

Kronik Hepatitlerde Evreleme ve Gradeleme

Staging and Grading of Chronic Hepatitis

Özgür DUMAN*, Zuhale AKCÖREN**

HÜTF Çocuk hastalıkları ve sağlığı anabilim dalı, pediatrik patoloji ünitesi *araştırma görevlisi, ** doçent doktor.

Dünyada yaklaşık yarım milyar insanın taşıyıcısı olduğu ve yılda bir milyondan fazla insanın da ölümüne yol açan hepatitler, ilk tanımlandıkları İkinci Dünya Savaşı'ndan bu yana önemini korumaya devam etmektedir. Bir yandan akut ve kronik tabloyla kendini gösteren, bir yandan da siroz ve hepatosellüler karsinom geliştiren bu hastalık, kliniğindeki çeşitlilik ve tedavide yaşanan belirsizlikler nedeniyle dikkatleri üzerine çekmektedir.

Kronik hepatitler, bu geniş yelpazede önemli bir yer tutmakta ve hepatitlere bağlı sorunların büyük bir kısmını oluşturmaktadır (1). İyileşme olmadan hastalığın altı aydan uzun sürmesi kronik hepatit olarak adlandırılır; ancak otoimmün hepatitlerin hızlı seyri nedeniyle tedavi açısından altı aylık süre beklenilmemektedir. Kronik hepatiti tek bir hastalık olarak nitelendirmek yerine, bir çok sebebi olan ve değişik derecelerde hepatosellüler nekroz ve inflamasyona yol açan klinik ve patolojik bir sendrom olarak ele almak gerekir. Kronik hepatit sebepleri Tablo 1'de gösterilmiştir (2).

Son gelişmelerden sonra, kronik hepatitlerin histolojik olarak evreleme ve 'grade'lenmesinde de yeni sınıflamaların yapılması ihtiyacı doğmuştur. İlk kez 1968 yılında yapılan sınıflamada kronik hepatitler, kronik aktifhepatit (KAH) ve kronik persistan hepatit (KPH) olarak ayrılmış ve 1970'li yıllarda kronik lobüler hepatit (KLH) bu sınıflamaya eklenmiştir. Bu sınıflama her ne kadar yıllarca kullanılmış olsa da, bir kısım araştırmacı tarafından eleştirilmiş; klinik ve tedavinin izleminde yetersiz olduğu ve bu sınıflamanın hastalığın evresini belirtmediği sadece hastalığı üç gruba ayırarak 'grade'lediği belirtilmiştir. Böyle bir sınıflama ile değişik

etiolojilere bağlı patolojik bulgular, ayrı çatı altında değerlendirilmektedir. Mevcut bu sınıflamanın yerine etiolojik ve morfolojik sınıflamanın birlikte yapıldığı semikantitatif sınıflamaların kullanılmasının daha uygun olduğu görülmüştür. Knodell Histolojik Aktivite indeksi (HAI) (3) bu sınıflamaların ilk geliştirileni olup, histolojik bulguların skorlanması ile evre ve 'grade'i sayısal bir sistemle değerlendirme olanağı sağlamıştır.

Kronik hepatitli hastalarda aktiviteyi, klinik olarak (semptomatik - asemptomatik) veya laboratuvar parametrelerinin düzeyine göre (ALT, AST vb.) sınıflayan çalışmalar mevcuttur (2). Ancak bunlar hastalığın aktivitesini gösteren asıl parametreler değildir. Diğer tanısal tetkiklerin yararlarına rağmen, karaciğer biyopsisi kronik hepatitli hastalarda tanının konulmasında; olası başka hastalıkların tanısında ve ekarte edilmesinde; nekroinflamatuvar aktivitenin 'grade'lenmesinde, hastalığın ilerleyişinin evrelenmesinde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Biyopsi materyalinin uygun şartlarda alınması ve en az 1.5 cm uzunluğunda olması doğru tanı ve değerlendirme açısından önem taşır. Buna rağmen alınan biyopsinin karaciğerin yaklaşık 1/100000'ini temsil ettiği göz önüne alınmalıdır (4).

Tablo 1 Kronik hepatit nedenleri

- 1-Kronik viral hepatitler:
 - * kronik hepatit B
 - * kronik hepatit D
 - * kronik hepatit C
- 2- Otoimmün hepatitler:
 - * tip 1
 - * tip 2
 - * tip 3
- 3- İlaçlara bağlı kronik hepatitler
- 4- Kriptojenik kronik hepatitler.

Yazışma Adresi:

Dr. Nuray UZUN Şişli Etfal Eğ. ve Arş. Hast.
İnf. Hast. Ve Klin. Mikrobiyol. Kliniği
Tel: 0212 231 22 09/1253 e-mail: nurayuzunkes@yahoo.com

HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME

'Grade'leme hastalığın şiddetini, evreleme hastalığın ilerleyiş aşamalarını gösterir. 'Grade' her yöne değişim gösterirken, evre her ne kadar değişmez olmasa da, genellikle ilerleyicidir. 'Grade' nekroinflatuar olayın derecesini ifade eder (2). Kronik hepatit için bazı semikantitatif skorlama sistemleri tanımlanmıştır ve farklı merkezlerde kullanılmaktadır (2,3,5-7). Bunların içinde en sık kullanılan Knodell'in HAI'dır (3). Bu skorlamanın ilk üç parametresi 'grade'leme, dördüncü parametresi ise evreleme metodu olduğu için bir çok patolog ilk üç parametreyi dördüncüden ayırmaktadır ve bunu ayrıca evre olarak belirtmektedir. HAI ve diğer semikantitatif skorlama sistemlerinin skorları sözel 'grade'lere veya tamlara yaklaşık olarak denklenir ('grade' 1-3 puan arası hafif aktiviteli, 4-8 puan arası orta aktiviteli gibi). Bu tip korelasyonlar gerçek yapıyı tamamen yansıtmamaktadır ancak kullanışlı olabilmektedir.

Histolojik 'grade', bazen klinik ve biyokimyasal değerlerle iyi korelasyon gösterirken, bazen de zayıf korelasyon gösterir. Bu, biyopsi örneğinin alınmasındaki yetersizliklere bağlı olabileceği gibi, biyokimyasal değerlerin tedaviye histolojik yapıdan daha önce cevap vermesinden de kaynaklanabilir.

Kronik hepatitte evre, biyopsinin alındığı zamanla ilgilidir ve prognostik ve terapötik değere sahiptir. Fibrozis ve siroz gelişmesi temeline dayanır. Konnektif dokunun boyanıp değerlendirilmesi, evrelemede temel yoldur.

Siroz gelişmesinde p-s septa oluşması, p-p septa oluşmasından daha etkilidir. Bazı skorlama sistemlerinde bu durum daha fazla puanla değerlendirilmiştir. Kronik hepatitte siroz son ve geri dönüşü olmayan evredir. Fibröz doku ile sarıli parankimal nodüllerin oluşmasıyla karakterizedir (8). Rejenerasyon belirgin olarak kronik hepatitin son evre bulgularındandır. Displastik hepatositler ve adenomatöz hiperplazi veya makrorejeneratif nodüller hepatosellüler karsinomun bulgusu olabilir (9).

Histolojik değerlendirme için, en azından hematoksilen eozin boyası, fibrozis ve yapısal değişiklikleri göstermek için de bağ dokusuna yönelik boyaların kullanılması gereklidir. Boyama metodlarının yanında, immünohistokimyasal boyama da sıklıkla yardımcıdır. HBs Ag ve HBc Ag'nin dokuda tespiti mümkündür. Dokuda HDV'nin gösterilmesi, serumda anti delta Ag'nin tespitinden daha tanı koydurucudur. HCV'nin dokuda gösterilmesi halen rutin tanıya girememiştir. İnsitu hibridizasyon ve dokuda PCR'la viral nükleik asidin tayini daha fazla kullanıma girmektedir ve ilerde

rutin kullanıma girmesi muhtemeldir (10).

HİSTOLOJİK YAPI

Hepatit, akut veya kronik olsun inflammatuar hücre infiltrasyonu, değişik şekillerde hepatosellüler dejenerasyon ve nekrozla karakterizedir. Hepatitin sebebi ne olursa olsun, öncelikle lenfosit, plazma hücresi ve çeşitli antijenler sunan hücrelerin infiltrasyonu görülür. Bu hücreler hem portal alanda, hem de asinilerde bulunurlar ve hepatositlerde yaranlamaya yol açabilir veya açmayabilirler. Hepatosellüler nekroz: fokal (spotty) olup tek tek hücreleri veya küçük hücre kümelerini kapsar. Konfluent nekroz: birbirine komşu bir çok hepatositin ölümü ve onlardan boşalan geniş alanlara bağ dokusu elemanları, inflammatuar hücreler, makrofajlar ve hücre artıklarının dolmasını ifade eder. Konfluent nekroz damarsal yapılarla birleştiğinde köprüleşme nekrozu denir. Çoğu araştırmacı köprüleşmeyi portal alandan terminal venüle olanla sınırlı tutmaktadır. Çünkü bunun portal alanın veya terminal venülün diğer köprüleşmelerinden daha patojenik olduğu görüşü hakimdir. Piecemeal nekroz: karaciğer hücrelerinin parankim ile bağ dokusu arasında, lenfosit ve daha az sayıda plazma hücreleriyle infiltrasyonu sonucu destrükte olmasıyla meydana gelir (11). Önceleri, bu nekroz tipinin kronik hepatit sonrası siroz gelişiminde asıl etken olduğu düşünülmüş ise de (12), son yıllarda diğer nekroz tiplerinin de eşit, hatta daha önemli olduğu düşünülmektedir.

1. Kronik Viral Hepatitlerin (B,C,D) Morfolojisi:

Kronik hepatitler, genellikle portal ve periportal inflamasyon, ileri evrelerde portal, periportal veya santral köprüleşmeler yapan fibrozis gösterir. Piecemeal nekroz hepatit B için tipiktir; ancak hepatit C ve otoimmün hepatitte de görülür. Hepatit B'de yaklaşık %50-75 oranında, karaciğerde rast gele dağılım gösteren buzlu cam görünümüne sahip hepatositler vardır. Bunlar aşırı miktarda HBs Ag'nin düz endoplazmik retikuluma karışması ve sitoplazmada birikmesiyle oluşur; pembe granüler yapıda olan, nükleusu hepatositin periferine iten ve sitoplazmayı genişleten yapılardır. Kronik hepatit B bazı karakteristik özellikler gösterir. Hepatit C'den farklı olarak, perivenüler hepatositlerin sitoplazmasında eozinofilik şişmeyle beraber; hiperbazofilik nükleusun belirgin polimorfizmi ve genişlemesi olur. Bu tür hücreler displastik hücreleri anımsatır (13). Yağlı dejenerasyon pek görülmez. inflammatuar hücrelerle çevrili tek hücre nekrozu hepatit B'de sık görülür; hepatit C'de ise asidofilik cisimcikler

hakimdir. Hepatit C'nin akut ataklarından farklı olarak, akut epizodlan zone 3'tedir ve hepatosit dejenerasyonu ballooning veya litik tipte olur. Mezankimal ve parankimal değişiklikler hepatit B'de dengede olmakla beraber, hepatit C'de mezankimal değişiklikler hakimdir. Komplike olmayan hepatit B genellikle hafif-orta aktivitededir.

Hepatit B'de HDV'nin süperenfeksiyonunda çok fazla piecemeal nekrozu ve hızla siroza ilerleyen şiddetli aktivite görülür. Tipik olarak hepatit C morfolojisine benzer, şiddetli panasiner inflamasyon görülür. Karaciğer yetmezliği veya hızlı gelişen siroz olabilir. a. Portal Alan Lezyonları: Kronik hepatitin tüm tiplerinde, portal alanlarda değişik oranlarda plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu vardır. Lenfoid agregatlar veya germinal merkezi olan lenfoid folliküller olabilir ve bunlar hepatit C için tanı koydurucu olmamakla birlikte tipiktir.

b. Hepatit Assosiye Safra Kanalı Lezyonları: Safra kanalı epitelindeki lezyonlar daha sıklıkla akut hepatit C enfeksiyonlarında olabilir. Safra epitelinde şişme, vakuolizasyon, nükleer düzensizlik ve epitelyal psödostratifikasyonla karakterizedir. Bazal membran rüptüre olabilir ve kanalı lenfositler, daha az sıklıkla plazma hücreleri ve bazen nötrofiller infiltre eder.

c. Piecemeal Nekrozu: Piecemeal nekrozu, inflamasyonun limiting plate'den periportal parankime doğru yayılmasıyla, limiting plate'in düzensiz hale gelmesi sonucu kolaylıkla farkedilir. İnflamatuvar hücreler zedelenmiş hepatositleri sarar. Asidofilik veya ballooning dejenerasyonla karakterize tek hücre nekrozu meydana gelir. Dejenere hepatositlerin granüler sitoplazması nükleus etrafına sarılır, sitoplazmik dissosiasyon oluşur, apoptozis gelişir ve bazen nükleer fragman içeren büyük apoptotik ve asidofilik cisimcikler olarak görülürler. Piecemeal nekrozu tüm portal alanları eşit tutmaz; segmental veya portal alanın sadece dış kısımlarını da tutabilir.

d. İntraasiner Lezyon: Tüm kronik hepatitlerde değişik derecelerde intraasiner nekroinflamatuvar değişiklikler de görülür. Bunlar tipik olarak multifokaldır ve apoptozis vardır. Eğer biyopsi kronik hepatitin akut alevlenmesinde yapılırsa, ağır intraasiner harabiyet görülür. Akut hepatit kronik hepatitin üstüne bindiğinde oluşan değişiklikler tipiktir: ballooning dejenerasyon özellikle zone 3'te, hepatositlerin yok olmasıyla birlikte çok ağırdır ve santral-santral (s-s) veya porto-santral (p-s) köprüleşme nekrozları; hepatit C'de daha belirgin olmak üzere değişik derecelerde kolestaz ve periportal kolanjiolar proliferasyon ve akut kolanjiolit görülür. Yağlanma makrovezikülerdir ve biyopside hafiften ağır dereceye kadar %30 ile 70 oranında görülebilir.

e. Fibrozis: Kronik hepatitlerde fibröz doku birikimi genellikle değişkendir ve hastadan hastaya farklılık gösterir. Fibröz doku skarlaşarak yapısal değişiklikler yapmakla birlikte siroza da yol açar. Hastalık ilerledikçe porto-portal (p-p), p-s ve s-s fibröz köprüleşmeler olur. Fibrozis multiasiner nekrozların iyileştiği yerlerde de gelişir, bu skarlarda kollajene ek olarak elastik lifler de bulunur ve dokuda kontraksiyonlar meydana gelir. f. Siroz: Parankimde nodüler formasyon ve beraberinde fibröz dokunun kontrakte olmasıyla yapısal değişiklikler oluşur. Nodüller tamamen oluşup fibröz septalarla sarıldığında siroz gelişir. Karaciğerin yapısı tamamen bozulmadan önce, bazı düzenli alanlar asiner yapıyı korurken, bazı alanlar nodülerdir. Buna inkomplet siroz denir. Bu devrede periseptal olan piecemeal nekrozunun nekroinflamatuvar değişimi azalmadan devam ederse, sirozlu kronik hepatit veya aktif hepatitli siroz denir (12).

İmmünohistokimyasal olarak genellikle anti HBs ve anti HBc antikörler kullanılır. HBs Ag'ne karşı antikör pozitifliği membranöz veya sitoplazmik olabilir. HBs Ag'nin membranöz pozitif olması, HBs Ag'nin hepatositin üstünde veya hepatositlerin arasında olduğunu gösterir;

HBc Ag ekspresyonu ile birliktedir ve dolaylı yoldan aktif viral replikasyonun göstergesidir (13). Sitoplazmik HBs Ag (+)'liği hepatositin dışarı atamadığı HBs Ag'ni gösterir ve beraberinde aktif virüs replikasyonu olabilir veya olmayabilir. HBc Ag'nin ekspresyonu aktif viral replikasyonu gösterir ve serumda HBV DNA ile HBe Ag, aktif hastalığın histolojik bulgularıyla birlikte bulunur (11,14). HBc Ag tercihen çekirdeğe yerleşir ve çok miktarda bulunduğu çekirdekte kumlu görünüme yol açar.

HCV Ag'nin karaciğer hücresinde depolanması immünohistokimyasal olarak ince granüler veya tozlanma benzeri pattern gösterir ve belirgin, parlak floresan granüller süperimpoze olur. Pozitif boyanan hücrelerin tüm sitoplazmasını kapsarken, çekirdekler genellikle negatif boyanır. Bazı çalışmalarda kronik HCV'li hastalarda immünohistokimyasal olarak HCV Ag pozitifliği %23 ile %100 arasında değişmektedir (15-18).

2. Otoimmün Hepatitlerin Morfolojisi: Otoimmün hepatitin histolojik bulguları KAH gibidir. Periportal veya periseptal piecemeal nekrozu ve lenfoplazmositik infiltrasyon olur, p-p veya p-s köprüleşmeler görülebilir (9,19). Bununla birlikte bu tablo birçok akut veya kronik karaciğer hastalığında, çeşitli nedenlerle olabilmektedir (20). Akut klinik relapslar olduğunda, lobüler veya intraasiner hepatit olabilir. Yoğun aktivite,

çok fazla plazma hücrelerinin olması ve hepatositlerin rozet oluşturmaları otoimmün hepatiti düşündürür ancak tanı koydurucu değildir.

Lenfoid agregatların ve granülomların, otoimmün hepatitlerin morfolojik spektrumları içine alınıp alınamayacağı tartışmalıdır (20). Şimdilik kabul edilen görüş, lenfoid agregatların olabileceği ancak granülomların hariç tutulması gerektiğidir. Otoimmün hepatitlerin PBS, primer sklerozan kolanjit veya viral hepatitlerle birlikte olabildiği bilinmektedir ve otoimmün overlap sendromlar olarak değerlendirilmektedir (21,22). Tanı için tipik serolojik bulgularla birlikte, histolojik olarak KAH bulguları ve PBS veya primer sklerozan kolanjit bulgularının olması gerekmektedir. İki hastalığın ayrı anda mı bulunduğu, yoksa otoimmün ortamda hibridizasyon mu olduğu bilinmemektedir (23).

3. İlaça Bağlı Kronik Hepatitlerin Morfolojisi: Akut viral kolestatik hepatiti andıran kolestatik lobüler hepatit, kronik ilaç hepatitinin en sık histolojik bulgusudur. Mikroskopik görünüm viral hepatit, otoimmün hepatit veya ikisinin kombinasyonu şeklinde olabilir. Granümatöz hepatit, steatohepatit veya diğer karaciğer parankim hastalıklarının bulguları da görülebilir. Sentrilobüler hepatit veya non-zonal konfluent nekroz, nadir de olsa kronik ilaç hepatitinin diğer bulgusudur. Eozinofiller gözden kaçmakla beraber ilaç hepatiti için iyi bir histolojik göstergedir. Tanı sadece histolojik bulgularla konamaz. İlacın kesilmesiyle klinik ve immünolojik iyileşme olması; ilacın alınmasıyla tekrarlaması tam için gösterge olmaktadır (14,24).

4. Kriptojenik Hepatitlerin Morfolojisi: Histolojik bulgular kronik viral hepatit veya otoimmün hepatit gibi veya ikisinin birlikteliği şeklindedir. Bir çok hasta ilk olarak sirozla tanımlanabilir (25).

Kronik hepatitler histolojik olarak, akut hepatitin geç devresi, primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit, alkoliklerde görülen kronik karaciğer Hastalığı, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, malign lenfoma ve diğer metabolik hastalıklarla karışabilir. Hastalığın aktivitesinin ve evresinin sayısal olarak skorlanması, hastalığın takibi ve tedaviye verdiği yanıtın izlemi yönünden yararlı olduğu görülmüştür. HAI'nin Ishak modifikasyonu (7), gerek Knodell HAI'ne yapılan eleştirileri bulundurmaması, gerekse değerlendirmede kullanılan parametrelerin uygun olması nedeniyle tercih edilen sınıflamalardan biri olmuştur (Tablo 2, Tablo 3.) Bu konuda yapılacak geniş çaplı araştırmalar, mevcut sınıflamalardan hangisinin

daha iyi olduğunu ortaya koyacaktır.

Tablo 2 Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (Ishak modifikasyonu)

Grade	Skor
A. Periportal veya periseptal interfaz hepatit (piecemeal nekrozu)	
Yok	0
Hafif(fokal, birkaç portal alan)	1
Hafif/ orta (fokal, çoğu portal alan)	2
Orta (portal alan veya septumun %50'sine kadar devamlı)	3
Şiddetli (portal alan veya septumun %50'den fazlasında devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekrozu	2
Çoğu alanda zone 3 nekrozu	3
Zone 3 nekrozu ile birlikte nadir p-s köprüleşme	4
Zone 3 nekrozu ile birlikte çok sayıda p-s köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apoptoz ve fokal iltihap*	
Yok	0
10 x büyütme başına 1 veya az odak	1
10x büyütme başına 2-4 odak	2
10x büyütme başına 5-10 odak	3
10x büyütmede 10'dan fazla odak	4
D. Portal iltihap	
Yok	0
Hafif, bazı veya tüm portal alanlar	1
Orta, bazı veya tüm portal alanlar	2
Orta / şiddetli, tüm portal alanlar	3
Şiddetli, tüm portal alanlar	4

*İnflamatuvar hücrelerin yaygın sinüzoidal infiltrasyonunu içermez.

Ayrıca not edilmesi gereken ancak skorlanmayan özellikler de vardır:

- Safra kanalı inflamasyonu ve harabiyeti
- Lenfoid foliküller
- Hafif, orta veya şiddetli yağlanma
- Küçük veya geniş hücreli hepatosellüler displazi
- Adenomatöz hiperplazi
- Demir veya bakır depolanması
- İntrasellüler inklüzyonlar (örneğin PAS-pozitif globüller, Mallory cisimcikleri)

Tablo 3 Evreler

Histolojik yapı	Skor
Fibrozis yok	0
Bazı portal alanlara, kısa fibröz septum olsun veya olmasın fibröz yayılım olması	1
Çoğu portal alana, kısa fibröz septum olsun veya olmasın fibröz yayılım olması	2
Çoğu portal alana fibröz yayılımla birlikte yer yer p-p köprüleşme	3
Portal alanlara fibröz yayılımla birlikte belirgin köprüleşme (p-p ve p-s)	4
Belirgin köprüleşme (p-p ve/veya p-s) ile birlikte yer yer nodüller (inkomplet siroz)	5
Komplet siroz	6

KAYNAKLAR

1. Rezsents KJ, Foster RB, Goldstein MD. The As, Bs, Cs, Ds and Es of hepatitis. AAOHN J 46:205-216,1998.
2. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle HJ, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. Hepatology 19:1513-1520,1994.
3. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1:431-435,1981.
4. Schlichting P, Holand B, Paulsen H. Liver biopsy in chronic aggressive hepatitis. Diagnostic reproducibility in relation to size of specimen. Scan J Gastroenterol 18:27-32,1983.
5. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. J Hepatol 13:372-374,1991.
6. Ludwig J. The nomenclature of chronic active hepatitis: an obituary. Gastroenterology 105:274-278,1993.
7. Ishak K, Baptist A, Bianchi L, et al. Histologic grading and staging of chronic hepatitis. Summarises the views of a meeting held at Rheilfelden, Switzerland from May 8-12, 1994. J Hepatol 22:696-699,1995.
8. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis: recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. J Clin Pathol 31:395-414,1978.
9. Mendenhall CL, Seeff L, Diehl AM, et al. Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis: Their prevalence and clinical relevance. Hepatology 14:581-589,1991.
10. Bianchi L, De Groote J, Desmet VJ, et al. Acute and chronic hepatitis revisited. Review by an international group. Lancet 2:914-919,1977.
11. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, et al. A classification of chronic hepatitis. Lancet 2:626-628,1968.
12. Anthony PP, Vogel CL, Barker LF. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. J Clin Pathol 26:217-223,1973.
13. Goodman ZD, Ishak KG. Histopathology of hepatitis C infection. Semin Liver Dis. 15:70-81,1995.
14. Bianchi L, Gudat F. Chronic hepatitis. In: Mac Sween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portman BC, eds. Pathology of the Liver, 3rd ed. Churchill Livingstone, p. 249-395,1994.
15. Scheuer PJ, Krawczynski K, Dhillon AP. Histopathology and detection of hepatitis C virus in liver. Springer Semin Immunopathol 19:27-45,1997.
16. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH, Krawczynski K. Changes in hepatitis C virus antigen in liver with antiviral therapy. Gastroenterology 105:858,1993.
17. Gonzales-Peralta RP, Fang JW, Davis GL, et al. Significance of hepatic expression of hepatitis C viral antigens in chronic hepatitis C. Dig Dis Sci 40:2595,1995.
18. Krawczynski K, Beach MJ, Bradley DW, et al. Hepatitis C virus antigen in hepatocytes; immunomorphological detection and identification. Gastroenterology 103:622,1992.
19. Ludwig J. Morphology of chronic active hepatitis; differential diagnosis and therapeutic implications. In: Czaja AJ, Dickson ER, eds. Chronic-Active Hepatitis; the Mayo Clinic Experience. New York, Marcel Dekker Inc., p.83-104,1986.
20. Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sheriok S, Brown D, Dushekio GM. The pathology of hepatitis C. Hepatology 15:567-571,1992.
21. Mieli-Vergani G, Lobo-Yeo A, McFarlane BM, McFarlane IG, Mowat AP, Vergani D. Different immune mechanisms leading to autoimmunity in primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis of childhood. Hepatology 9:198-203,1989.
22. Ludwig J, Czaja AJ, Dickson ER, LaRusso NF, Weissner RH. Manifestations of nonsuppurative cholangitis in chronic hepatobiliary diseases: morphologic spectrum, clinical correlations and terminology. Liver 4:105-116,1984.
23. Vento S, O'Brein CJ, McFarlane IG, Edleson ALWF, Williams R. T-lymphocyte sensitization to hepatocyte in autoimmune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. Evidence for different underlying mechanisms and different antigenic determinants as targets. Gastroenterology 91:810-817,1986.
24. Ludwig J, McFarlane IG, Rakela J, et al. International working party report: Terminology of chronic hepatitis. Am J Gastroenterol 90:181-189,1995.
25. Poulsen H, Christoffersen P. Atlas of liver Biopsies. Copenhagen, Munksgaard, 1979.