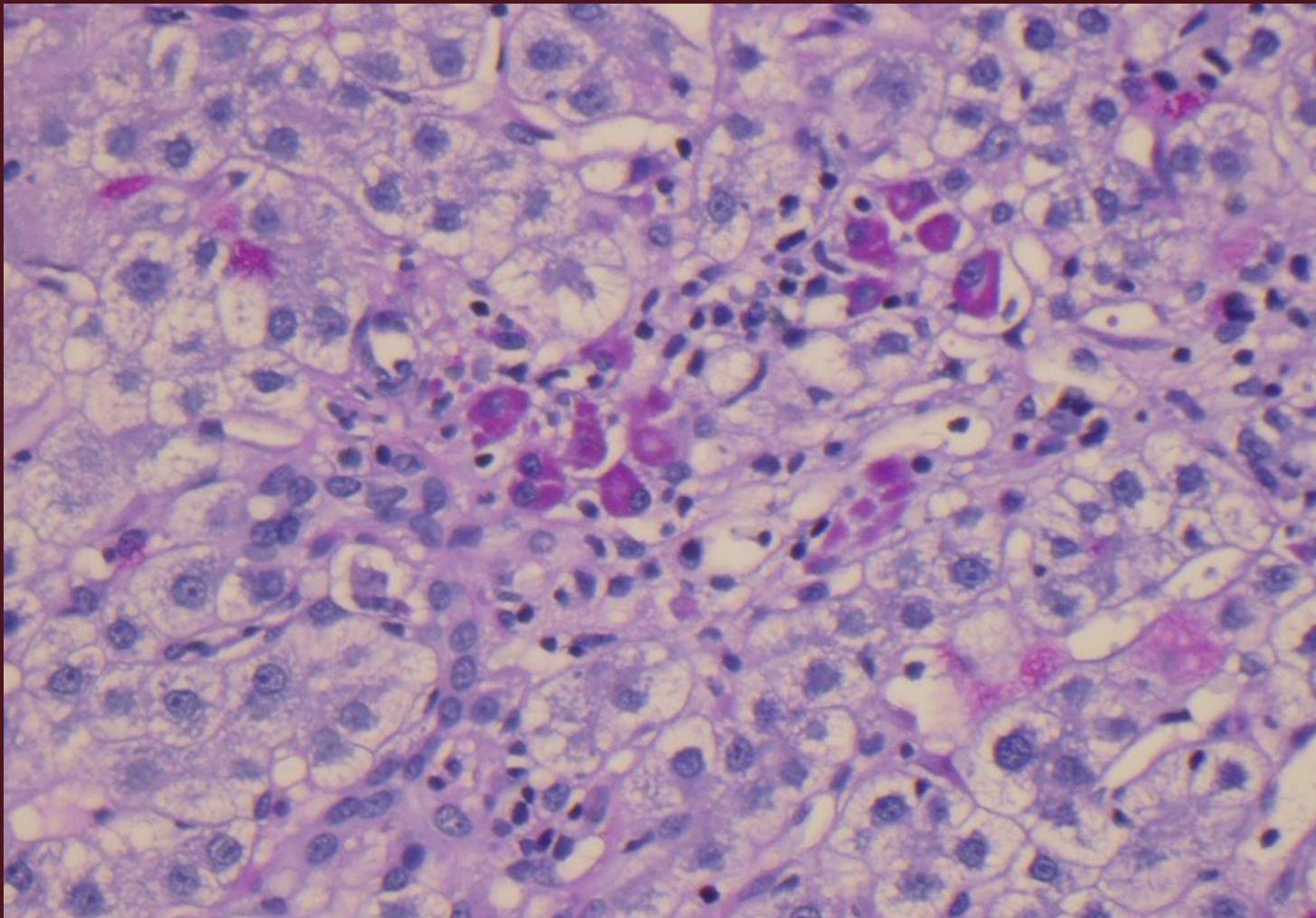
AKUT HEPATITIS

- 4) Parenkym:
 - ballooning og/eller levercellenekroser
 - nekrosegradering (fokale, zone 3, bronekroser (konfluerende))
 - +/- rosetter
 - +/- ceroid-holdige makrofager
 - +/- fokal apoptosis (Councilman bodies = acidofile legemer)
 - +/- lobulær inflammation
 - +/- irregulære levercelle bjælker
 - +/- kolesterolstase

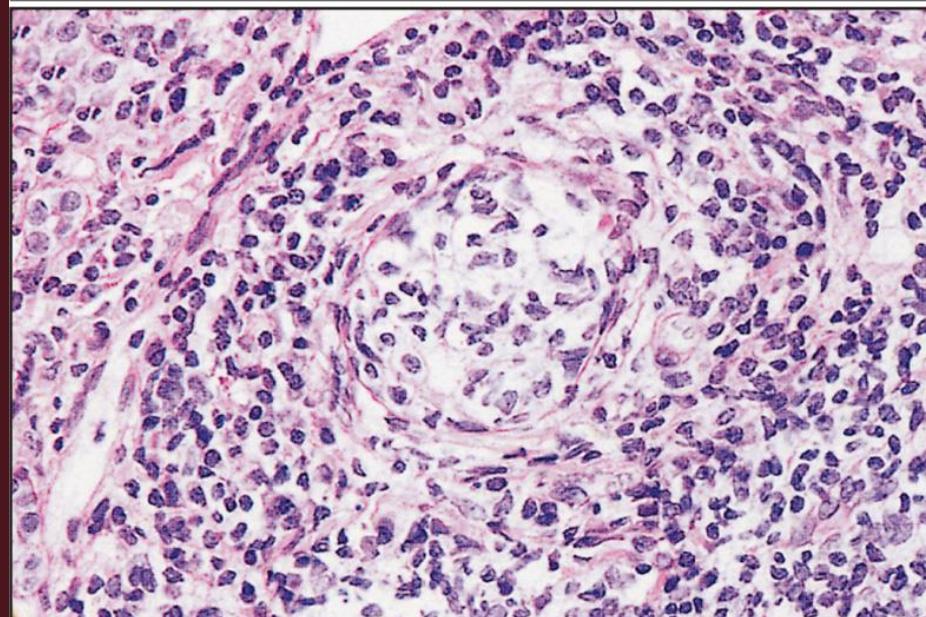
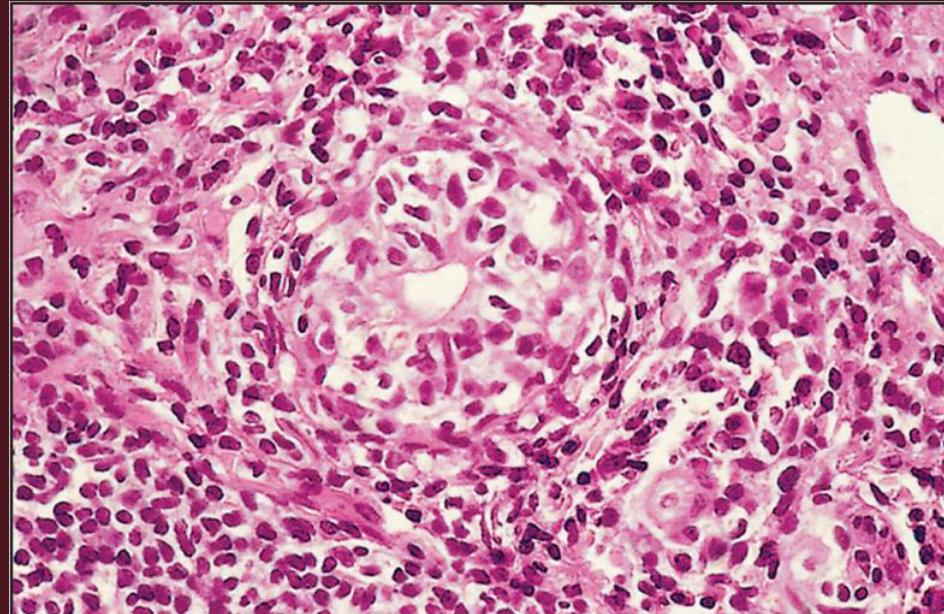
AKUT HEPATITIS

- 5) Ingen fibrose

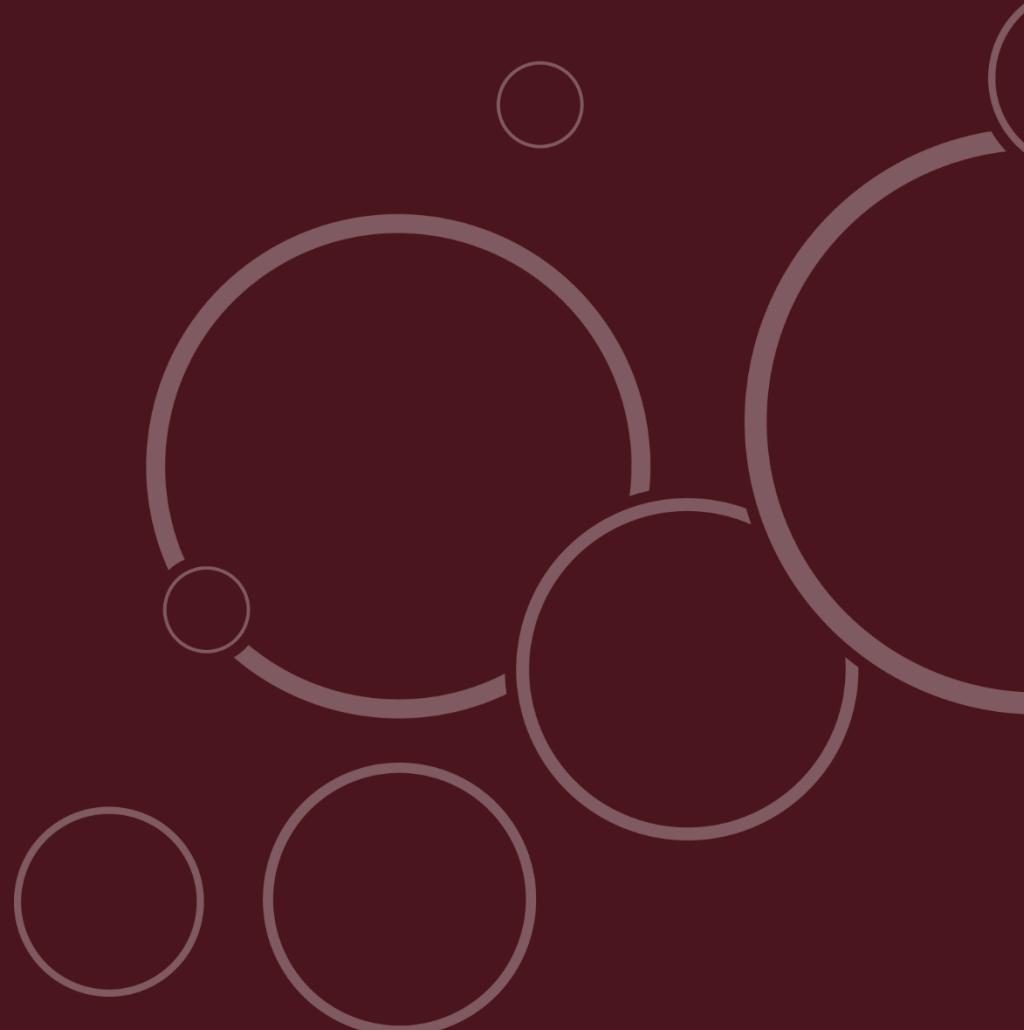
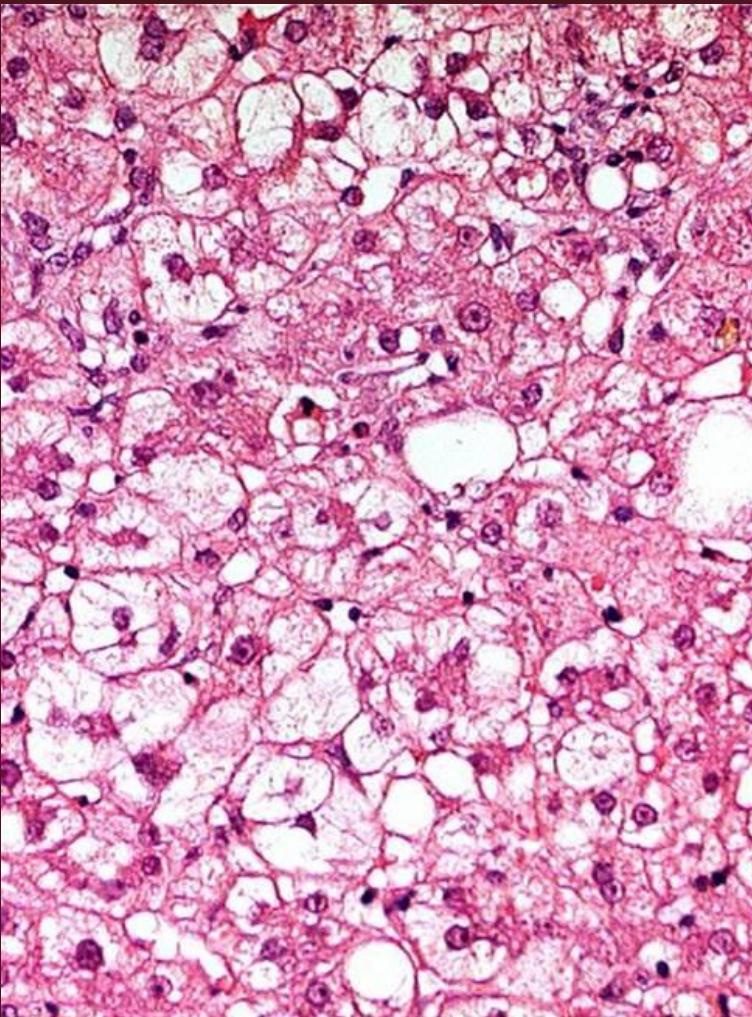
AKUT HEPATITIS



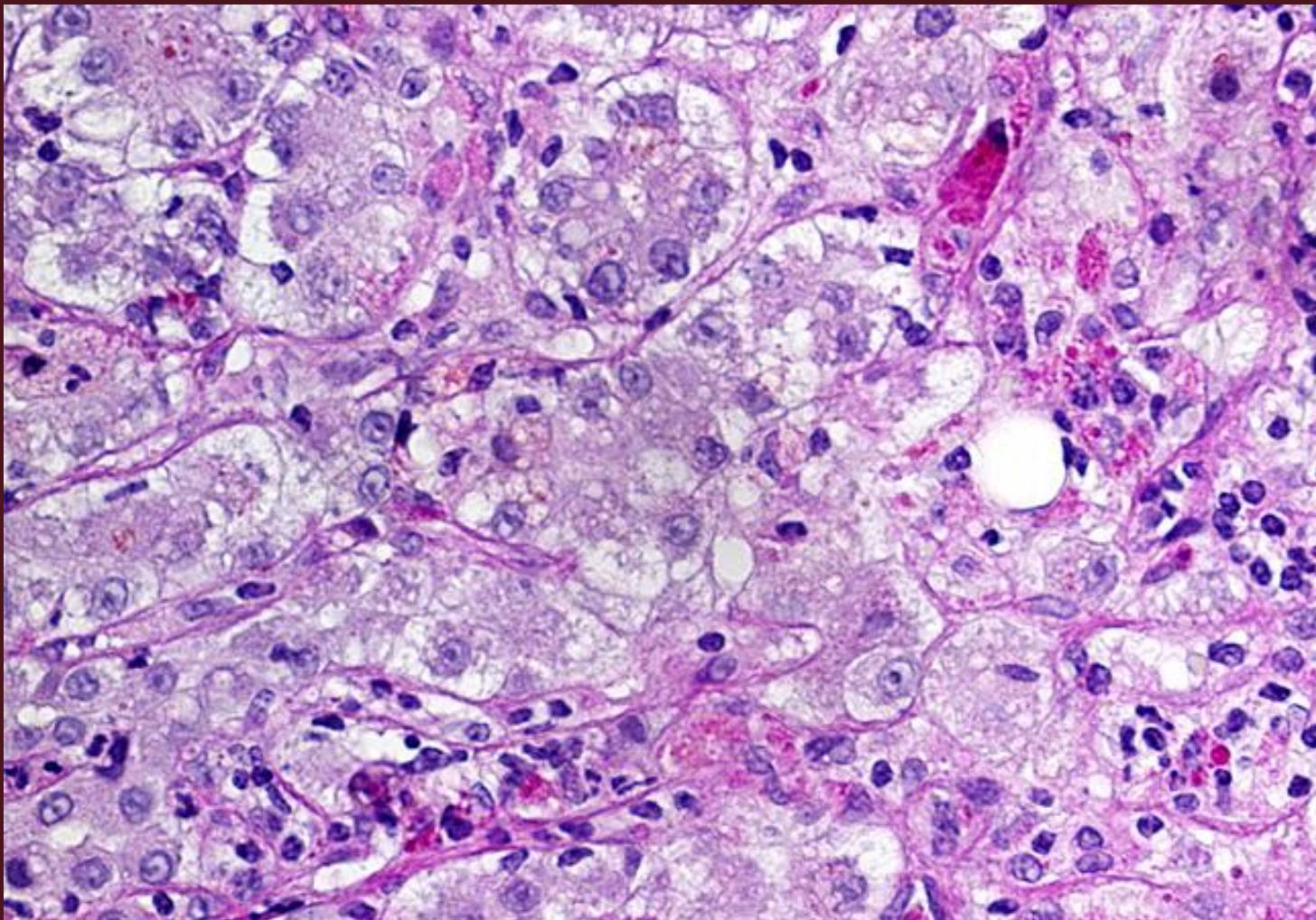
AKUT HEPATITIS



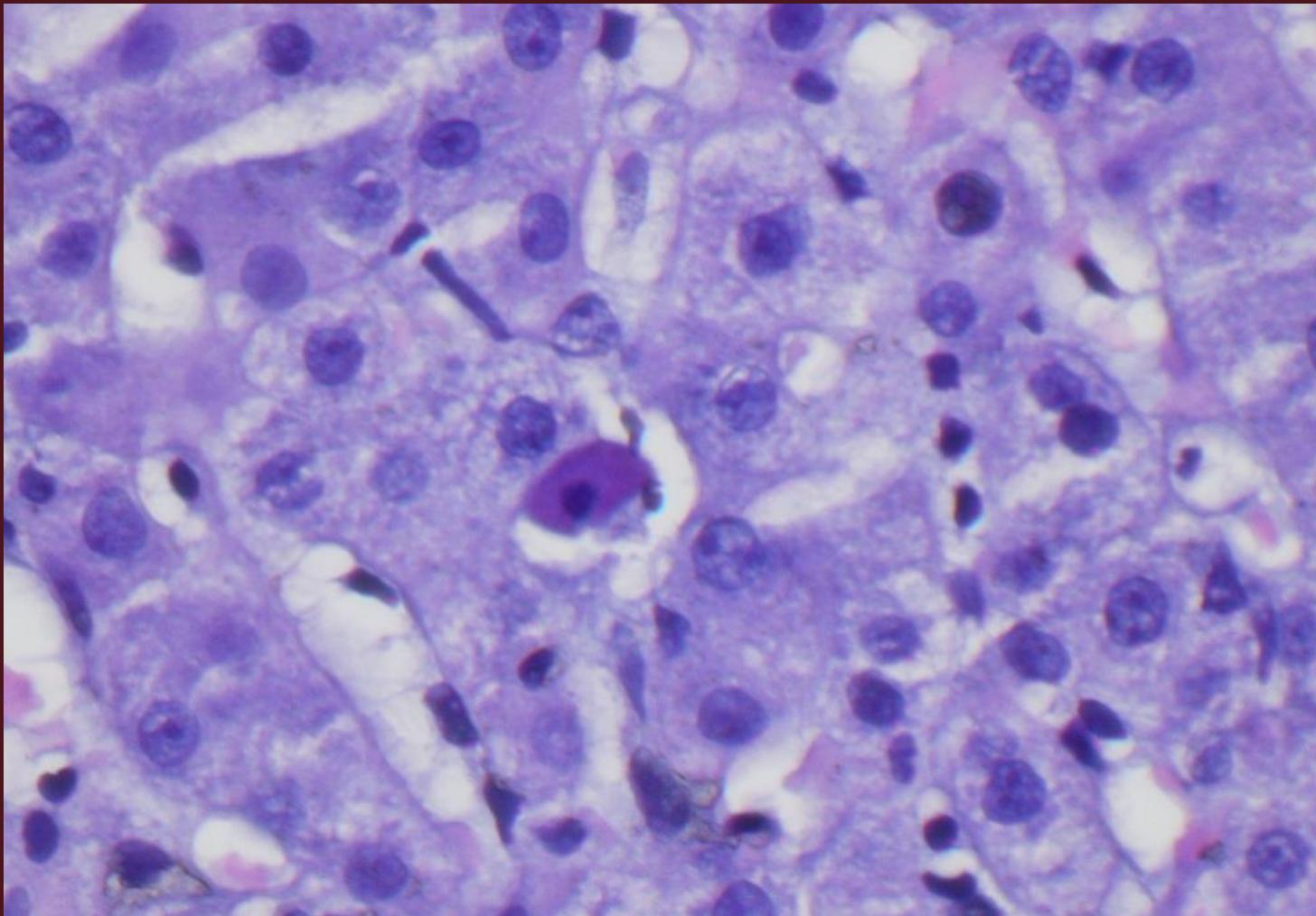
AKUT HEPATITIS



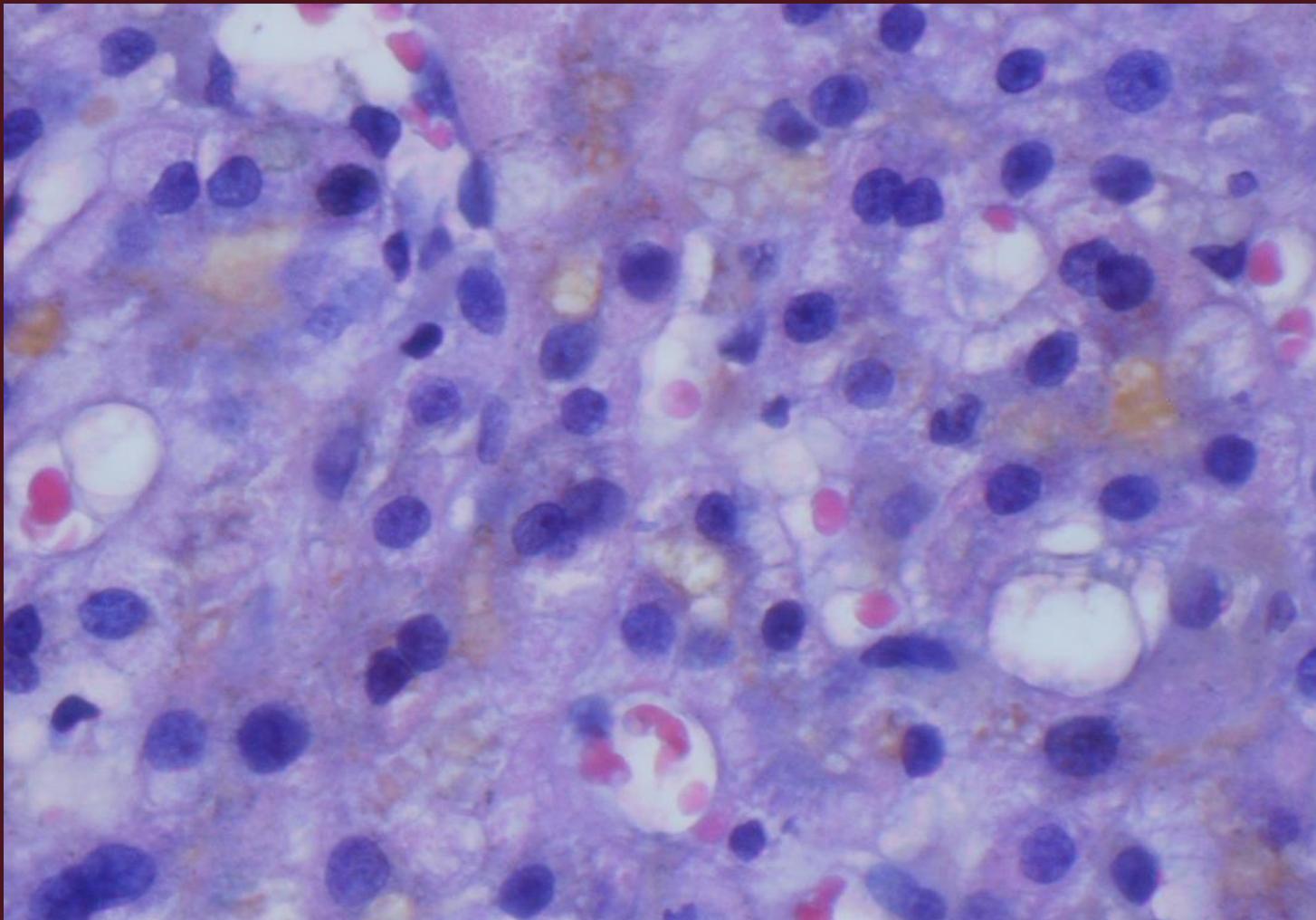
AKUT HEPATITIS



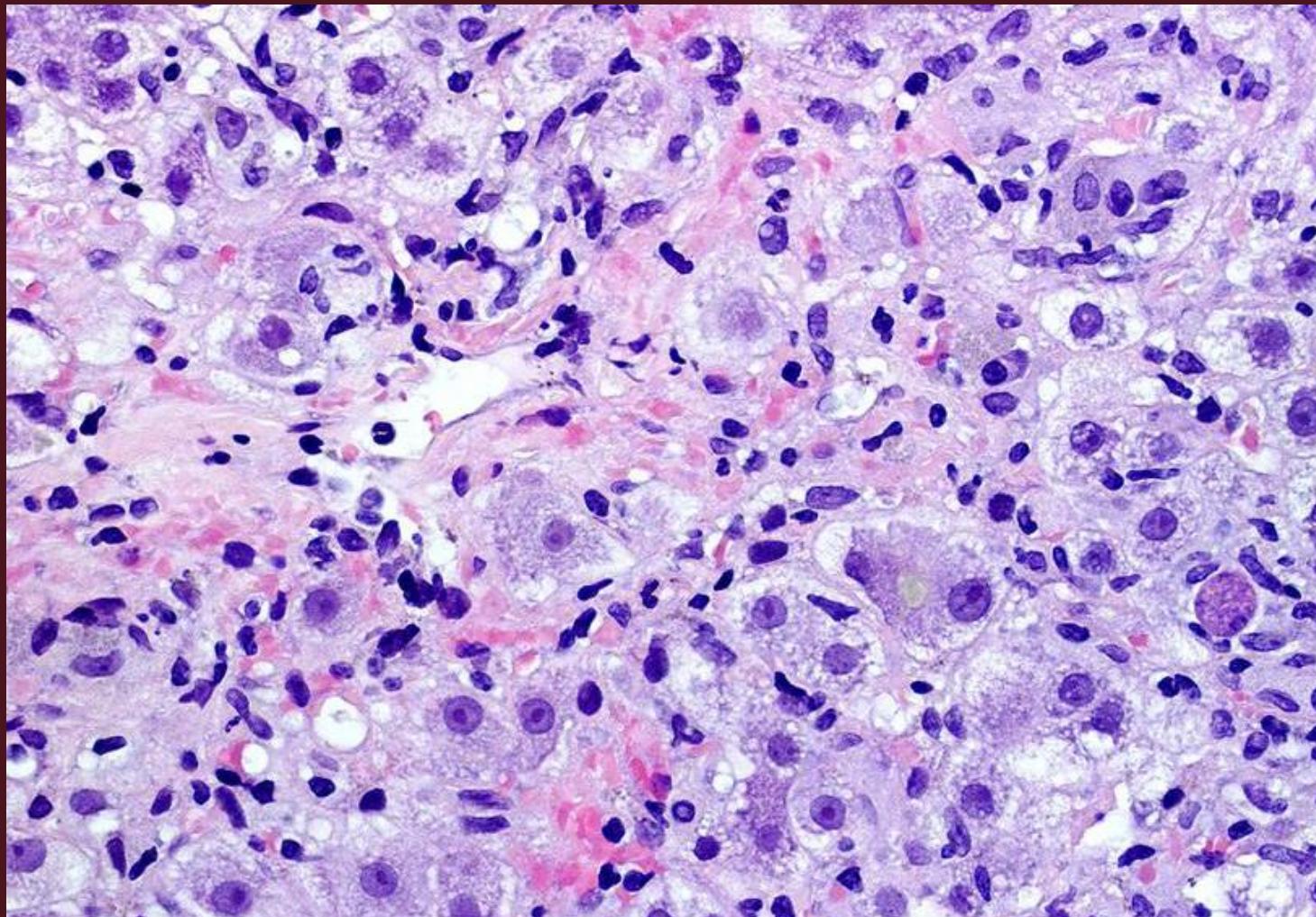
AKUT HEPATITIS



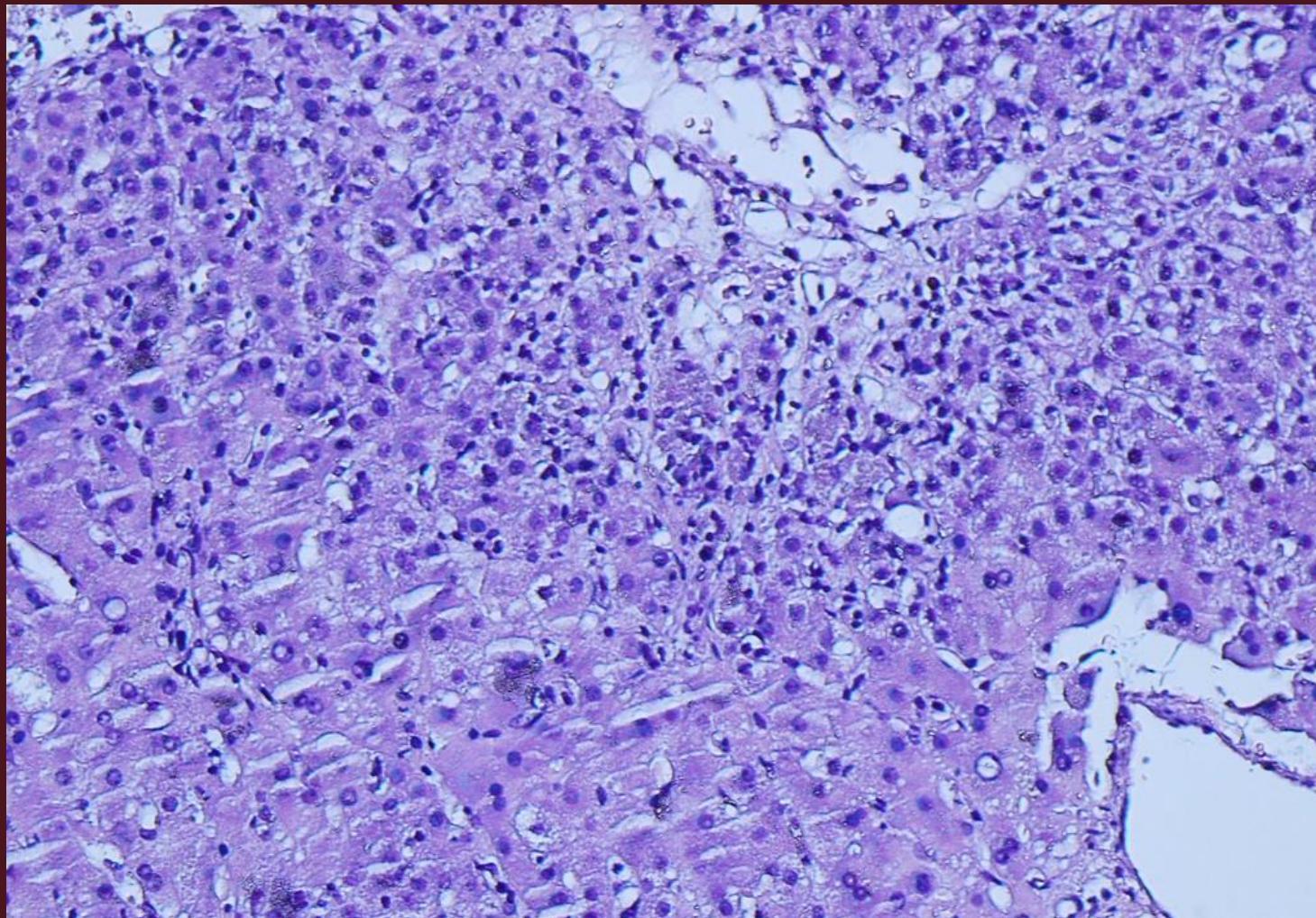
AKUT HEPATITIS



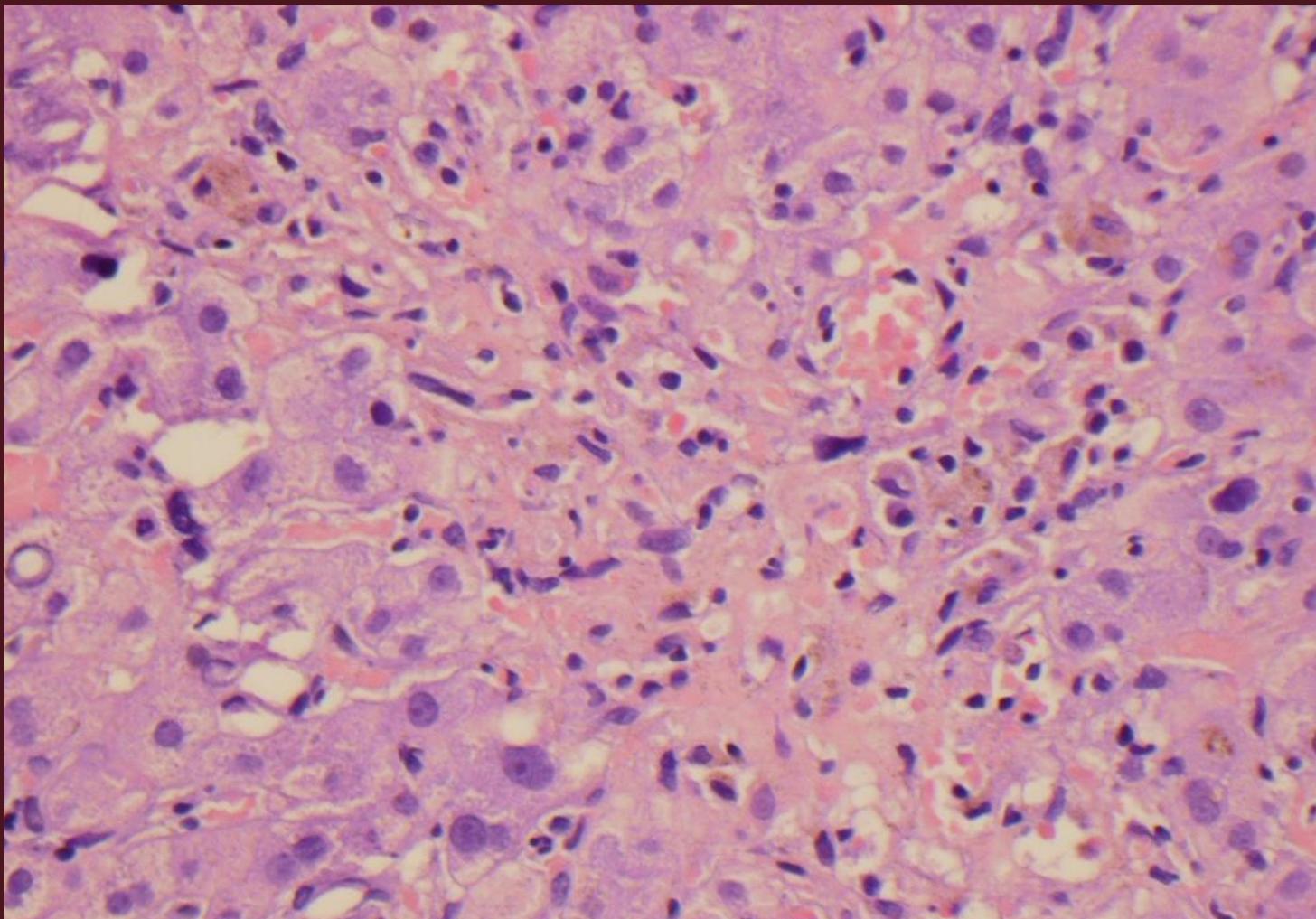
AKUT HEPATITIS



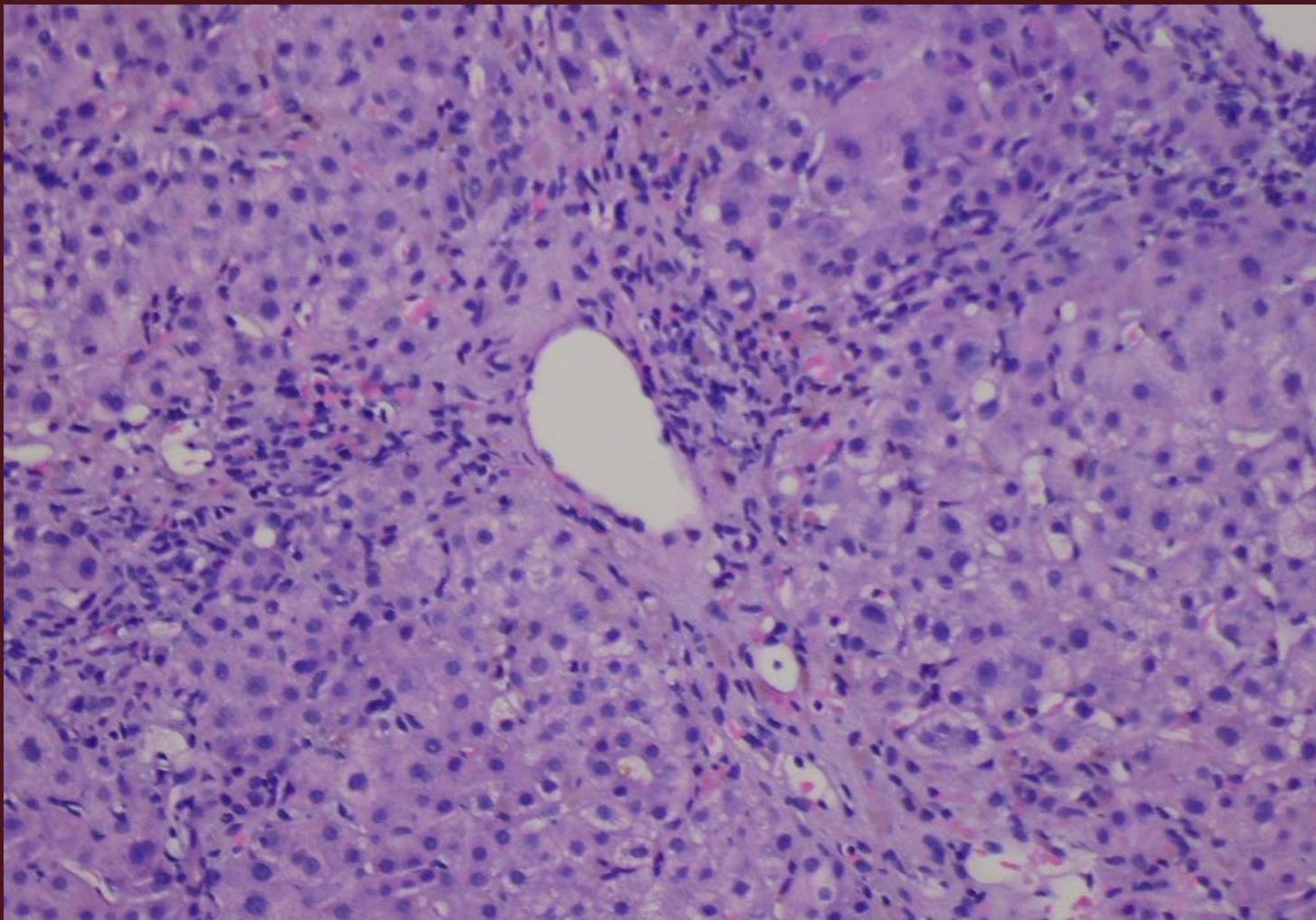
AKUT HEPATITIS



AKUT HEPATITIS



AKUT HEPATITIS



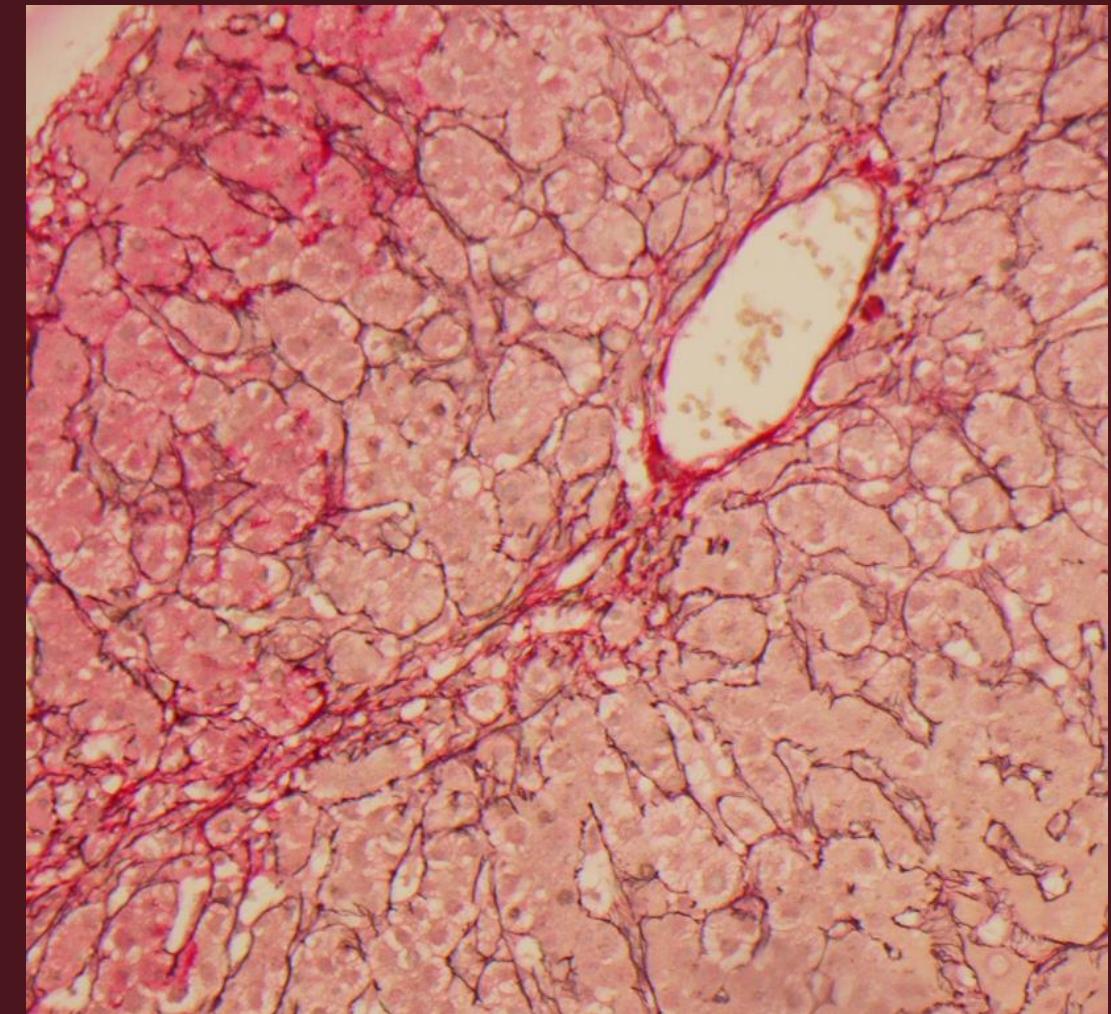
AKUT HEPATITIS

Parenkym: "Nekrose gradering"

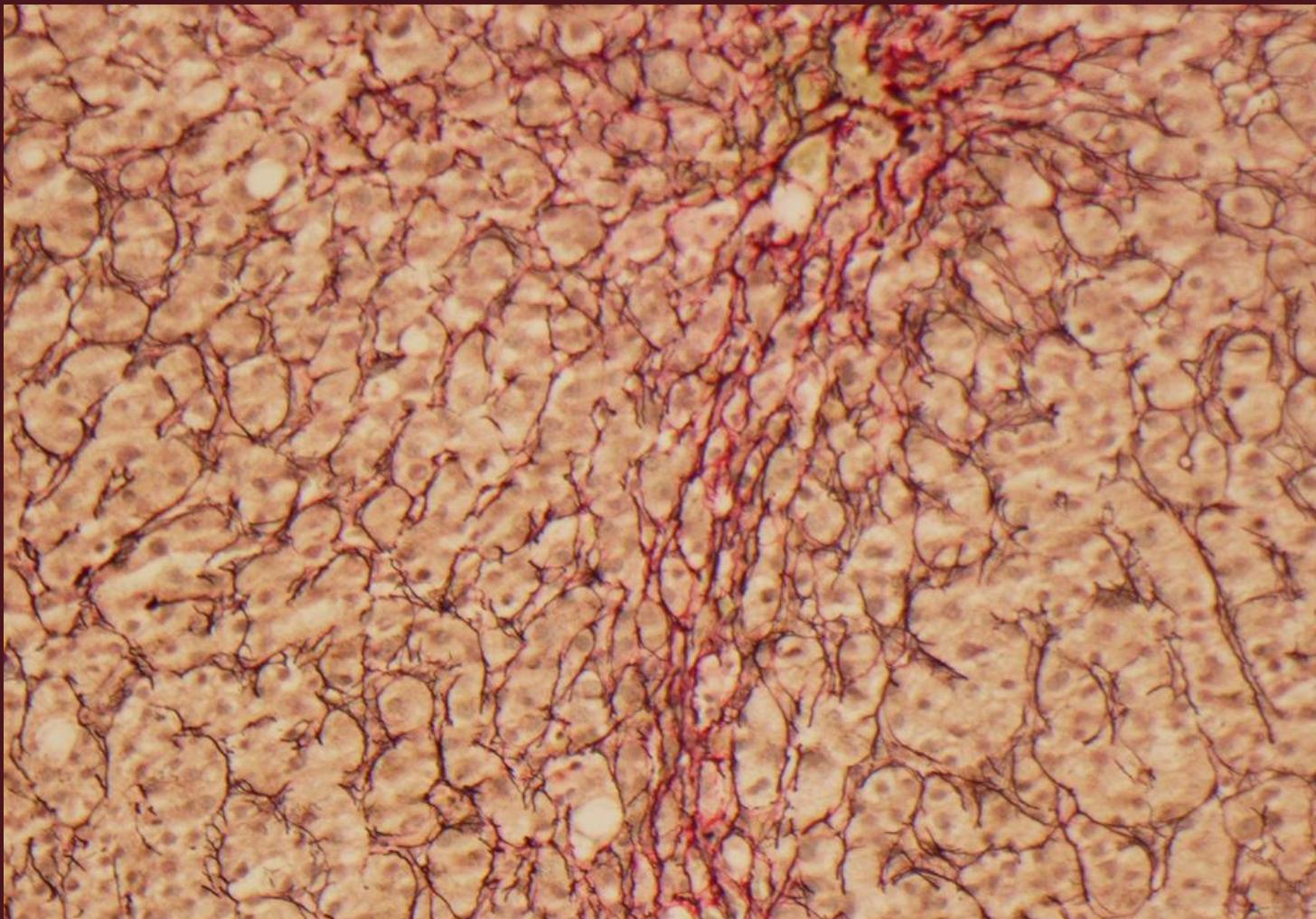
- Fokal nekrose (spotty nekrosis): mikro "hul" i levercellepladen med lymfocytter.
- Konfluerende nekrose omkring central vene: zone 3 nekrose
- Konfluerende bro-nekrose: CV-PR eller CV-CV. Ikke PR-PR.
- Panlobulær nekrose: hele lobuli

AKUT HEPATITIS

- Kollaps af reticulinnetværk som følge af bronekrose.



AKUT HEPATITIS



AKUT HEPATITIS - HISTOLOGISKE KRITERIER

Akut aktivitet:

- Ballooning
- Lymfo-histiocytær ophobning
- Evt. hepatocyt nekrose (huller med blod/afbrudte bjælker med eosinofil baggrund). Evt. konfluerende nekroser uden inflammation (PCM, kokain, ecstasy)
- Acidofile legemer

AKUT HEPATITIS

Øvrige træk:

- Portalrums inflammation evt. med galdegangsinflammation (kolangitis)
- Ingen periportal fibrose. Evt. retikulinkollaps ved bronekroser

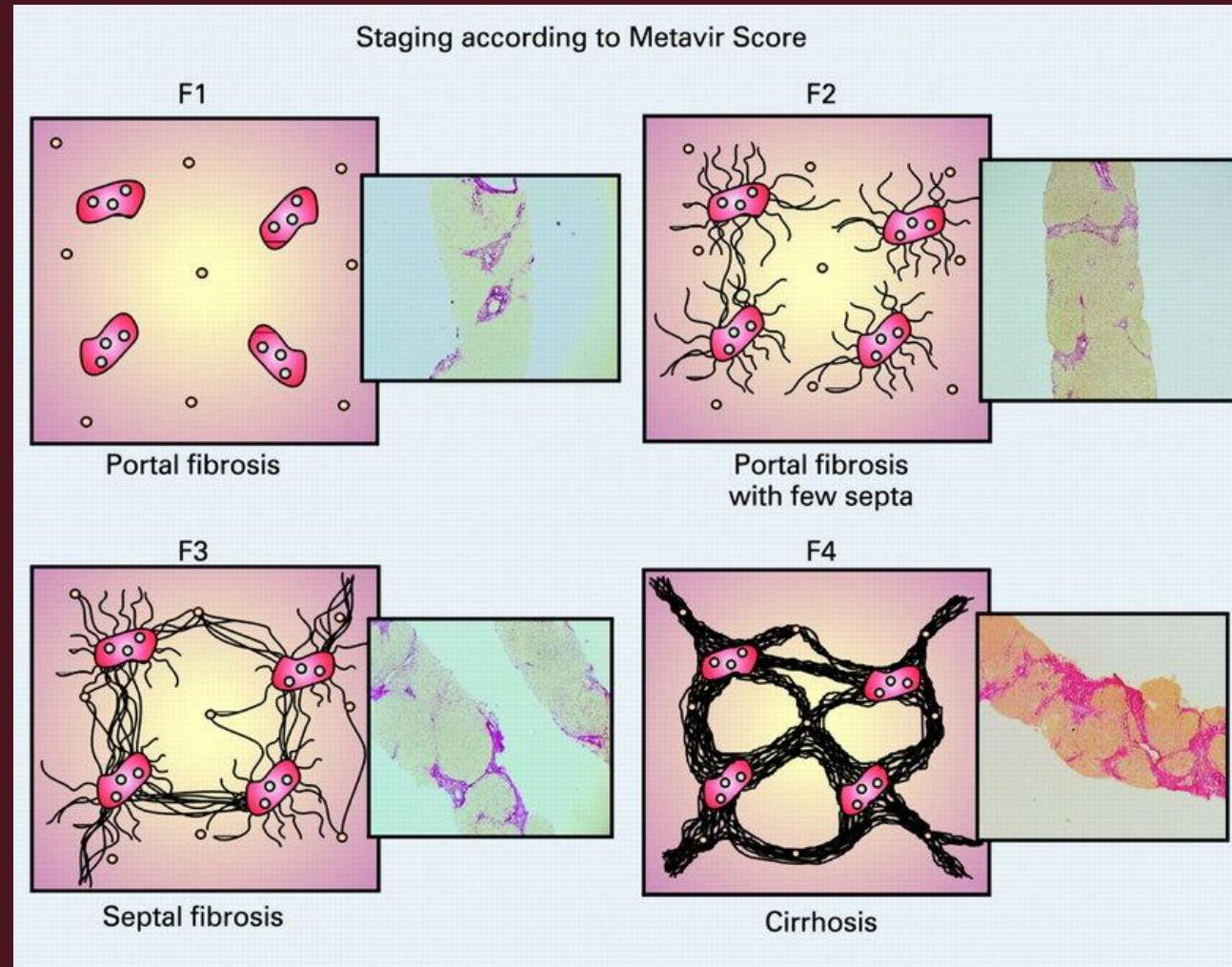
KRONISK HEPATITIS

- Hepatitis af "viral type"
 - Virus
 - Medicin
 - Autoimmun

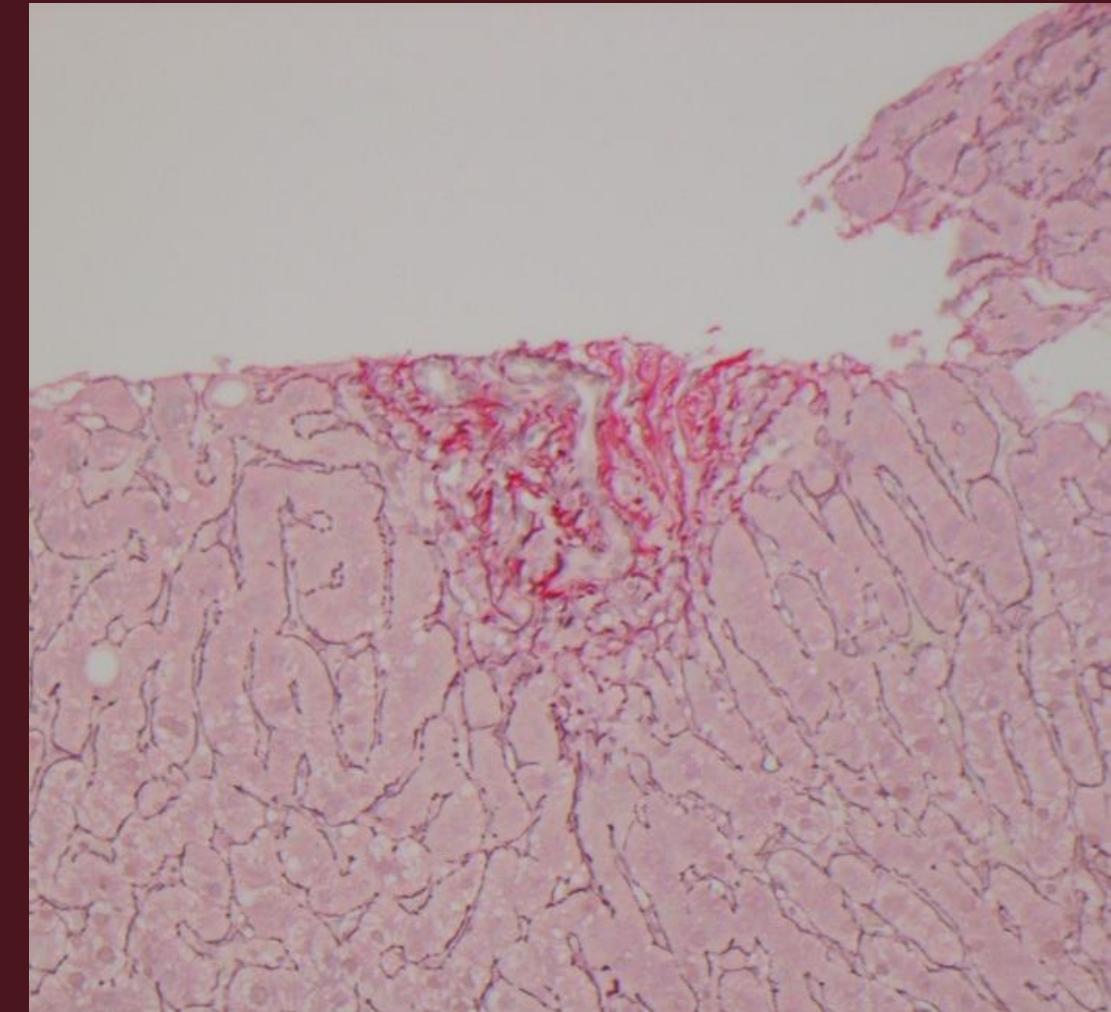
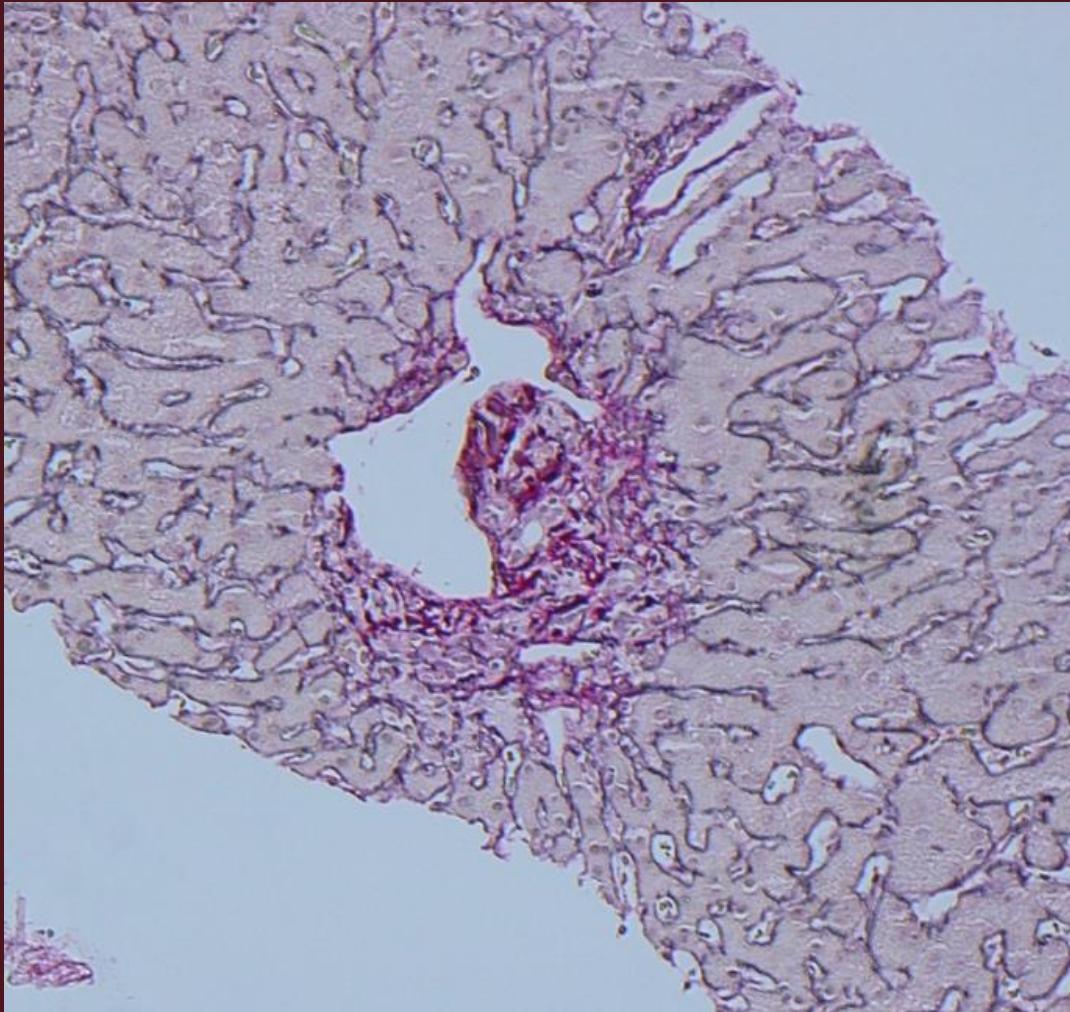
KRONISK HEPATITIS

- Definition:
- Minimum er portalrumsfibrose, uden specifikke tegn på anden leversygdom (især, steatohepatitis, PBC, PSC eller LDO) samt selvfølgelig inflammation.
- Aktivetetsgradering
- Fibrosegradering

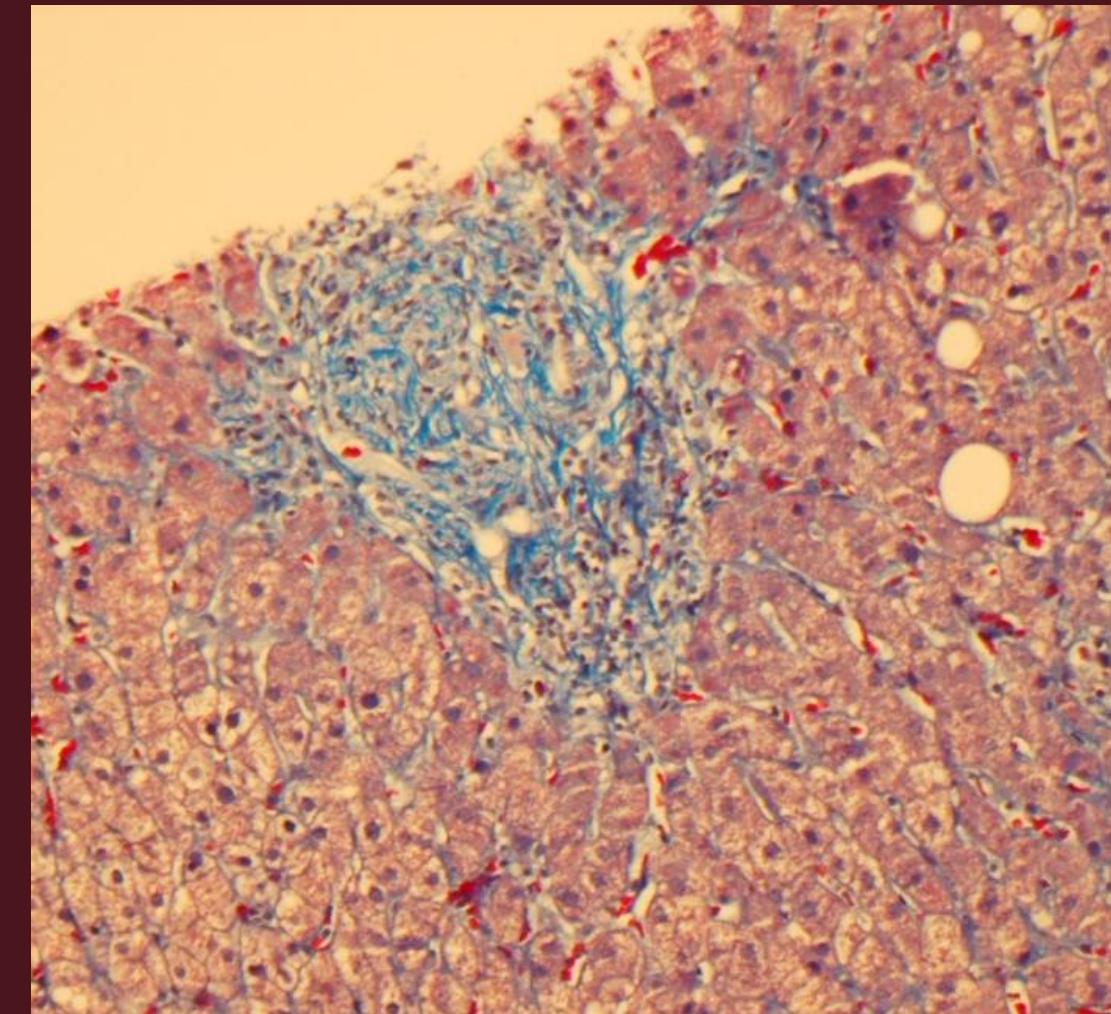
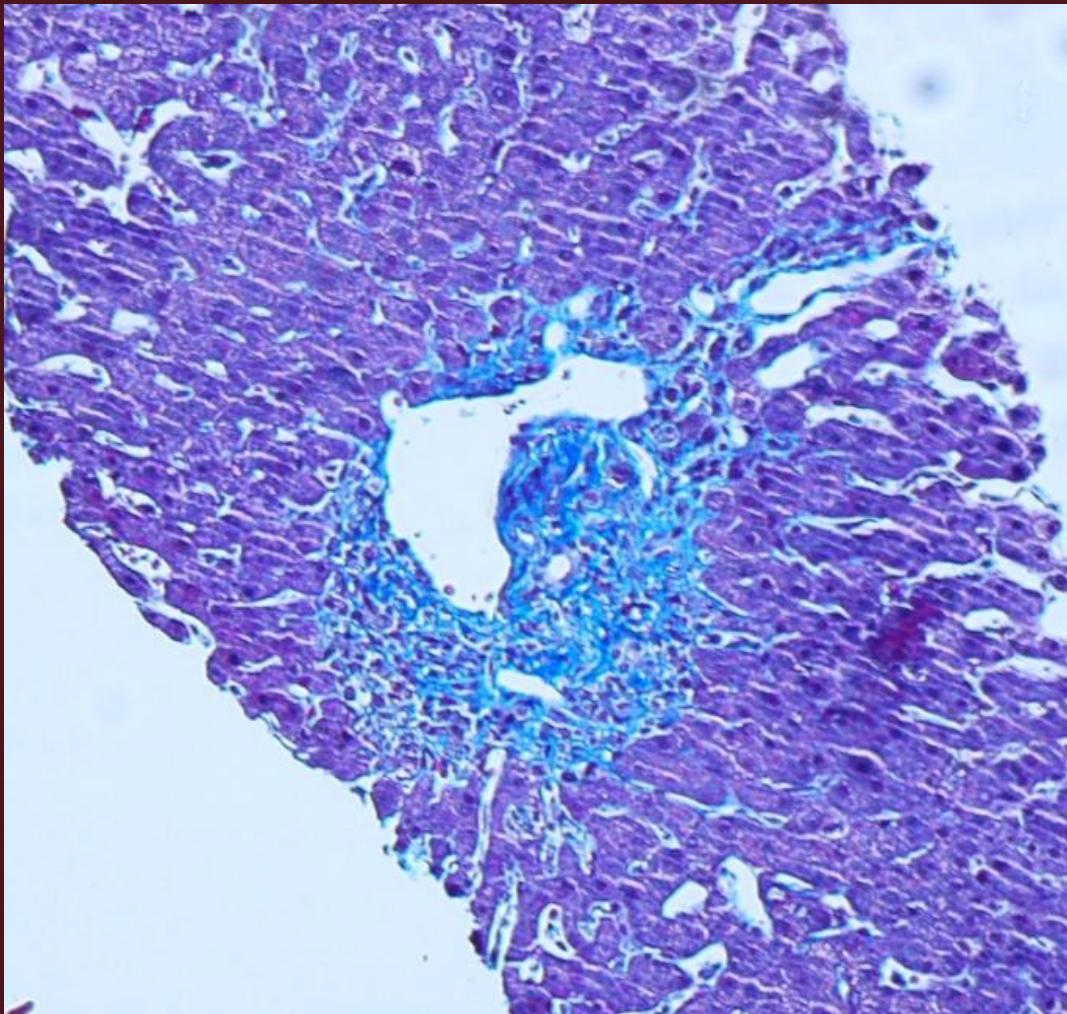
KRONISK HEPATITIS



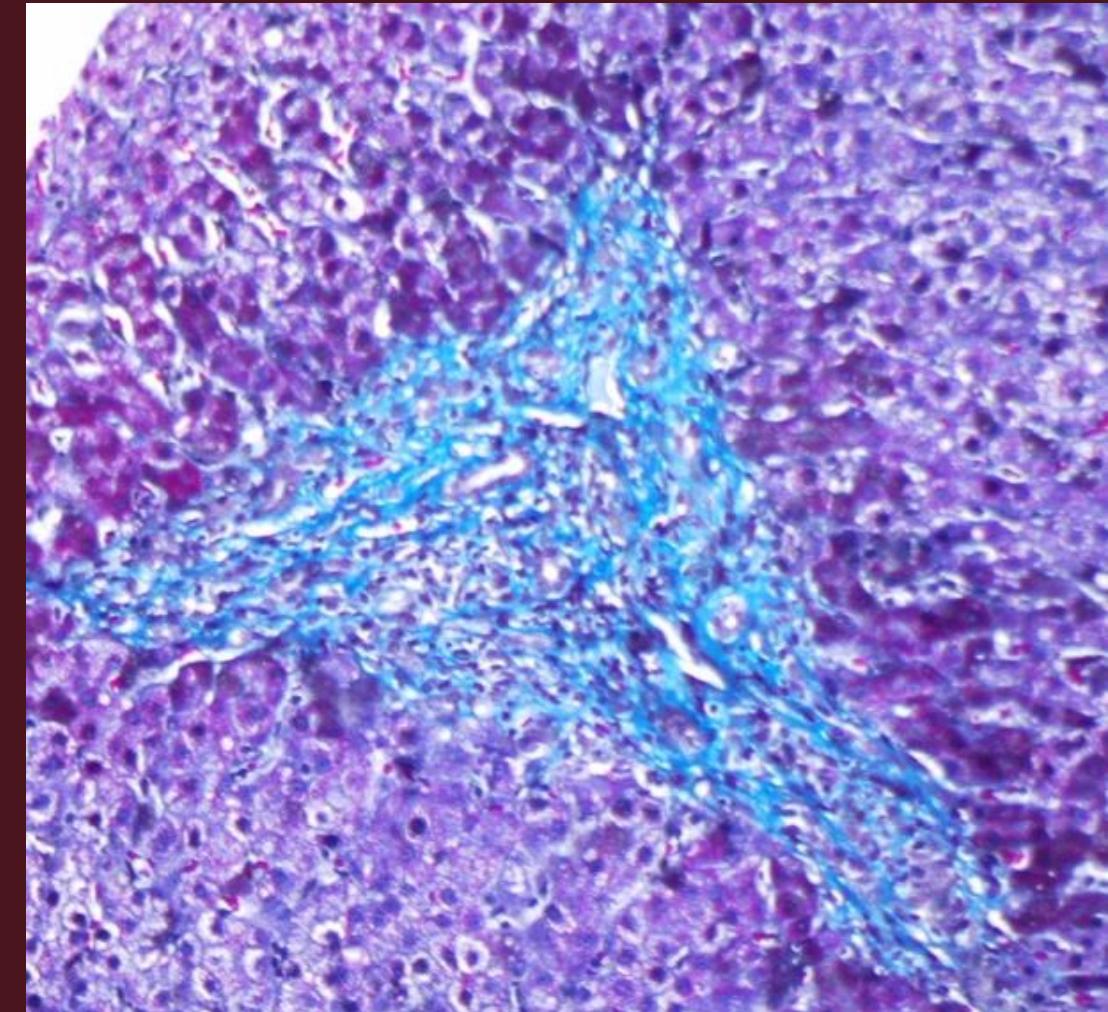
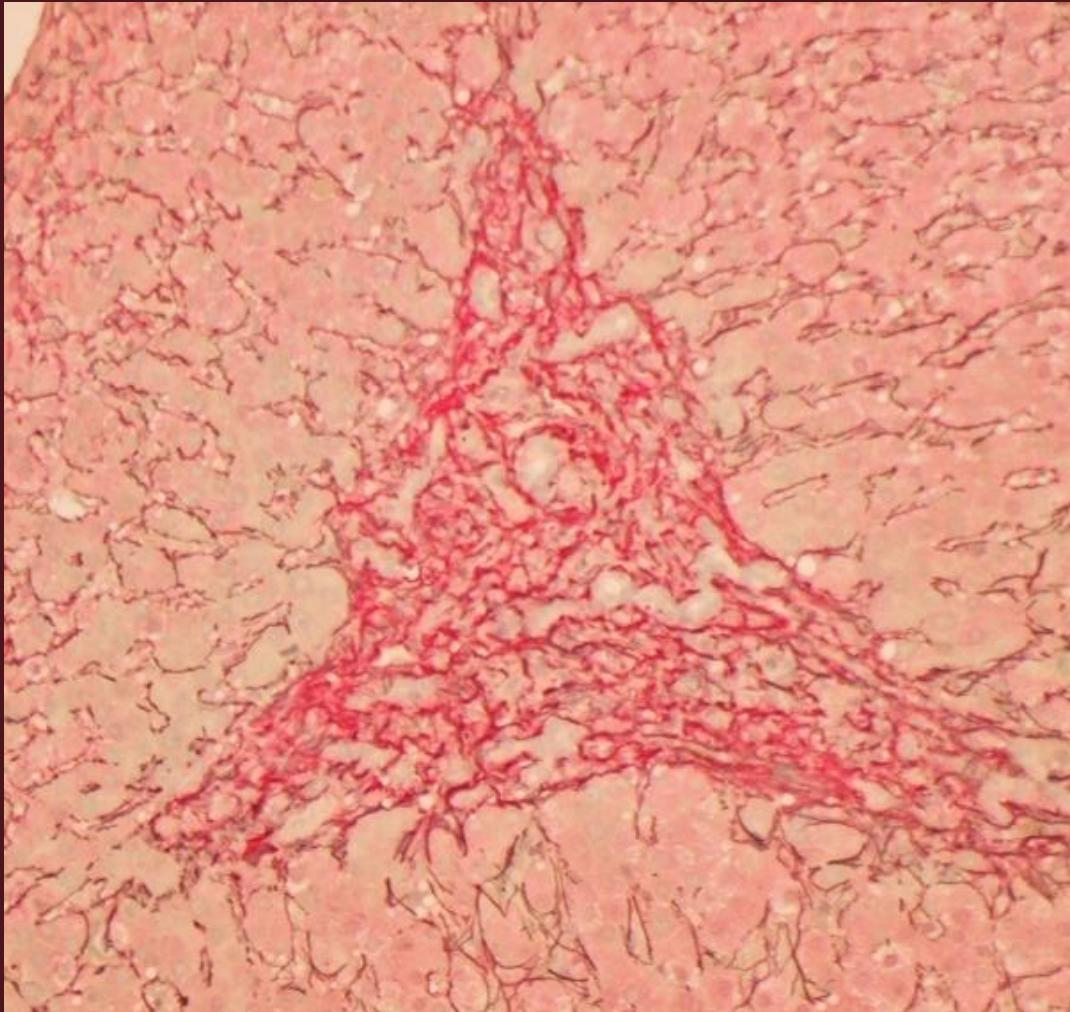
KRONISK HEPATITIS – FIBROSE GRAD 1 (PORTAL/PERIPORTAL FIBROSE)



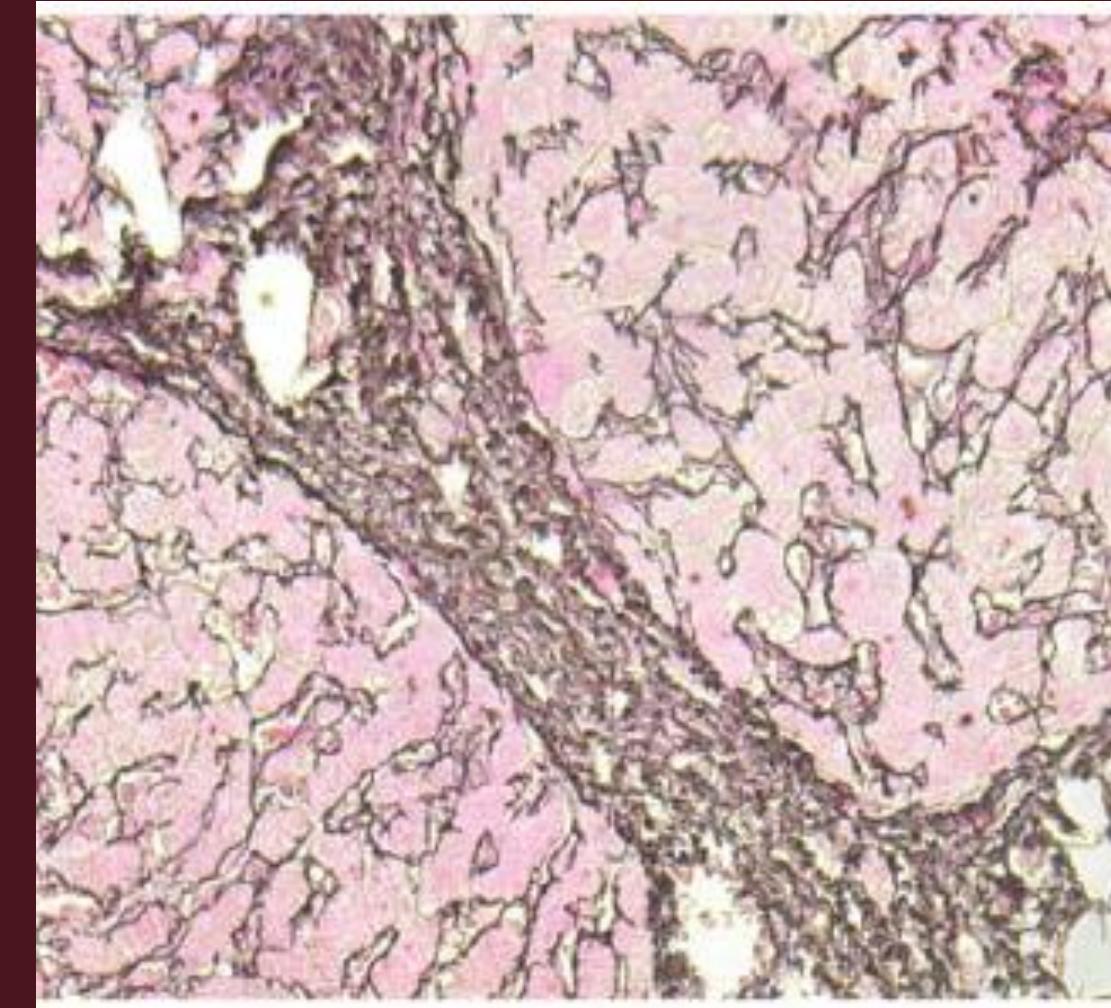
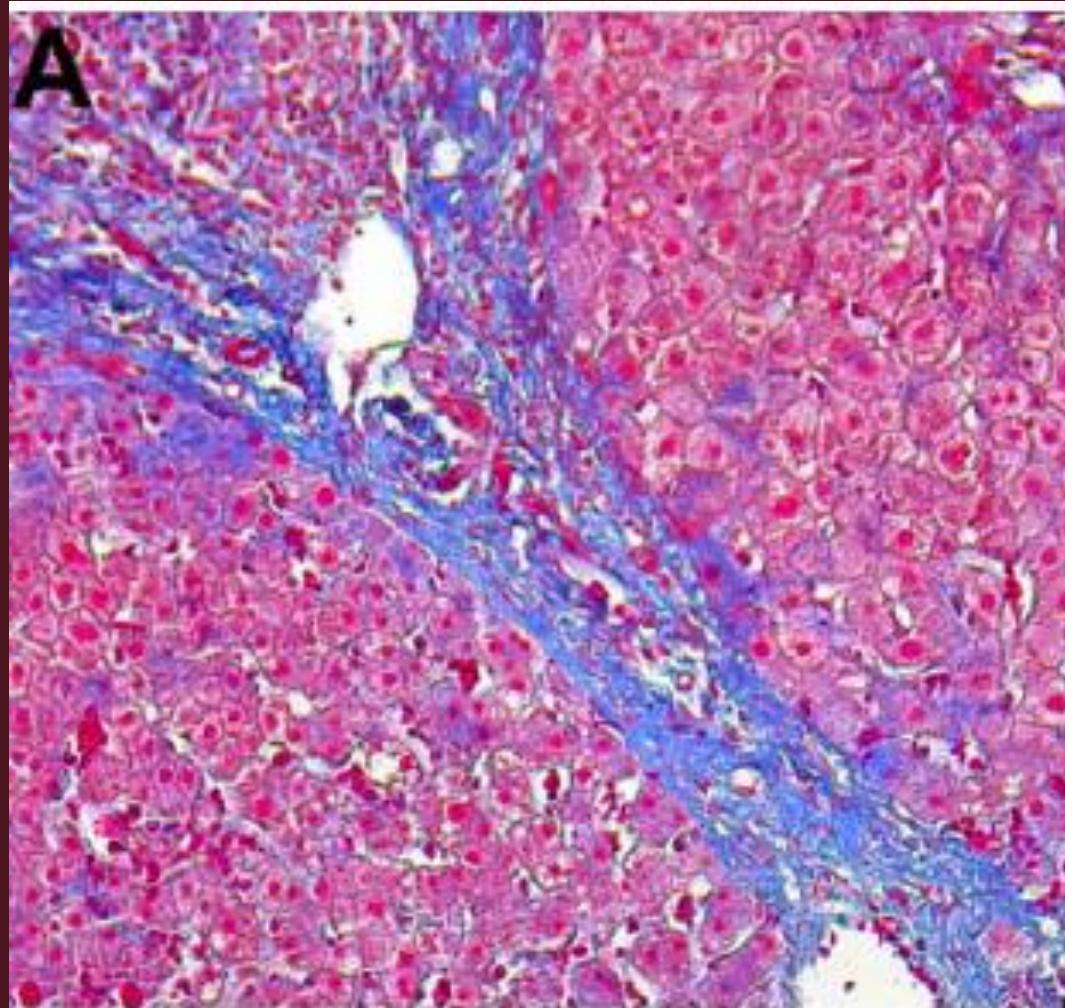
KRONISK HEPATITIS – FIBROSE GRAD 1 (PORTAL/PERIPORTAL FIBROSE)



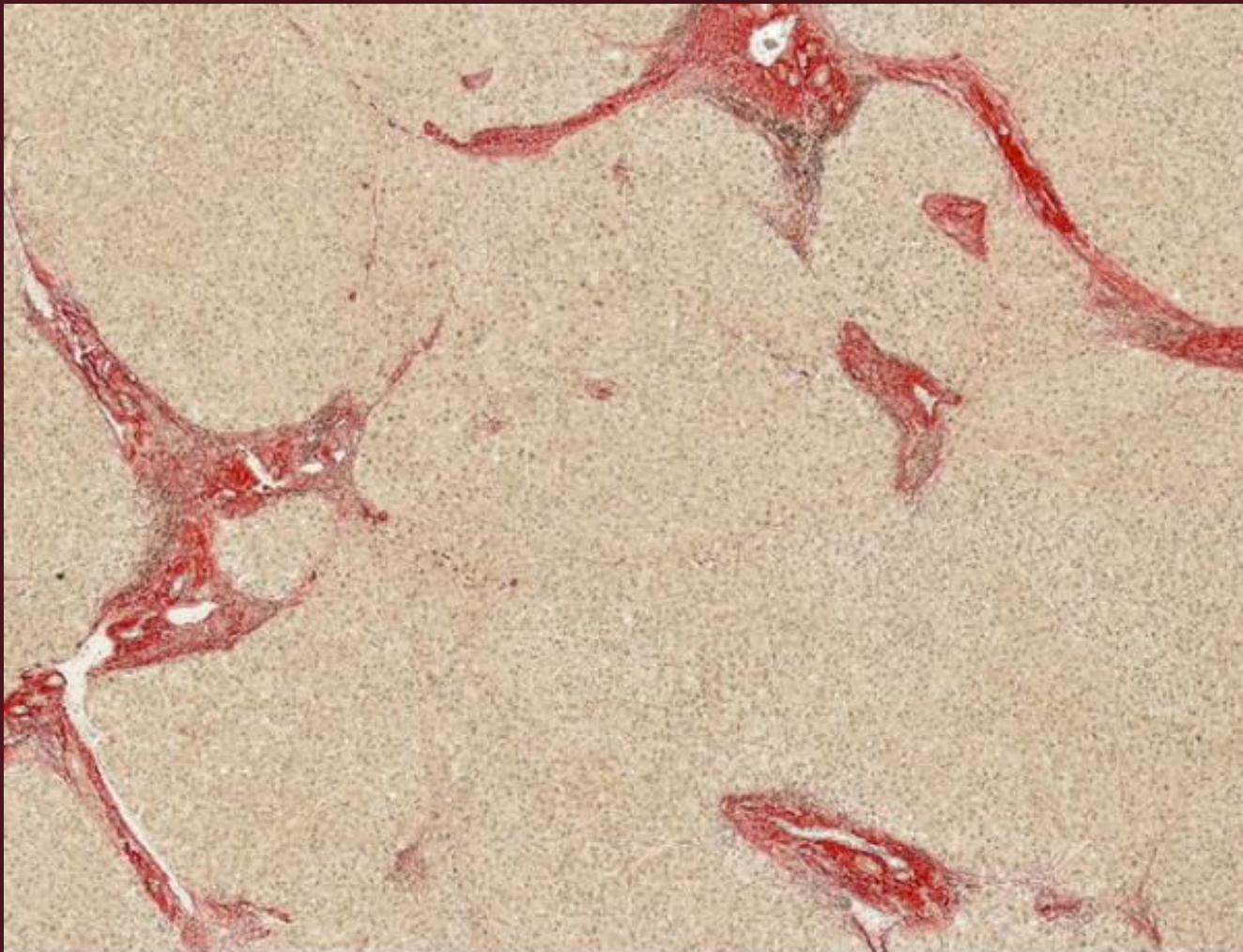
KRONISK HEPATITIS – FIBROSE GRAD 1 (PORTAL/PERIPORTAL FIBROSE)



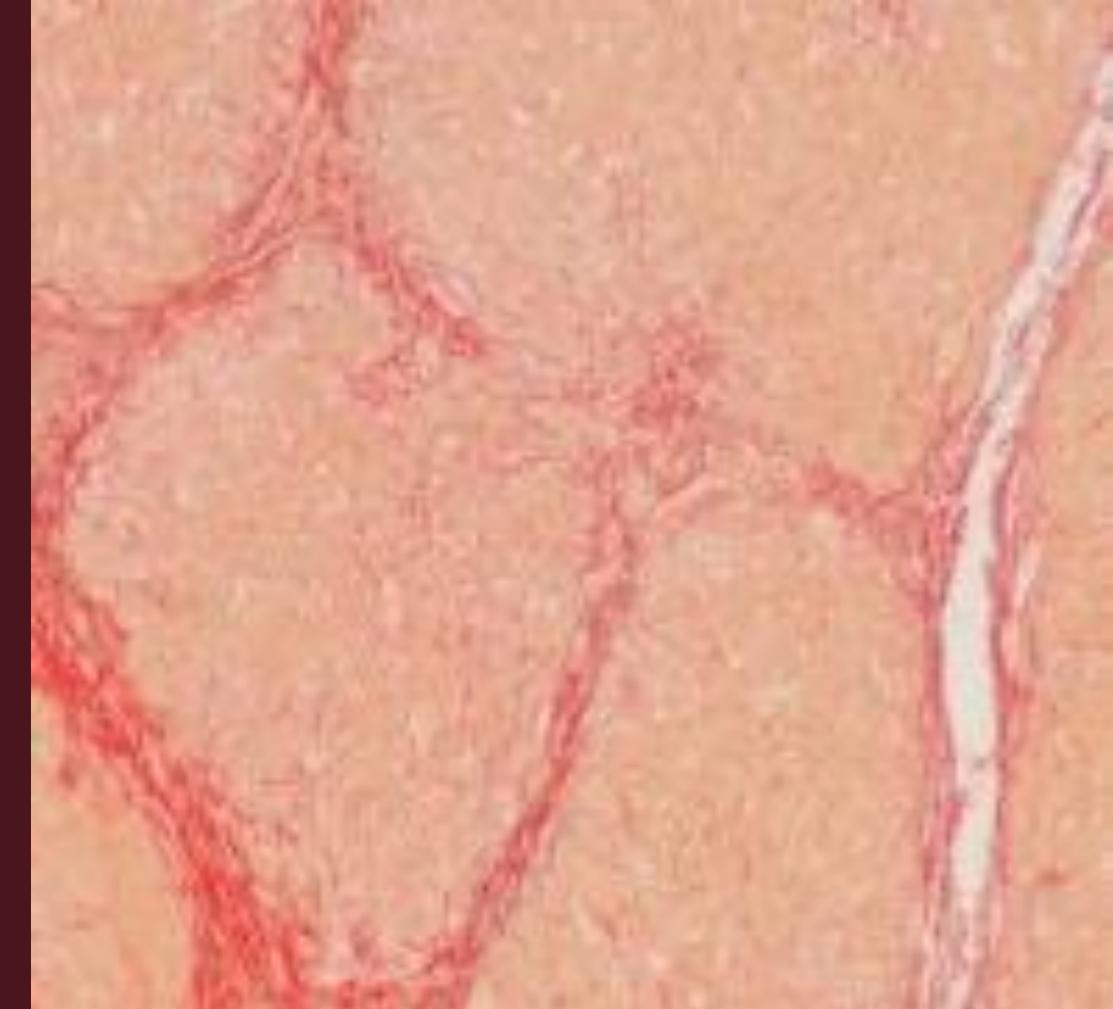
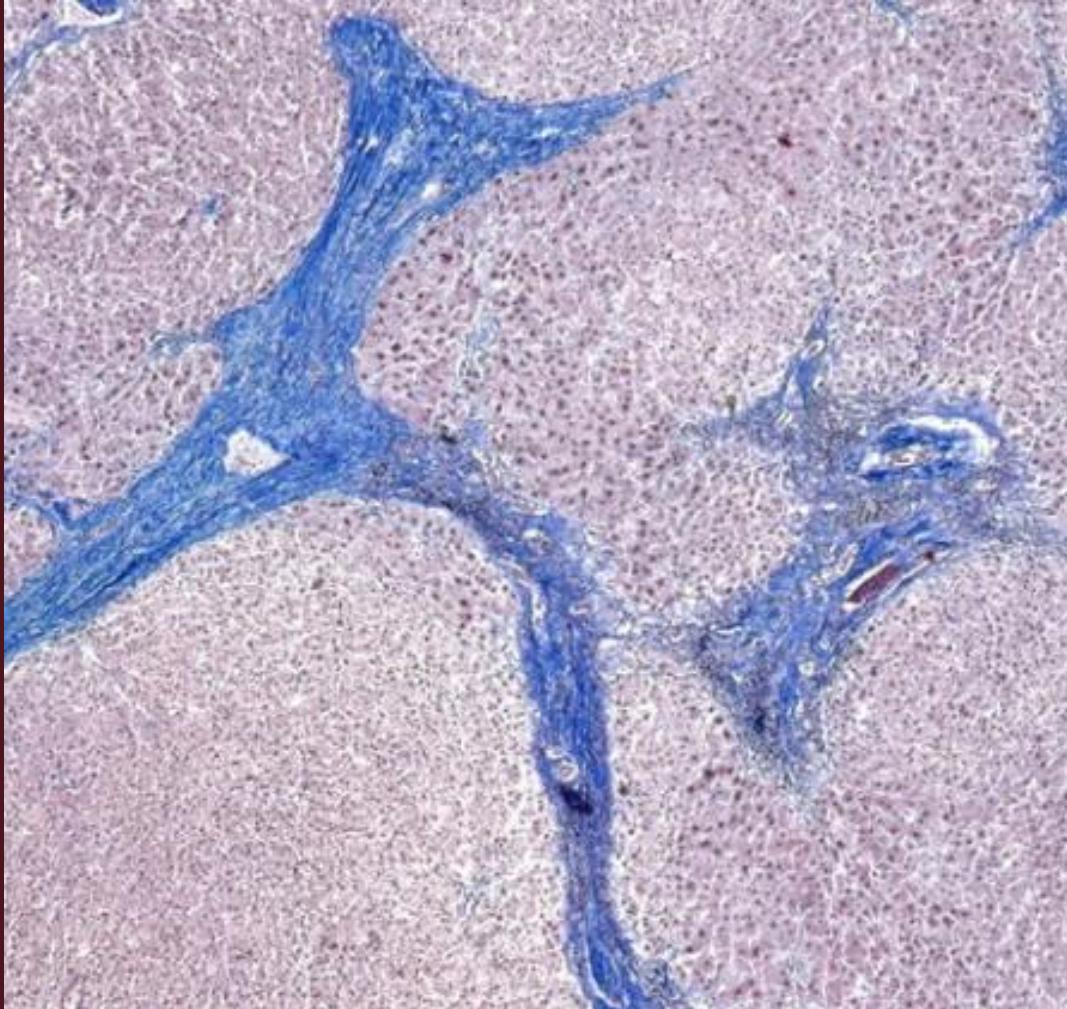
KRONISK HEPATITIS – FIBROSE GRAD 2 (FÅ SEPTAE/BROER)



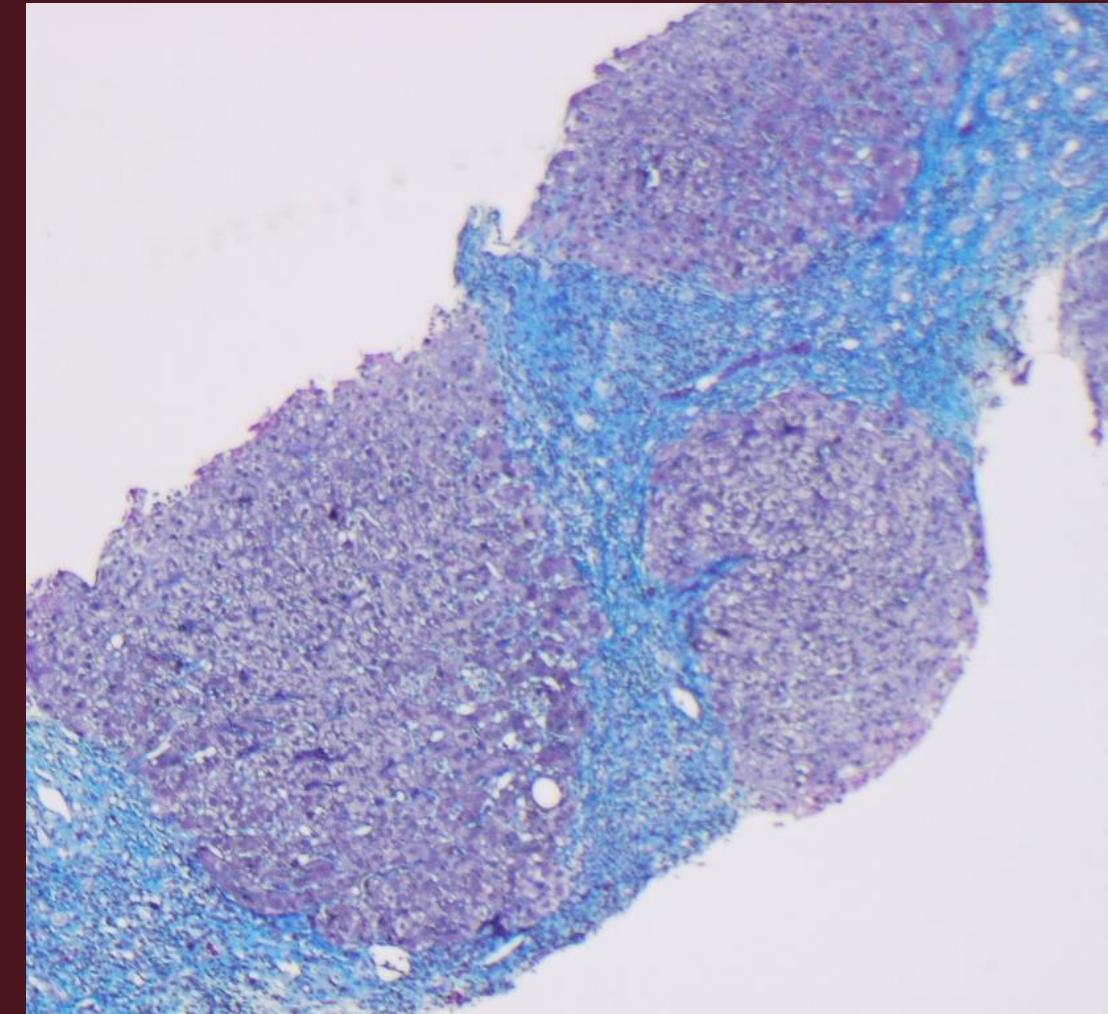
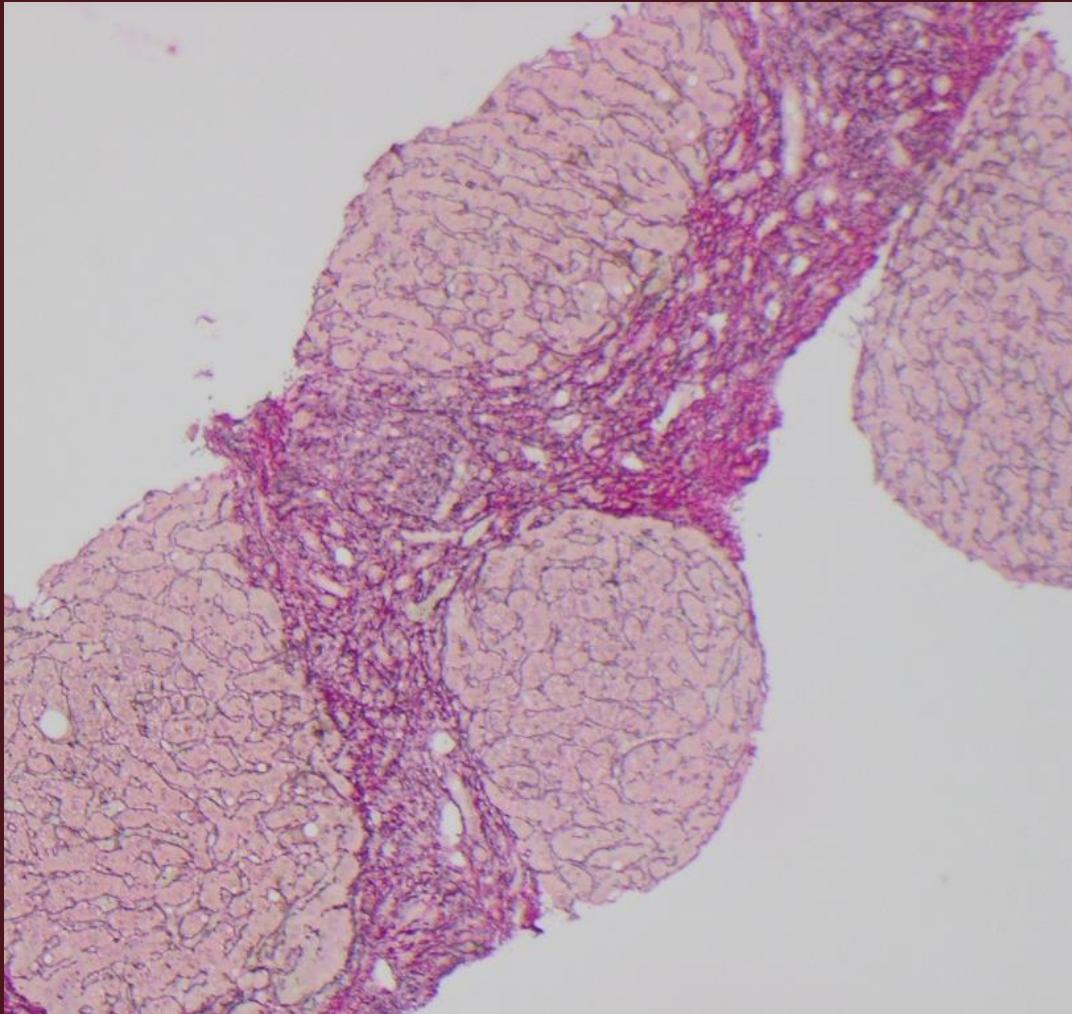
KRONISK HEPATITIS – FIBROSE GRAD 2 (FÅ SEPTAE/BROER)



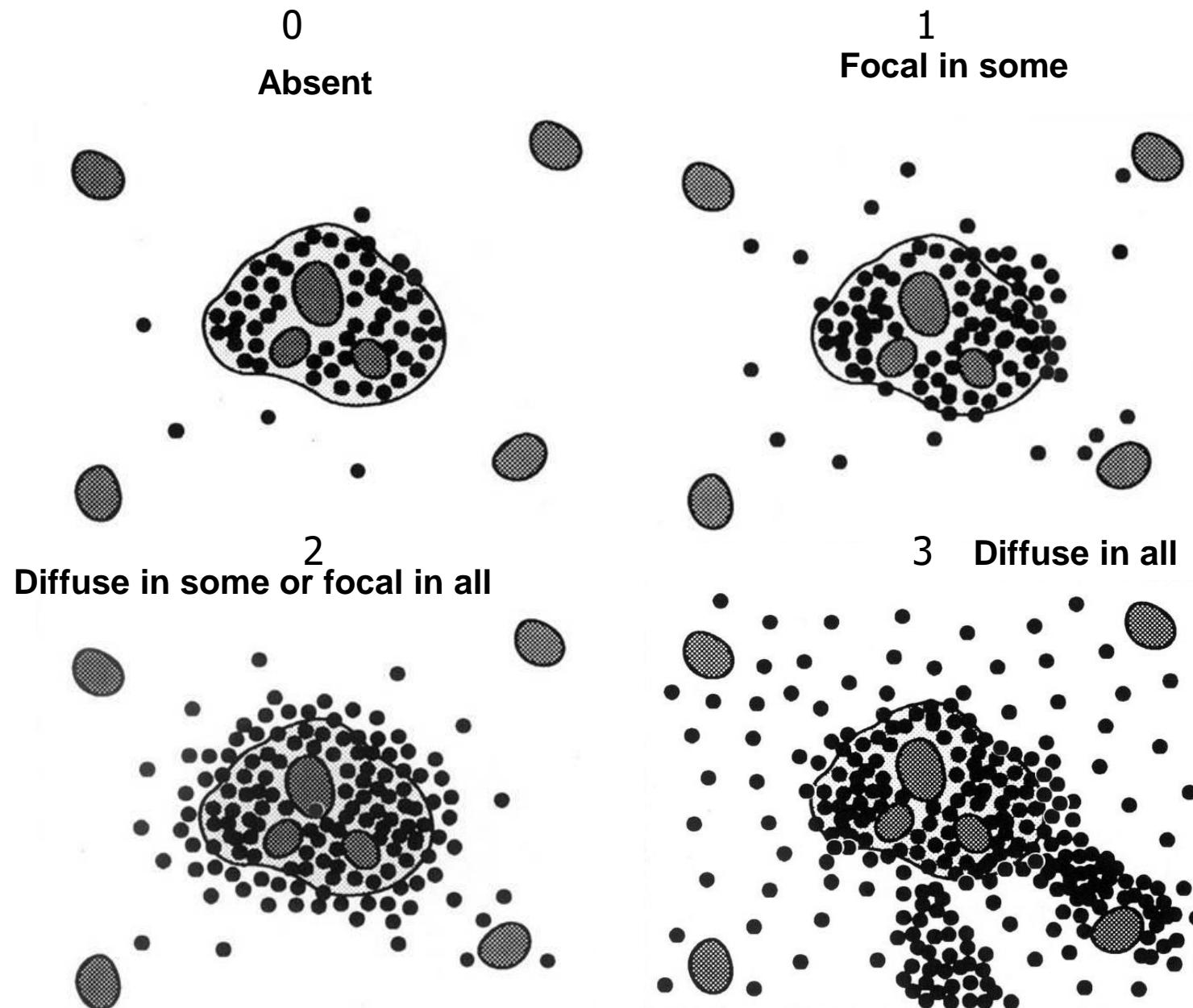
KRONISK HEPATITIS – FIBROSE GRAD 3 (MANGE SEPTAE/BROER)



KRONISK HEPATITIS – FIBROSE GRAD 4 (CIRROSE)

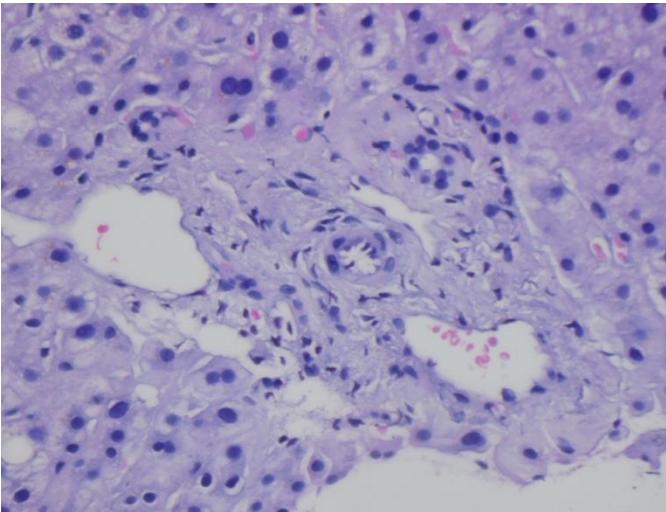


AKTIVITETSGRAD VED KRONISK HEPATITIS: METAVIR

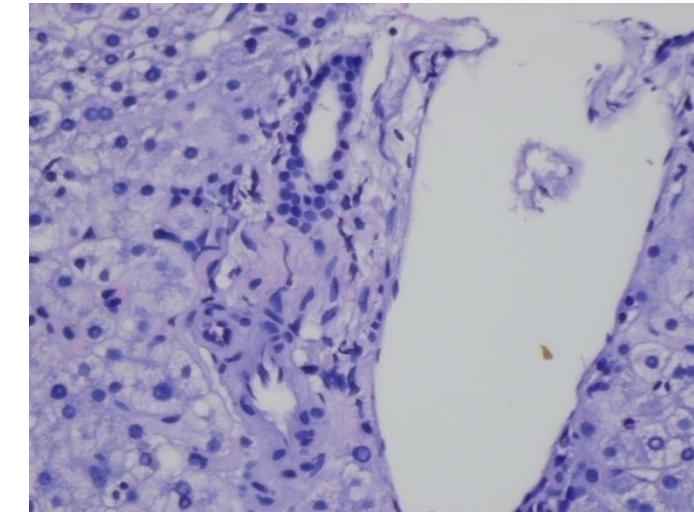


KRONISK HEPATITIS: INTERFASE HEPATIT (PIECEMEAL NEKROSE) AKTIVITET 0 (INGEN)

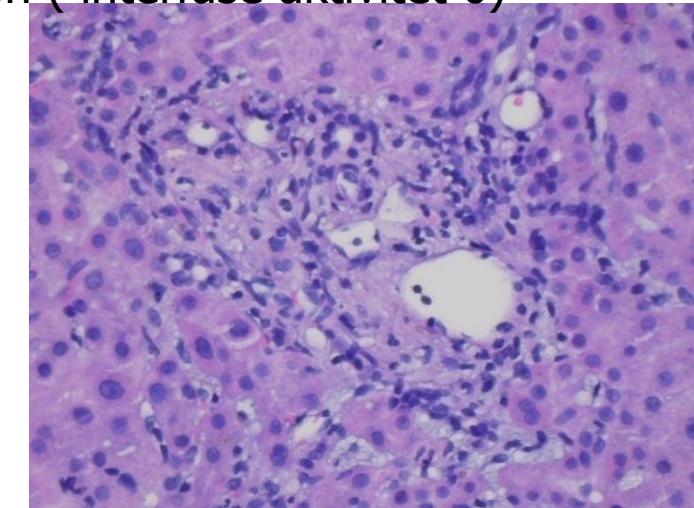
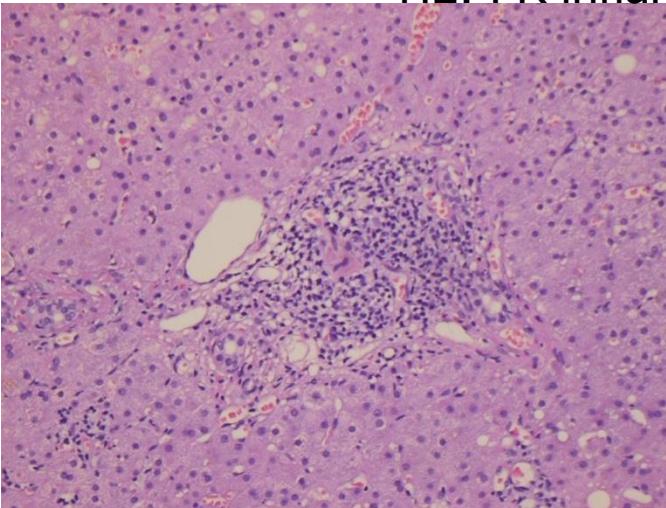
HE: normal PR



HE: normal PR

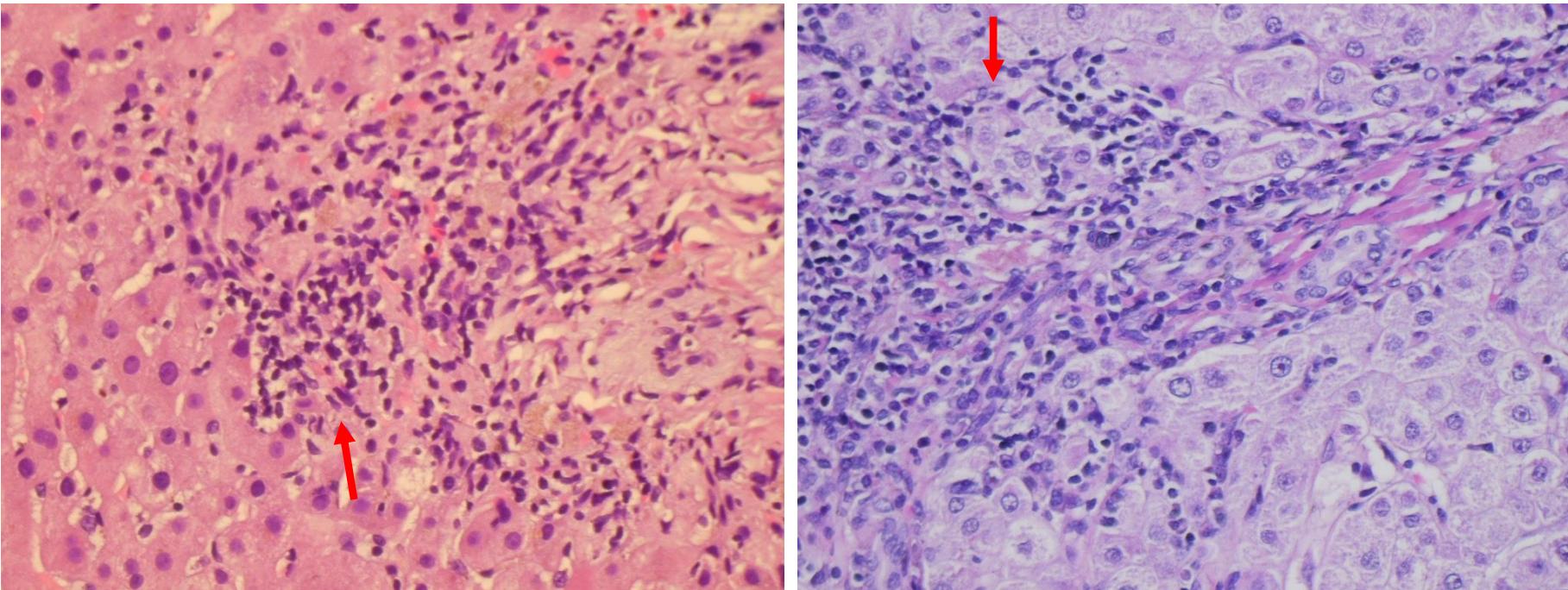


HE: PR inflammation (interfase aktivitet 0)



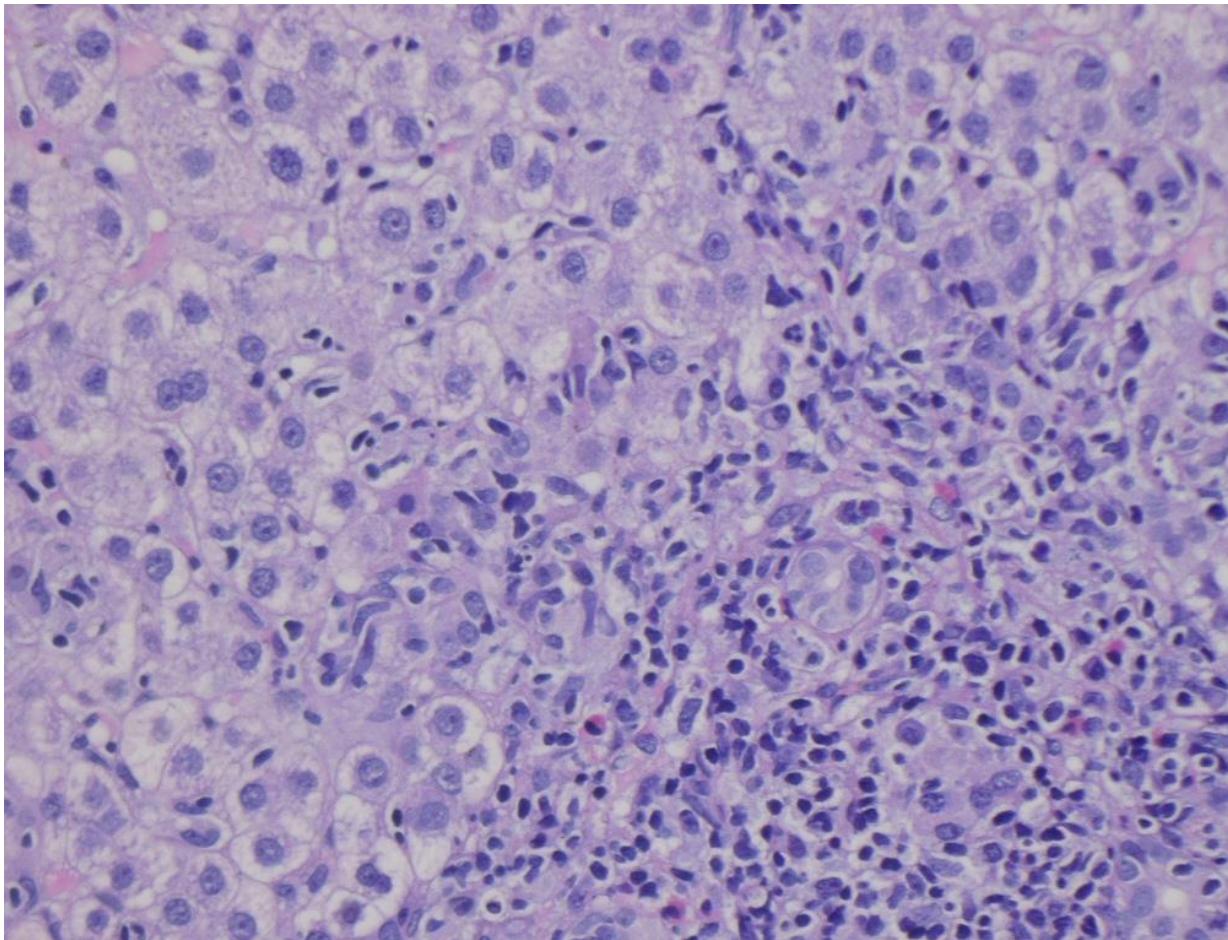
KRONISK HEPATITIS: INTERFASE HEPATIT (PIECEMEAL NEKROSE) AKTIVITET 1 (LET)

HE: let interfase hepatitis med peripolesis (pile)



KRONISK HEPATITIS: INTERFASE HEPATIT (PIECEMEAL NEKROSE) AKTIVITET 2 (MODERAT)

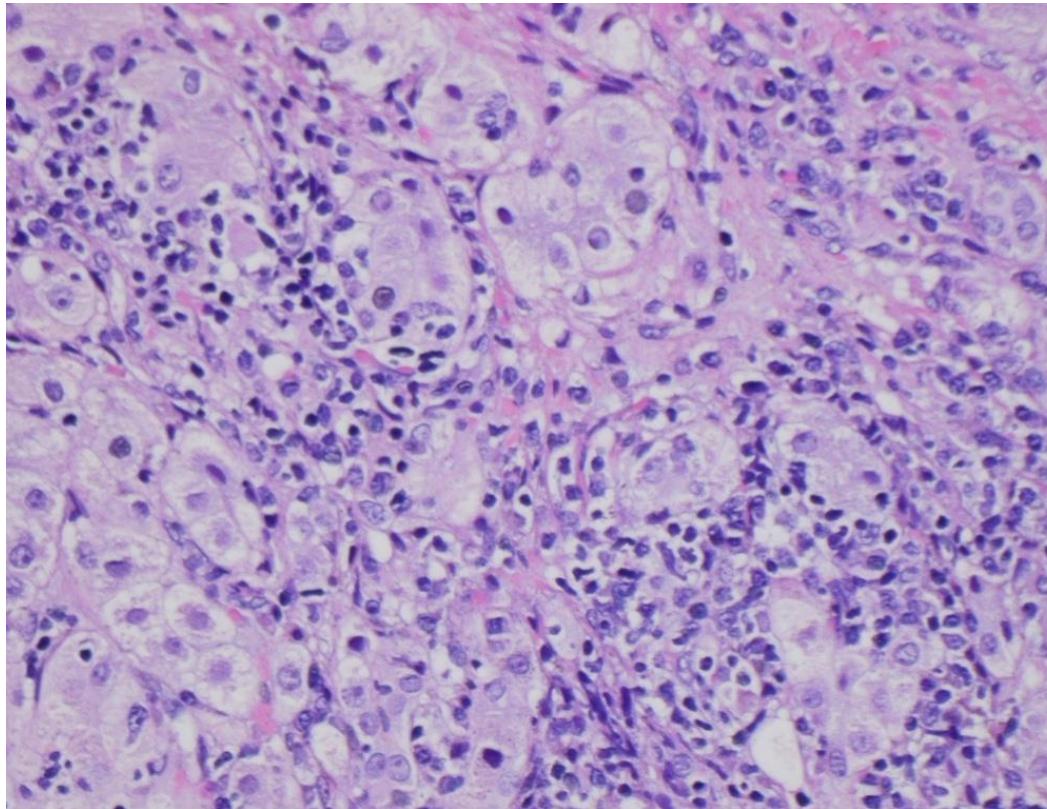
HE: Moderat interfase hepatit



n

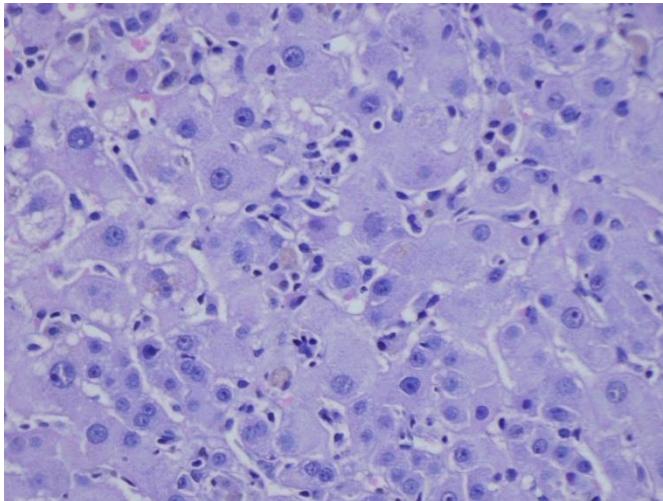
KRONISK HEPATITIS: INTERFASE HEPATIT (PIECEMEAL NEKROSE) AKTIVITET 3 (SVÆR)

HE: Svær interfase hepatitis

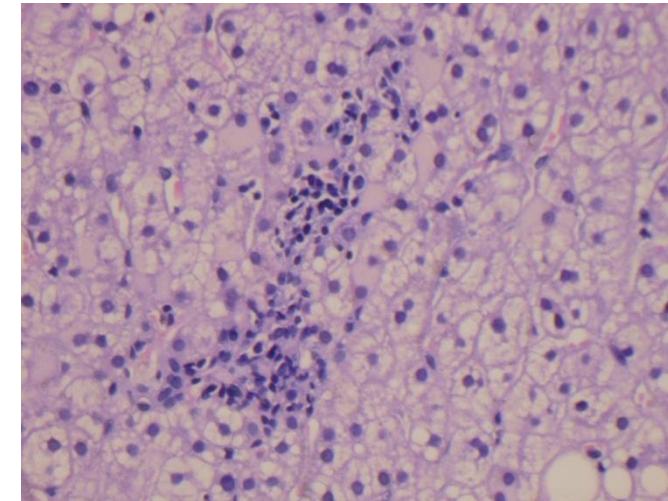


KRONISK HEPATITIS: LOBULÆR NEKROSE AKTIVITET

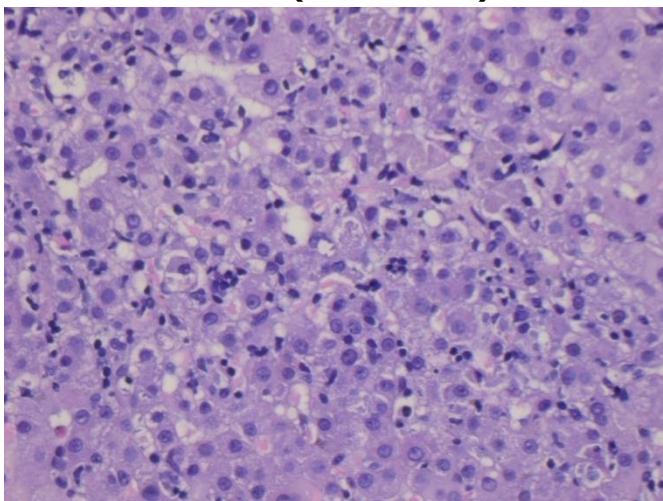
HE: A0/A1 (Ingen/let)



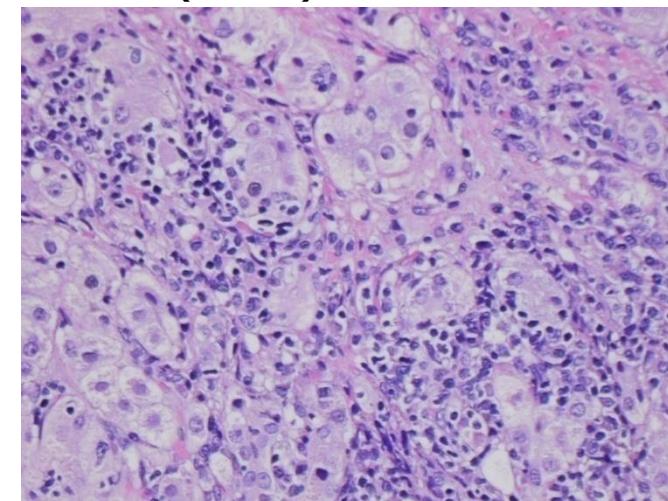
HE: A0/A1 (Ingen/let)

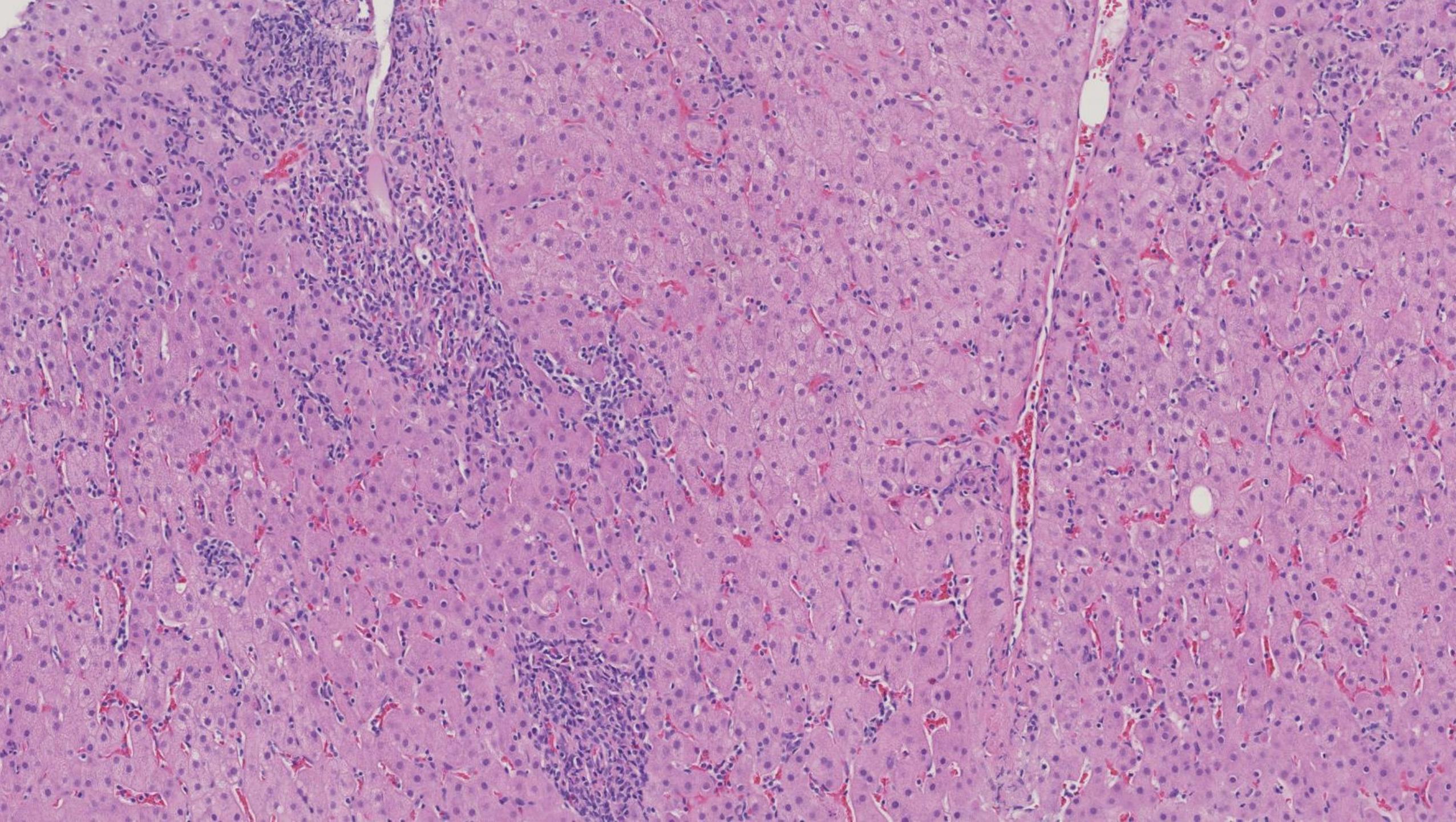


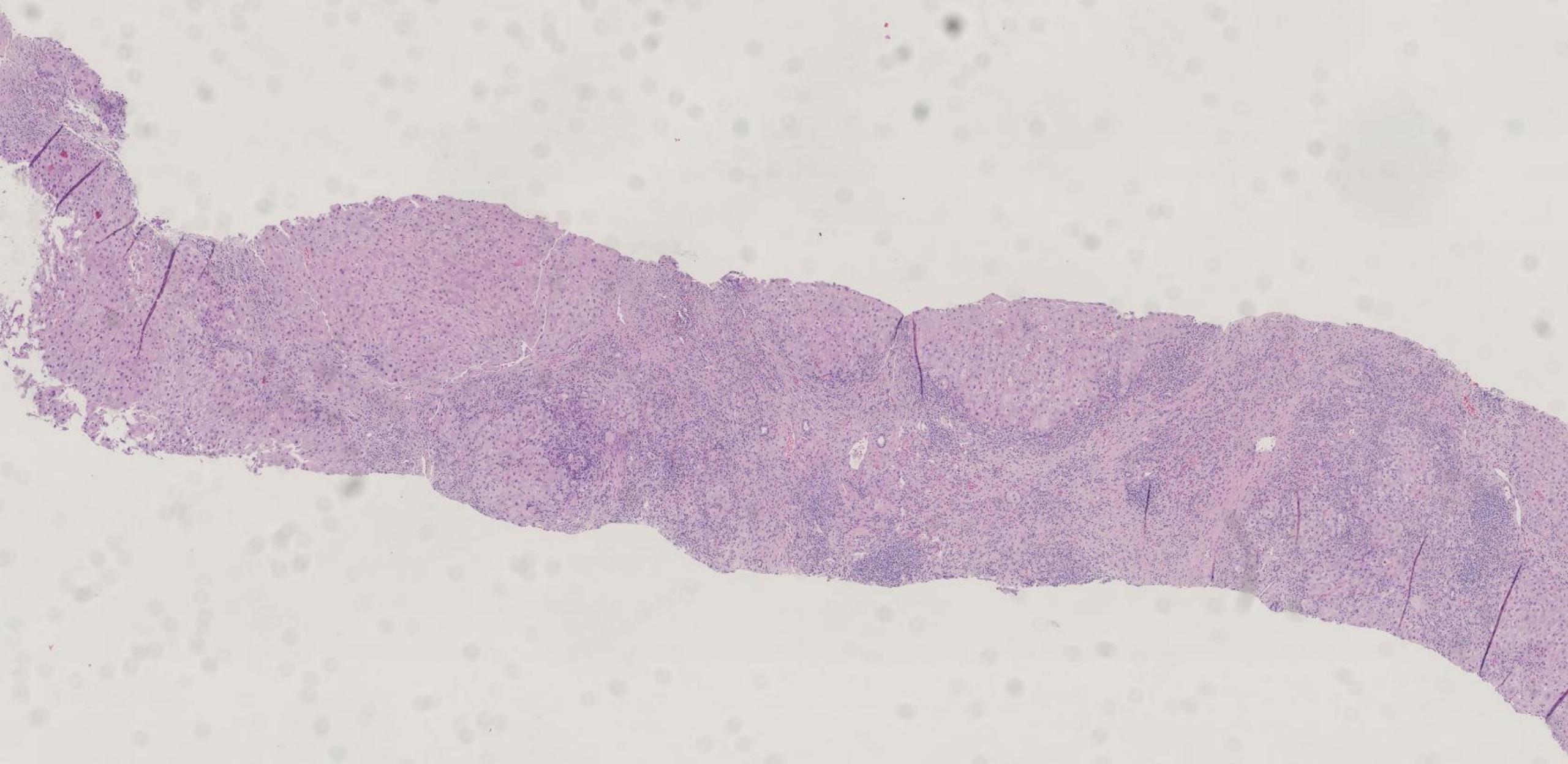
HE: A2 (Moderat)

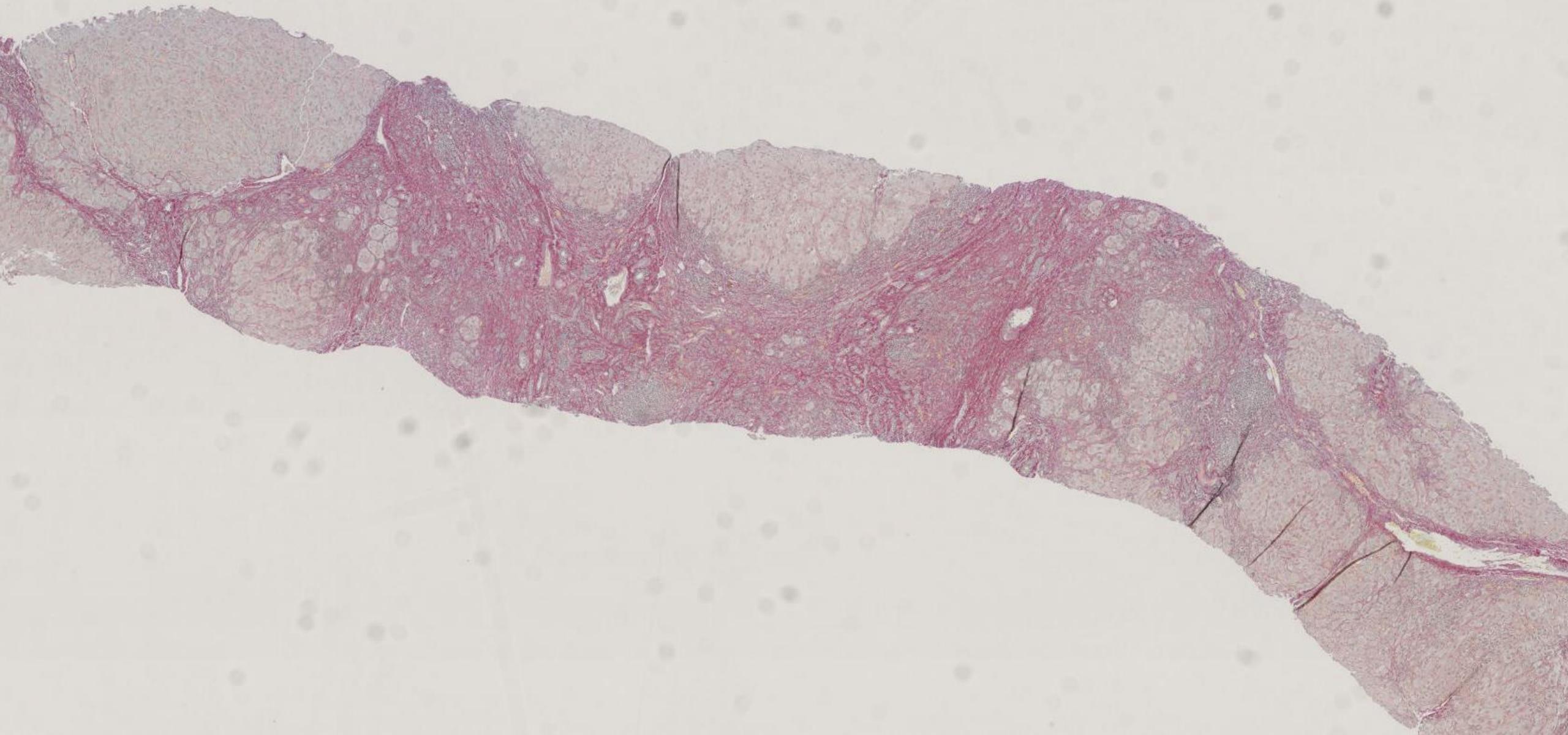


HE: A3 (Svær): interfase vs lobulær

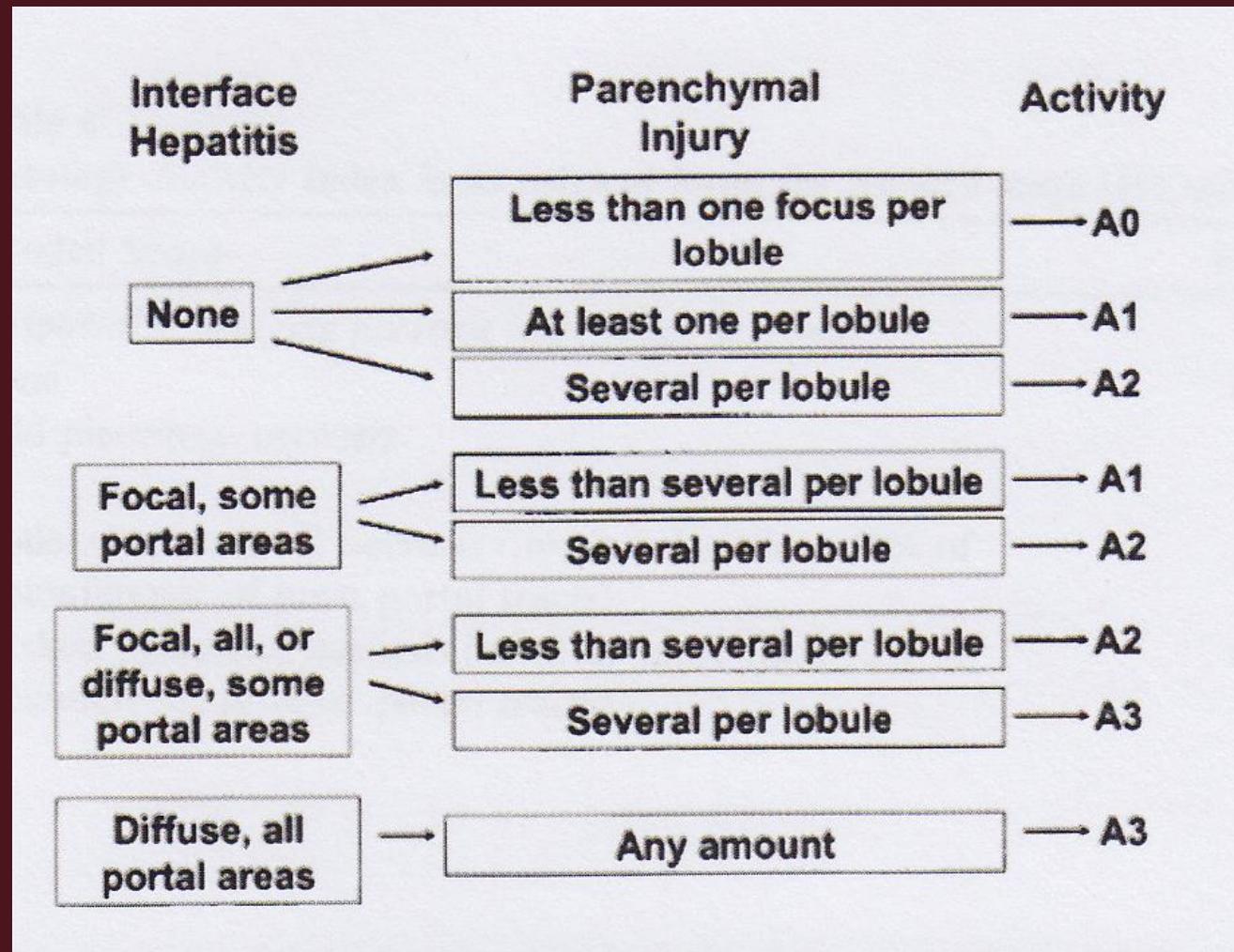








KRONISK HEPATITIS



FRA HISTOLOGI TIL KLINISK PATHOLOGI

Din konklusion:

- Histologisk diagnose
- Aktivitetsgrad
- Fibrosestadie
- Biopsifund i relation til anamnese og blodprøver
- Leverkonference

KRONISK HEPATITIS

DANSK STANDARD FOR RAPPORTERING AF KRONISK HEPATITIS B OG C

Aktivitetsgradering af kronisk hepatitis				
Lobulær nekrose aktivitet → ↓ Piecemeal nekrose aktivitet	0 (ingen / let)	1 (moderat)	2 (svær)	<i>Snomedkode for aktivitet</i>
0 (ingen)	0 (ingen)	1 (let)	2 (moderat)	Æyyy0 ingen aktivitet
1 (let)	1 (let)	1 (let)	2 (moderat)	Æyyy2 let aktivitet
2 (moderat)	2 (moderat)	2 (moderat)	3 (svær)	Æyyy3 moderat aktivitet
3 (svær)	3 (svær)	3 (svær)	3 (svær)	Æyyy4 svær aktivitet

Stadieinddeling af kronisk hepatitis (METAVIR)	
<i>Beskrivelse/definition</i>	<i>Snomedkode for stadium</i>
Ingen fibrose	Æyya0 stadium 0
Let fibrose (portal/periportal fibrose, ingen septa)	Æyya1 stadium 1
Moderat fibrose (få septa)	Æyya2 stadium 2
Svær fibrose (mange septa, ingen cirrose)	Æyya3 stadium 3
Cirrose (= stadium 4)	M49500 cirrose

VIRAL HEPATITIS A

- Antistoffer mod hep. A kommer efter 1 uge og persisterer optil 6 mdr.
- IgG giver livslang beskyttelse.
- Histologi: NRH

Akut hepatitis.

Kan således give akut hepatitis med konfluerende nekroser og bronekroser.

VIRAL HEPATITIS B

- Vaccineret eller tidlige smittet, nu rask: HBs-antistof.
- Akut B hepatitis: HBs-Ag+HBc-IgM.
- Kronisk B hepatitis: HBs-Ag+HBe-Ag eller HBe-antistof.
- Kronisk B hepatitis terapi:

HBe-Ag eller antistof positiv + HBV-DNA > 2000 IU/ml eller ALAT forhøjelse.

plus

leverbiopsi med enten moderat aktivitet (A2) eller fibrosestadium 2 (F2) eller mere.

VIRAL HEPATITIS B - DIAGNOSE

Histologi: NRH

Akut hepatit

Kronisk hepatit

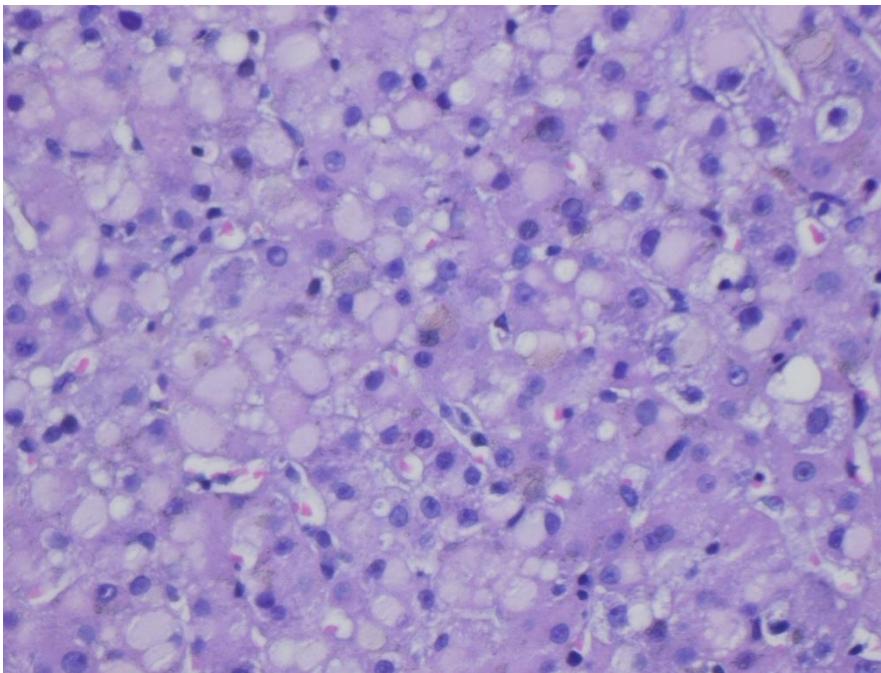
Kan gå over i cirrose og HCC.

Kendetegn er orcein positive grundglas celler

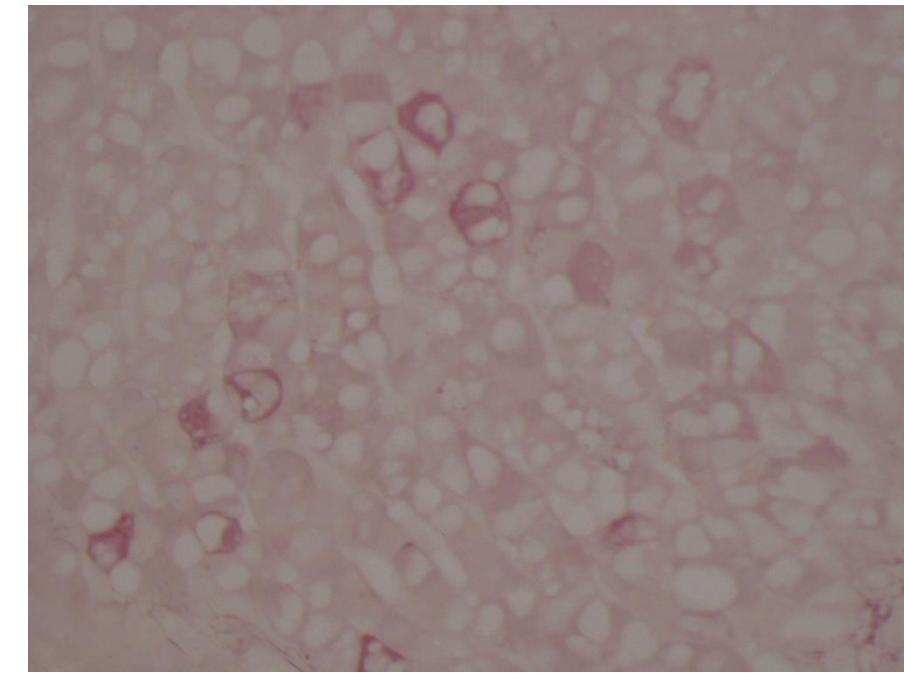
Positiv HBsAg/HBcAg IHC

VIRAL HEPATITIS B - DIAGNOSE

HE: Grund glas celler (HBsAg)

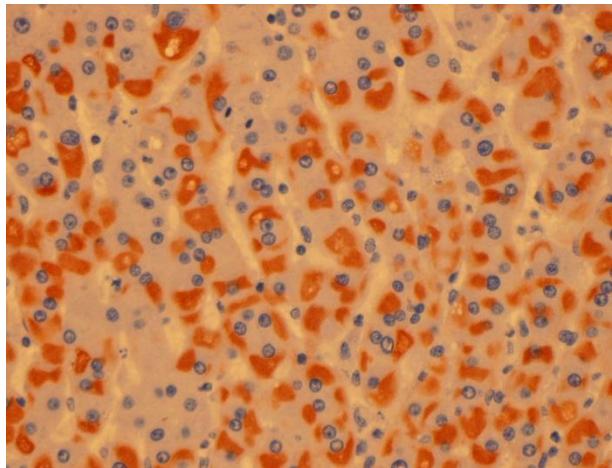


Orcein positive grund glas celler.

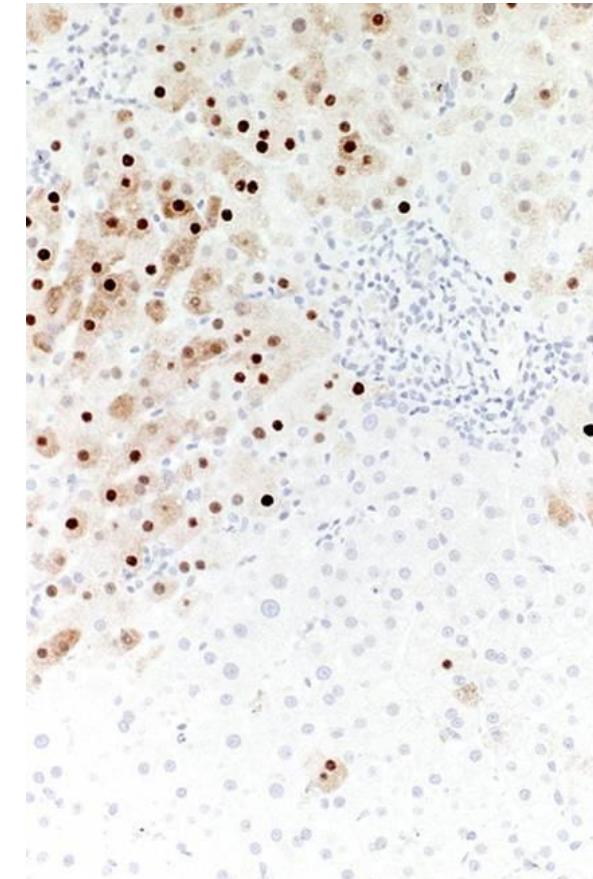


VIRAL HEPATITIS B - DIAGNOSE

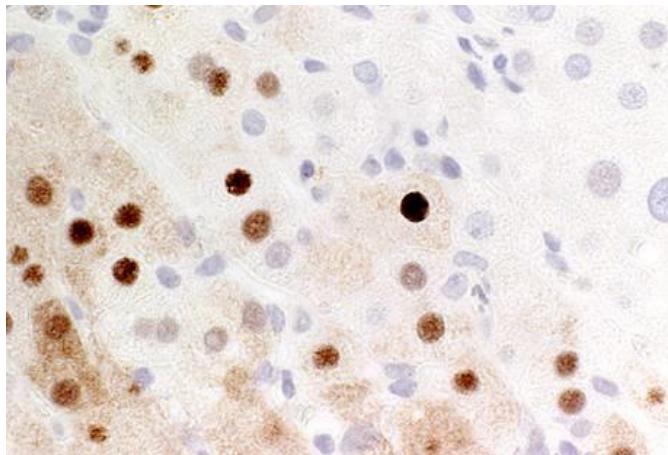
HBsAg: Cytoplasma



HBcAg: Kerne og cytoplasma



HBcAg: Kerne og cytoplasma



VIRAL HEPATITIS C

- PCR til genotype (1,2,3 og 4). Type 1 og 4 mest behandlingsresistent.
- PCR kvalitativ/kvantitativ til at bestemme "viral load". Angiver nylig infektion (delay 2 uger).
- HCV terapi:

Positiv HCV-RNA og lig med eller mere end A2 og/eller F2 på biopsi.

- Der er kommet nye anti-virale stoffer (DAA). SVR = negativ PCR efter 12-24 mdr.
99% bliver raske. Dette opnås hos ca. 95% af de som får DAA.

VIRAL HEPATITS C - DIAGNOSE

Histologi: NRH

Akut hepatitis

Kronisk hepatitis

Hvis det viser akut hepatitis så søg efter anden ætiologi.

Kan gå over i cirrose og HCC.

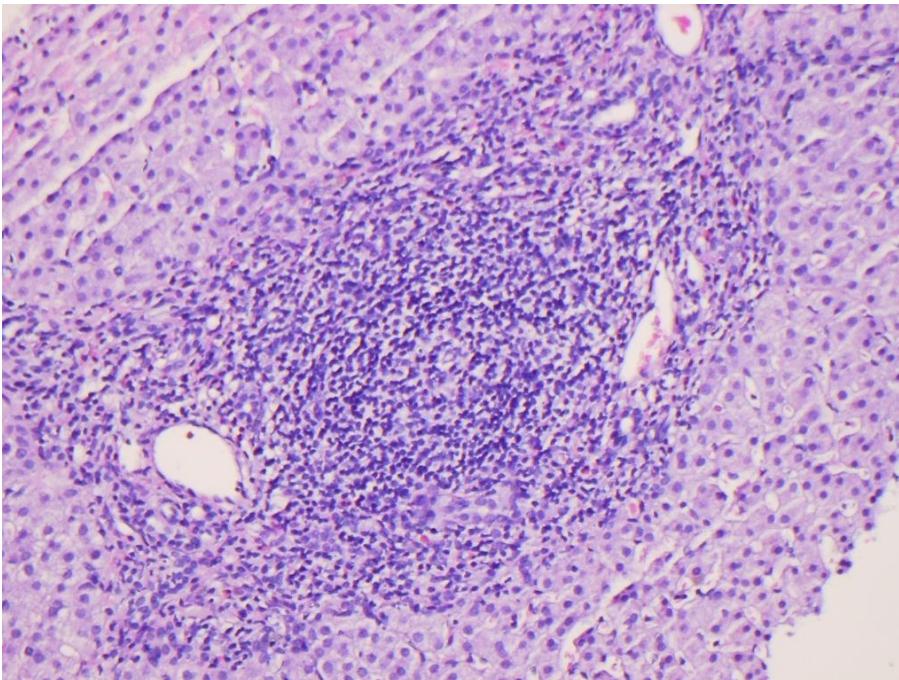
Kendetegn er fibrose, steatose og lymfoide follikler i PR

+/- galdegangslæsioner.

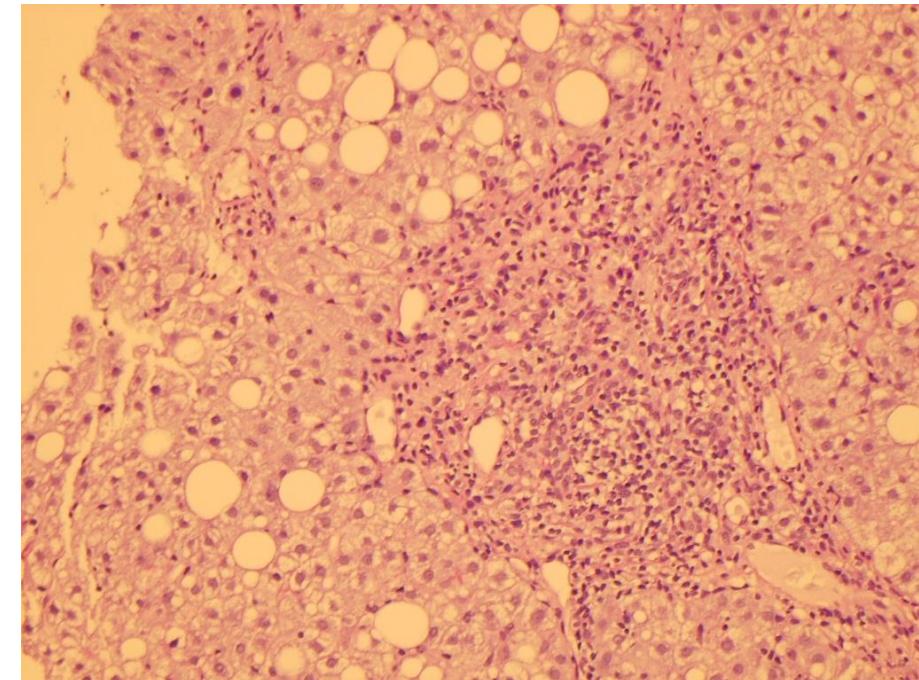
VIRAL HEPATITIS C - DIAGNOSE

klassisk HCV kontrolbiopsier. Vi mangler flere progressionsmarkører

HE: lymfoide follikel i PR.



HE: Steatose



AMA	0	90% of PBC few others
ANA	0	Increased >160: AIH Increased: PBC, other autoimm. dis.
SMA	0	Increased ++ - +++: AIH Increased: PBC, other autoimm. dis,
IgG	8-18 g/l	Markedly Increased: AIH Increased: chronic hepatitis a.o.
IgA	0,8-3,3 g/l	Increased: esp. alcoholic liver dis.
IgM	0,3-2,2 g/l 0,7-3,0 g/l	Increased: esp. PBC

AUTOIMMUN HEPATITIS

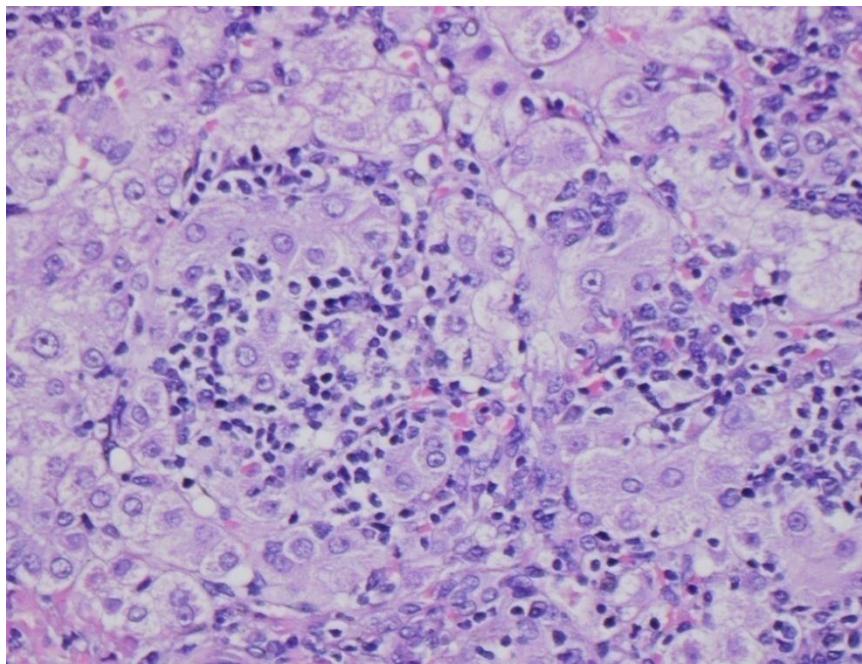
- Kvindeligt vs mand
- Elevations ratio BF/ALAT < 3.0
- IgG over øvre normal grænse (> 1.1)
- GMA, ANA eller ALKM-1 antistofttitre > 1:80
- AMA negativ
- Virus markører, alkohol anamnese og medicin anamnese negativ
- Andre autoimmune lidelser
- Godt steroid respons.

AUTOIMMUN HEPATITIS

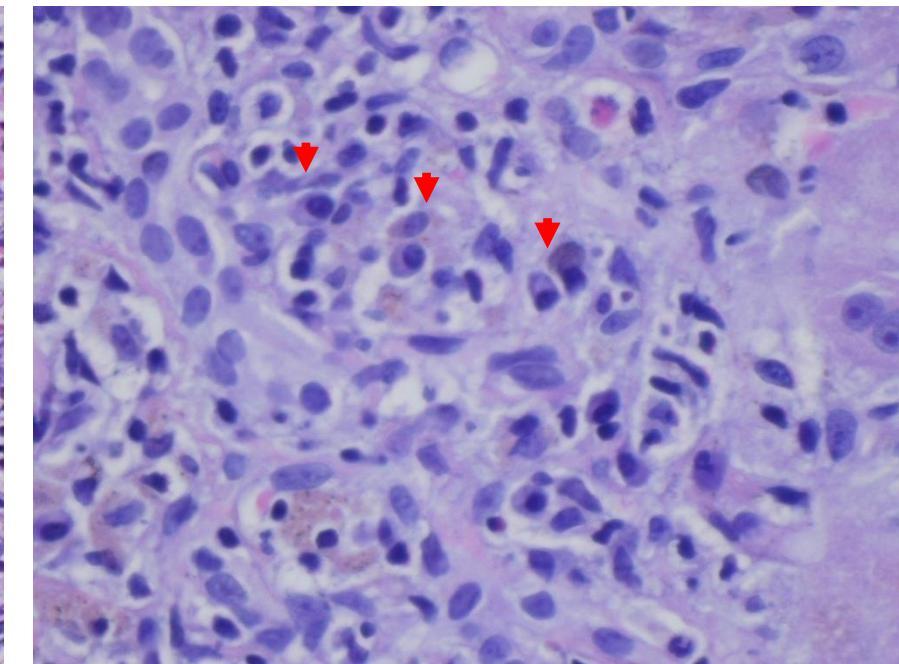
- Skal ALTID udelukke viral hepatitis (B og C), idet en kronisk viral hepatitis kan give anledning til auto-antistoffer. Hvis man tolker det som autoimmun hepatitis får steroidbehandlingen katastrofale følger (Gregoroi GV et al. Hepatology 24:520-3; 1996 og J Immunol 162: 1802-10; 1999)
- Man skal ALDRIG slå sig til tåls med medikamentel/toxiske ætiologi. Dette kan medføre cirrose udvikling ved at man overseer en autoimmun hepatitis. Check ALTID autoantistoffer og IgG.
- OBS: Der er stoffer, som kan inducere autoimmun hepatitis (tetracyclin, nitrofurantion, methyldopa)
- NAFLD giver øget incidens af ANA, GMA og IgG forhøjelse. Giver klinisk, men ikke patologisk hovedpine.

AUTOIMMUN HEPATITIS - DIAGNOSE

HE: Interfase aktivitet 2-3



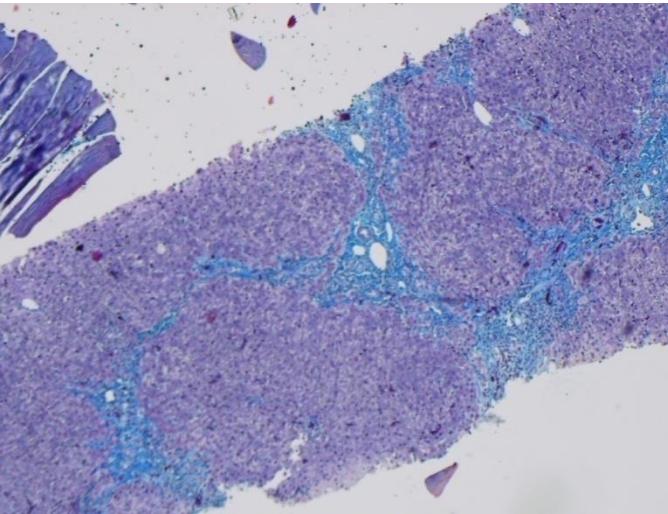
HE: Plasmacelle domineret infiltrat (pile)



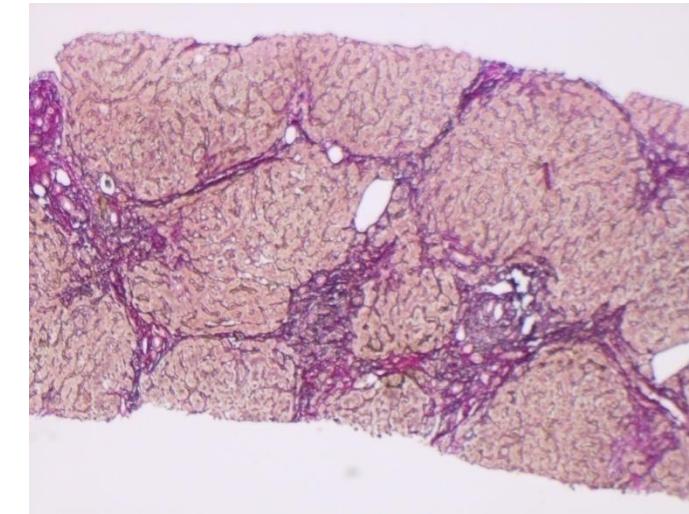


AUTOIMMUN HEPATITIS – SEKVENSBIOPSIER EFTER STEROID BEHANDLING.

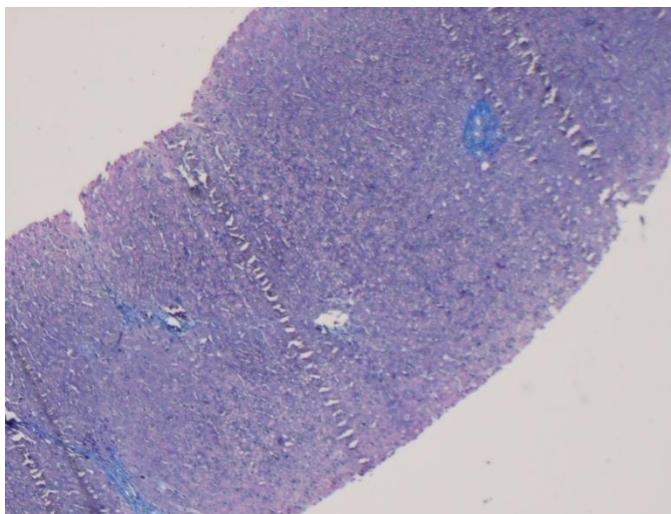
MT: Maj-2010



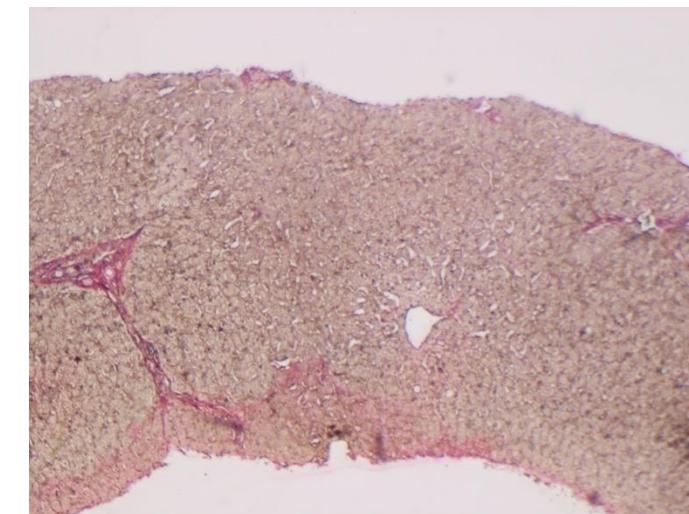
RETPS: Maj-2010



MT: Juli-2013



RETPS: Juli-2013



OVERLAP SYNDROM

- PBC:
 - 1) BF > x2,5 eller GGT > x5
 - 2) positiv AMA
 - 3) biopsi med PBC galdevejslæsioner.
- AIH:
 - 1) ALAT > x5
 - 2) IgG > x2 eller positiv GMA
 - 3) biopsi med moderat til svær interfase aktivitet

MEDIKAMENTEL/TOKSISK HEPATITIS

- Interval mellem indtagelse og leverskade: 1 uge til 3 mdr. (kortere ved readministration)
- Regression af abnorm leverbiokemi ved fjernelse af medicin (mere end 50% forbedring den 1 uge). Medikamentelle kan dog være "træge". Steroid hjælper ikke.
- Relaps ved re-administration.
- Høj koncentration i blodet af medicin. Toksisk.
- Hypersensitivitets manifestationer (feber, kuldrystelser, udslet, eosinofili).
- Negativ serologi (virus, autoantistoffer, alkohol).

NIDDKD OG ACG KONSENSUS TIL SUBKLASSIFIKATION AF DILI: BIOKEMISK (CIOMS KRITERIER) OG HISTOLOGI

Non-kolestatisk DILI (Drug induced hepatocellular injury):

1. ALAT \geq 3 x ULN og (Kina)/eller (USA) R \geq 5.

2. akut hepatitis (balloning evt nekroser)

3. kronisk hepatitis (fibrose og autoantistof +/-)

NIDDKD OG ACG KONSENSUS TIL SUBKLASSIFIKATION AF DILI: BIOKEMISK (CIOMS KRITERIER) OG HISTOLOGI

Kolestaisk DILI (Drug induced cholestasis):

1. BF $\geq 2 \times$ ULN og R ≤ 2 .
2. pure/bland kolestasis (ren galde)
3. kolesterolisk hepatitis (akut/kronisk)
4. akut/subakut "bile duct injury" (kolangitis+/- ductulær reaktion, PBC-agtig, LDO-agtig, PSC-like)
5. kronisk "bile duct injury" (4 med enten BF forhøjelse > 3 mdr, ductopeni eller orcein granula)
6. VBDS (ren ductopeni: $> 50\%$ PR uden galdeveje)

NIDDKD OG ACG KONSENSUS TIL SUBKLASSIFIKATION AF DILI: BIOKEMISK (CIOMS KRITERIER) OG HISTOLOGI

Blandet DILI (Mixed hepatocellular- and cholestatic injury):

1. ALAT \geq 3 x ULN, BF \geq 2 x ULN og $2 < R < 5$.
2. kolestastisk hepatitis (akut eller kronisk) (nedsat bilesekretion kan give BF forhøjelse)
3. evt. steatohepatitis (nedsat bilesekretion kan give BF forhøjelse).
4. nogle kolangiter (feathery degeneration kan give ALAT forhøjelse).

JERES OPGAVE VED HEPATITIS

- KONFIRMATION AF DIAGNOSEN
- EKSKLUDERE ANDRE DIAGNOSER – STEATOHEPATITS/KRONISK KOLESTATISK SYGDOM
- STADIEINDDELE
- GRADERE