Refresher Course

การประเมินความรุนแรงของการอักเสบและการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างที่เกิดจากโรคไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง ในรูปของการให้คะแนนตามลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เปลี่ยนแปลงเห็นทางกล้องจุลทรรศน์

คณิต อธิสุข พ.บ.*

บทนำ

โรคไวรัสตับอักเสบ มีความสำคัญและยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศไทย ในปัจจุบันการวินิจฉัยโรคสามารถทำได้จากอาการ, อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเคมีเลือด แม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะหายขาดจากโรคและกลับเป็นปกติ แต่ก็มีผู้ป่วยประมาณ 10% ที่ประสบปัญหาการอักเสบเรื้อรัง[1] การตรวจชิ้นเนื้อตับ liver needle biopsy มีบทบาทสูงในการบอกความรุนแรงของโรค, ช่วยในการพยากรณ์โรค, ชี้แนะการรักษา และการติดตามการรักษาโรค บทความนี้ได้นำเสนอการให้คะแนนลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เปลี่ยนแปลงและพบเห็น เพื่อเป็นแนวทางในการบอกความรุนแรงของโรค

การอักเสบของตับที่เกิดจากเชื้อไวรัส แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ โรคไวรัสตับอักเสบเฉียบพลัน acute viral hepatitis และโรคไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง chronic viral hepatitis โดยอาศัยระยะเวลาของการแสดงอาการนานกว่า 6 เดือน[2] เป็นข้อบ่งชี้แยกประเภท (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. การแยกชนิดโรคไวรัสตับอักเสบทางพยาธิวิทยา (Pathologic classification of viral hepatitis)

Acute viral hepatitis
- acute viral hepatitis, classical type
- acute viral hepatitis with submassive to massive necrosis
- subsiding viral hepatitis or resolving hepatitis
- acute viral hepatitis with transition to chronicity
Chronic viral hepatitis
- chronic hepatitis indicating etiology, grade and stage
Chronic viral carrier states
Viral cirrhosis and hepatocellular carcinoma

Adapted from reference [1]

ภาควิชาพยาธิวิทยา, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร 10700.

จนถึงปัจจุบัน International Association of the Study of the Liver (IASL) และ The World Congresses of Gastroenterology[3] ได้เสนอการให้ชื่อและการรายงานผลตรวจชิ้นเนื้อตับในโรคไวรัสตับอักเสบเรื้อรังในมาตราฐานเดียวกันโดยอิง 3 ลักษณะ

1. ระบุสาเหตุของการเกิดการอักเสบ etiology โดยอาศัยการแปลผลร่วมกับประวัติการเจ็บป่วย ผลการตรวจทางเคมีเลือดต่าง ๆ ตารางที่ 2 ได้แสดงการแบ่งชนิดของโรคตับอักเสบเรื้อรังตาม etiology

2. ระบุความรุนแรงของการอักเสบ grading of the disease activity หมายถึงความรุนแรงของการเปลี่ยนแปลงทางลักษณะจุลกายวิภาค histopathologic change ที่พบในบริเวณ portal เรียกว่า portal hepatitis, ในบริเวณ periportal เรียกว่า periportal hepatitis และในบริเวณ lobular เรียกว่า lobular hepatitis โดยให้ระดับความรุนแรงเป็น 5 ขั้นคือ 0 = inactive, 1 = minimal active, 2 = mild active, 3 = moderate active และ 4 = severe active ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3

อย่างไรก็ตามแพทย์สามารถประเมินความรุนแรงของการอักเสบโดยอาศัย การให้คะแนนตามแบบ Histological Activity Index of Knodell[4] (Knodell's score or HAI score of Knodell) ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดในท้ายของบทความนี้

3. ระบุการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างที่เกิดจากความรุนแรงของการอักเสบ staging of chronic hepatitis หมายถึงการเกิดเยื่อผังผืด (fibrosis) ของเนื้อเยื่อตับ ที่เป็นผลจากการอักเสบการทำลายของเซลล์ตับนำไปสู่การทำลายของโครงสร้าง liver architecture เช่น เกิด bridging fibrosis หรือ cirrhosis ดังแสดงในตารางที่ 4

ดังนั้น ในปัจจุบันการให้การวินิจฉัยผลการตรวจชิ้นเนื้อตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง จึงให้ในลักษณะคำบรรยายพร้อมระบุ สาเหตุ, ความรุนแรงของการอักเสบ และ การเปลี่ยนแปลงในโครงสร้าง พร้อมทั้งการให้คะแนนตามแบบ Histological Activity Index หรือ Knodell's score เพื่อใช้ในการประเมินโรคในผู้ป่วยขณะนั้น ดังตัวอย่างการให้คำวินิจฉัยการตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยาแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 2. Etiologic classification of chronic hepatitis and chronic biliary diseases

Chronic (nonbiliary) hepatitis
- Autoimmune hepatitis
- Chronic hepatitis B
- Chronic hepatitis B and D
- Chronic hepatitis C
- Chronic drug-induced hepatitis
- Chronic hepatitis, unclassified as to viral or autoimmune etiology (including cryptogenic chronic hepatitis)
- Wilson's disease of the liver
- Alpha-1-antitrypsin disease of the liver
Chronic biliary disease
- Primary biliary cirrhosis
- Primary sclerosing cholangitis
- Autoimmune cholangitis

Quoted from reference[5]

ตารางที่ 3. Grading of disease activity in chronic hepatitis

Grading Terminology		Criteria	
Score	Descriptive	Lymphocytic piecemeal necrosis	Lobular inflammation and necrosis
0	portal inflammation only; no activity	none	none
1	minimal	minimal, patchy	minimal; occasional spotty necrosis
2	mild	mild; involving some or all portal tracts	mild; little hepatocellular damage
3	moderate	moderate; involving all portal tracts	moderate; with noticeable hepatocellular change
4	severe	severe; may have bridging fibrosis	severe; with prominent diffuse hepatocellular damage

Quoted from reference [5]

ตารางที่ 4. Staging of chronic hepatitis

Staging Score	Terminology descriptive	Criteria
0	no fibrosis	normal connective tissue
1	portal fibrosis	fibrous portal expansion
2	periportal fibrosis	periportal or rare portoportal septa
3	septal fibrosis	fibrous septa with architectural distortion; no obvious cirrhosis
4	cirrhosis	cirrhosis

Quoted from reference [5]

ตารางที่ 5. Sample reports for chronic hepatitis

Clinical and laboratory information available
Chronic hepatitis C, mildly active, with bridging fibrosis (or stage 3)
Chronic hepatitis B, severely active, with periportal fibrosis (or stage 2)
Autoimmune hepatitis, minimally active, with cirrhosis (or stage 4)
Primary biliary cirrhosis, stage 2
Clinical and laboratory information unavailable
Portal hepatitis, cause undetermined, without fibrosis
Lobular hepatitis (drug-induced? unresolved viral?)

Quoted from reference[5]

Acute viral hepatitis with transition to chronicity

การอักเสบของตับโดยเชื้อไวรัสตับอักเสบที่จะนำไปสู่ภาวะเรื้อรังของโรคนั้น พบได้ในกรณีที่เซลล์ตับถูกทำลายอย่างมาก (submassive และ massive hepatic necrosis) หรือการเกิดการตายของเซลล์ตับในโรคตับอักเสบเฉียบพลันที่มีแนวโน้มไปภาวะเรื้อรัง[6] การทำลายของโครงสร้างของตับเกิดการยุบตัวของโครงสร้าง (reticulin framework) (รูปที่ 1A,B) ต่อมาขบวนการซ่อมแซมของร่างกายเกิดขึ้นในรูปของการเกิดเยื่อผังผืด (fibrosis) ลักษณะการยุบตัวของโครงสร้างพร้อมกับการเกิดเยื่อผังผืด อาจจะเกิดการยุบตัวจากบริเวณ portal ไปบริเวณ portal เรียกว่า portoportal bridging fibrosis หรือ การยุบตัวจากบริเวณ portal ไปยัง central เรียกว่า portocentral bridging fibrosis หรือ จากบริเวณ central ไปยัง central เรียกว่า centrocentral bridging fibrosis

เมื่อการทำลายและยุบตัวของโครงสร้างและการเกิด bridging fibrosis อย่างรุนแรง เกิดการเชื่อมต่อของเยื่อผังผืดล้อมรอบกลุ่มเซลล์ตับ หรือที่เรียกว่า regenerating nodules ภาวะนี้ก็รู้จักกันในคำว่าตับแข็ง (cirrhosis) (รูปที่ 2)

ดังนั้นในการวินิจฉัยโรคไวรัสตับอักเสบเฉียบพลัน จำเป็นอย่างยิ่งต้องมองหาลักษณะของการยุบตัวของโครงสร้างและการเกิดเยื่อผังผืด ทั้งนี้จะเป็นลักษณะบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่มีแนวโน้มไปเป็นภาวะเรื้อรัง ซึ่ง Bayer และคณะ ได้รายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับล้มเหลวในโรคไวรัสตับอักเสบเฉียบพลันมีอัตราตายสูงถึง 19% และพบว่าเกิดภาวะตับแข็งต่อมาถึง 37%.[7]

Piecemeal necrosis เป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญที่บ่งชี้ถึงภาวะอักเสบเรื้อรัง โดยเซลล์ตับแถวสุดท้ายที่อยู่ชิดกับ portal areas (limiting cell plates) ถูกกินทำลายหรือหายไป พร้อมกับมีเซลล์อักเสบได้แก่ lymphocytes, plasma cells แทรกเข้ามาล้อม พร้อมกับเกิดเยื่อผังผืดล้อมเซลล์ แทรกกินทำลายคืบเข้าไปในเนื้อเซลล์ตับ (liver parenchyma) (รูปที่ 3)

Lymphoid aggregation และ intense inflammatory cell infiltration ใน portal areas ก็เป็นลักษณะที่บ่งชี้แนวโน้มของโรคไปสู่ภาวะเรื้อรังด้วยเช่นกัน

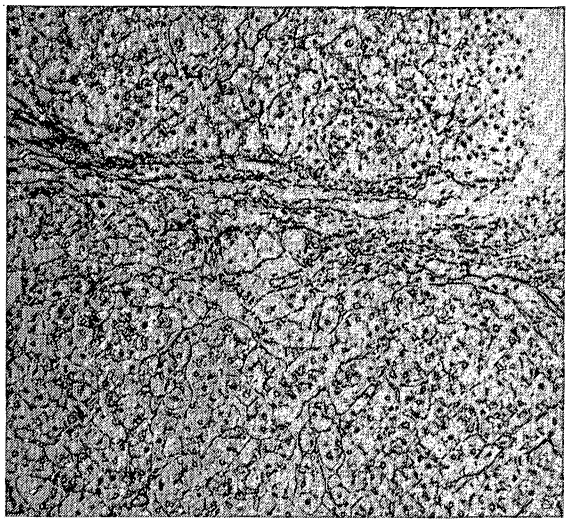


Figure 1A. Dropping out of hepatocytes with collapsing reticulin frame work and forming bridging fibrosis. (Reticulin stain x 100)

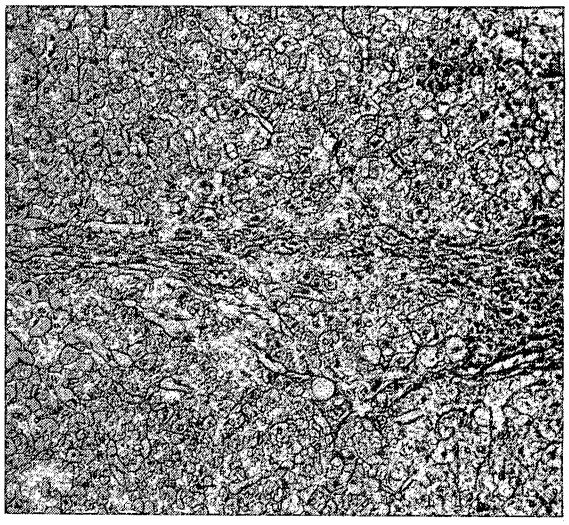


Figure 1B. Acute viral hepatitis with transition to chronicity. Dropping out of hepatocytes with collapsing reticulin frame work and forming bridging fibrosis. (Masson stains x 100)

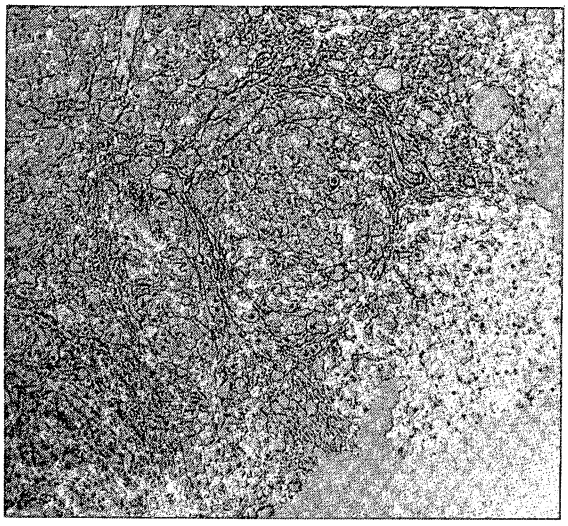


Figure 2. Cirrhosis. Portoportal bridging fibrosis with regenerated nodules and chronic inflammatory cell infiltration in the fibrosis. (Hematoxylin and eosin stain x 100)

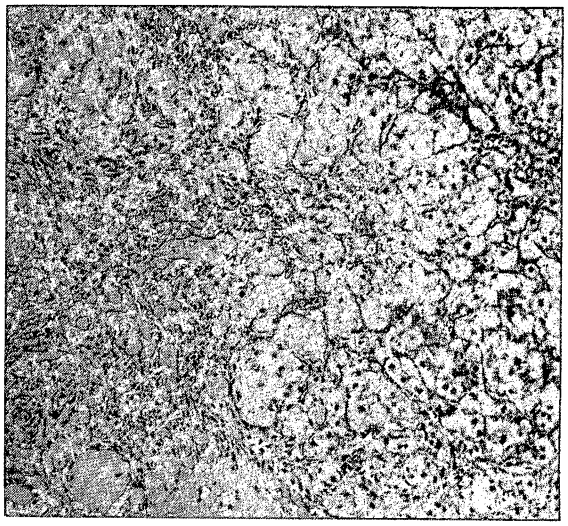


Figure 3. Piecemeal necrosis. Loss of hepatocytes in the limitting cell plates with inflammatory reaction of lymphocytes and plasma cells. (Hematoxylin and eosin stain x 400)

ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบในโรคไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง

การวินิจฉัยโรคไวรัสตับอักเสบเรื้อรังทางพยาธิวิทยาโดยดูจากลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่เห็นด้วยกล้องจุลทรรศน์นั้น แม้ว่าการอักเสบอาจเกิดขึ้นได้ใน 3 บริเวณ คือบริเวณ portal เรียกว่า portal hepatitis, บริเวณ periportal เรียกว่า periportal hepatitis และบริเวณ lobular เรียกว่า lobular hepatitis แต่สำหรับการอักเสบเรื้อรังได้ให้ความสำคัญของการเปลี่ยนแปลงในบริเวณ portal และ periportal เป็นหลัก ซึ่งต่างจากการอักเสบของตับในระยะเฉียบพลัน ที่มีการเปลี่ยนแปลงส่วนใหญ่ในบริเวณเซลล์ตับ lobular area

ภาพรวมที่เห็นคือพบว่าบริเวณ portal จะกว้างขึ้น ซึ่งเป็นผลจากการที่มีเซลล์อักเสบชนิด lymphocytes และ plasma cells เข้าไปแทรกอยู่ (รูปที่ 4) และบางครั้งอาจรวมกันเป็นกลุ่มที่เรียกว่า lymphoid aggregation ท่อน้ำดีและเส้นเลือดในบริเวณ portal จะไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน การเปลี่ยนแปลงที่บ่งบอกถึงความรุนแรงรวมทั้งแนวโน้มการพยากรณ์โรคคือ การเปลี่ยนแปลงในเซลล์ตับแถวสุดท้ายชิดกับ portal area (limiting liver cell plate หรือ periportal hepatocytes) โดยที่เซลล์ตับเหล่านี้ถูกทำลาย, ตาย หรือสลายไป และมีเซลล์อักเสบชนิด lymphocyte เข้ามาล้อมหรือแทนที่ การตายและทำลายเซลล์ตับจะเกิดรอบ portal area คล้ายรอยหนูแทะ ลักษณะแบบนี้เรียกว่า piecemeal necrosis[8] (รูปที่ 5) เมื่อเซลล์ตับตายหรือสลายไป พร้อมกับเกิดยุบตัวของโครงสร้าง และขบวนการซ่อมแซมนำสาร collagen เข้ามาแทนที่กลายเป็นเยื่อผังผืด (fibrosis) เมื่อการอักเสบรุนแรงลุกลามเข้าไปในเนื้อเยื่อตับในบริเวณ lobular หรือ liver parenchyma เกิดการเชื่อมต่อของเส้นใยเยื่อผังผืด (bridging fibrosis) (รูปที่ 6) ซึ่งมี 3 ลักษณะเรียกว่า portoportal bridging fibrosis, portocentral bridging fibrosis หรือ centrocentral bridging fibrosis เมื่อการทำลายและยุบตัวของโครงสร้างและการเกิด bridging fibrosis อย่างรุนแรง เกิดการเชื่อมต่อของเยื่อผังผืดล้อมรอบกลุ่มเซลล์ตับ หรือที่เรียกว่า regenerating nodules ทำให้เกิดภาวะตับแข็ง (cirrhosis) (รูปที่ 7)

แม้ว่าโดยภาพรวมจะเห็นลักษณะของการอักเสบแบบเรื้อรัง แต่บ่อยครั้งจะพบว่ามีการอักเสบของเซลล์ตับแบบลักษณะเฉียบพลันผสมปนกับลักษณะการอักเสบเรื้อรัง[9] ซึ่งลักษณะแบบนี้บ่งบอกถึงการอักเสบของตับยังคงดำเนินอยู่ การเปลี่ยนแปลงนี้เกิดในบริเวณเซลล์ตับหรือ lobular area เห็นลักษณะเซลล์บวม swelling หรือ ballooning อาจพบการตายของเซลล์ตับหรือล้อมรอบโดยเซลล์ชนิด lymphocyte และ plasma cells (รูปที่ 8) เดิมเรียกลักษณะการอักเสบของเซลล์ตับในส่วนของ periportal, portal และ lobular areas แบบนี้ว่า chronic aggressive hepatitis ต่อมาเรียกเป็น chronic active hepatitis และแบ่งความรุนแรงของการอักเสบเป็นระดับน้อย mild, ปานกลาง moderate และรุนแรง severe ในปัจจุบันได้ใช้การให้คะแนนบอกถึงความรุนแรงของการอักเสบ ซึ่งจะได้กล่าวต่อไปในเรื่องการรายงานผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ

ในตารางที่ 6 ได้รวบรวมลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาที่พบในตำแหน่งต่าง ๆ ในโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบ



Figure 4. Widening of portal areas with chronic inflammatory cells of monoclear cell infiltration with piecemeal necrosis in the periportal areas. (Hematoxylin and eosin stain x 400)

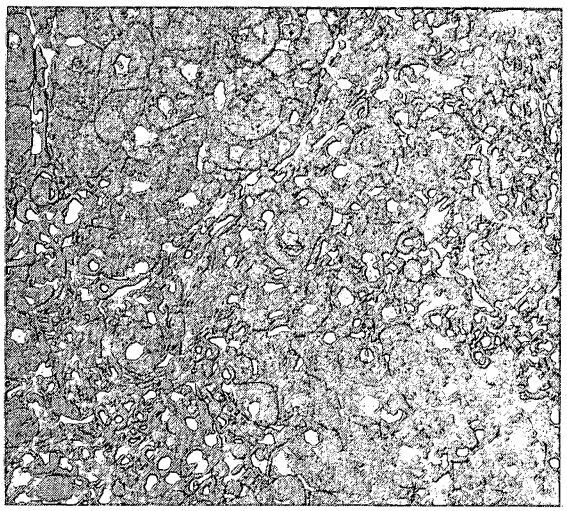


Figure 5. Piecemeal necrosis : mononuclear cell infiltration and entrapping the hepatocytes in the periportal areas with damaging the liver cell plate. (Hematoxylin and eosin stain x 400)

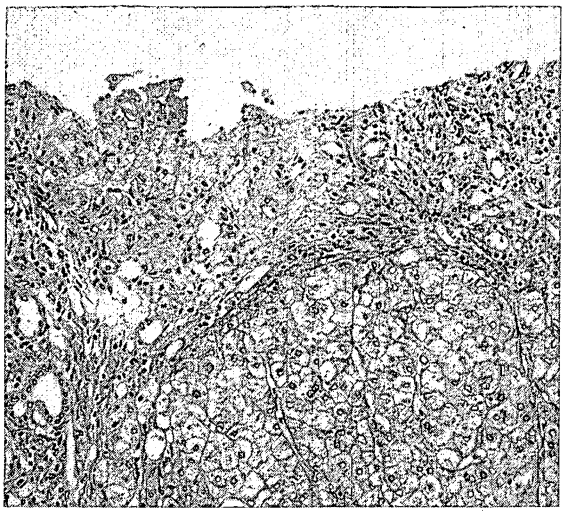


Figure 6. Bridging fibrosis of porto-portal type : the piecemeal necrosis extends into the liver parenchyma with collapsing of framework and bridging fibrosis is formed. (Hematoxylin and eosin stain x 400)

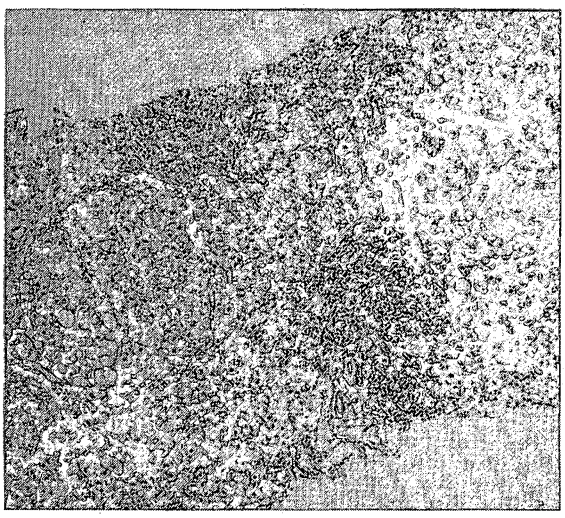


Figure 7. Severe bridging fibrosis with extension and surrounding the liver parenchyma forming regenerating nodules or "cirrhotic nodules" (Hematoxylin and eosin stain x 400)

ตารางที่ 6. Histologic findings in chronic viral hepatitis

Location of inflammation	Structural and cellular changes
- portal area (รูปที่ 4)	- widening of portal area - mainly mixture of lymphocyte and plasma cell infiltration - rare bile duct damage or lymphocytic cholangitis, except in viral C hepatitis - rare lymphoid aggregation[10,11], except in viral C hepatitis
- periportal area (รูปที่ 5,6)	- piecemeal necrosis[12] depends on grade or severity of inflammation activity as mild, moderate, severe - bridging fibrosis[13], portoportal type, portocentral type depends on stage or degree of fibrosis
- lobular area (รูปที่ 8)	- single small clusters of mononuclear cells rather than confluent sheets with mild scattered hepatocelular damage, with or without disarray and necrosis[9]

อย่างไรก็ตามมีโรคตับอักเสบเรื้อรังจากสาเหตุอื่น ๆ ที่มีลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาคล้ายกับลักษณะที่พบในโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบ เช่น Drug-induced hepatitis, alcoholic hepatitis, autoimmune hepatitis และ Wilson's disease ซึ่งในแต่ละโรคก็อาจมีลักษณะเฉพาะทางพยาธิวิทยาที่ใช้ช่วยในการวินิจฉัยโรคได้

ภาวะ steatosis หรือลักษณะที่เห็น fatty vacuoles ในเซลล์ตับโดยปกติในภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบมักจะไม่พบยกเว้นไวรัสตับอักเสบซี[10,11] ภาวะ steatosis มักจะพบไม่รุนแรง (mild form) และไม่เป็นเฉพาะที่ (nonzonal) ถ้าพบร่วมกับ Mallory's hyaline body (รูปที่ 9) จะนึกถึงภาวะตับอักเสบจากแอลกอฮอล์

ภาวะ cholestasis หรือการคั่งของน้ำดีจะพบได้บ้างใน lobular area ในระยะที่มีการอักเสบเรื้อรังผสมกับการอักเสบเฉียบพลัน แต่จะพบบ่อยในโรคตับอักเสบเรื้อรังที่มีสาเหตุจากการอักเสบของท่อน้ำดี เช่น โรค primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis หรือการอุดตันของระบบท่อน้ำดี

ในตารางที่ 7 ได้เปรียบเทียบลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาที่พบได้ในโรคไวรัสตับอักเสบเรื้อรังชนิด บี, ซี และ ดี

ตารางที่ 7. Histopathologic changes in chronic viral hepatitis B, C and D[14,15,16]

Histopathologic change	HBV	HCV	HDV
Portal inflammation			
- lymphoplasma cell infiltration	++	+++	++
- lymphoid aggregation	-	+++	-
- bile duct damage or lymphocytic cholangitis	-	+++	-
Periportal inflammation			
- piecemeal necrosis	++	++	++
- bridging fibrosis	++	++	++
Lobular inflammation			
- cluster of mononuclear cell infiltration	+	++	++
- hepatocellular damage, swelling	+	+	+++
- hepatocellular disarray	+	+	++
- degenerate or regenerate hepatocyte	+	++	++
- fatty change of hepatocytes[3]	-	+++	+
- ground glass hepatocytes (รูปที่ 10)	+++	-	-

ประโยชน์ของการตรวจทางพยาธิวิทยาในการบอกความรุนแรงของโรคและการติดตามการรักษา

การรายงานผลการตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยาได้พัฒนามาตลอดช่วงสามทศวรรษ เพื่อให้เกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยมากที่สุด โดยบ่งบอกถึงความรุนแรงของโรค แนวโน้มของการดำเนินโรคและใช้ในการติดตามผลการรักษาโรค

วัตถุประสงค์ของการตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยา แพทย์ผู้รักษาต้องการทราบถึงสาเหตุของโรค (etiology), ประเมินผลการตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยากับประวัติ, อาการ อาการแสดงและผลการตรวจเลือด (clinicopathological evaluation) ผลการตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยาอาจจะสนับสนุนการวินิจฉัย หรือใช้วิเคราะห์แยกโรคบางโรคออกจากการคาดการวินิจฉัย

ในระยะหลัง การรายงานผลการตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยา ได้เน้นถึงการบอกความรุนแรงของโรค (grading หรือ activity of inflammation) รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างของเซลล์ตับจากความรุนแรงของการอักเสบ (staging or degree of fibrosis) ทั้งสามลักษณะคือ สาเหตุ, ความรุนแรงของโรค และการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างจะบอกหรือชี้นำให้แพทย์ผู้รักษา คาดหมาย วางแผน และประเมินการรักษา ได้อย่างถูกต้องแม่นยำ ร่วมกับอาการ อาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ[17]

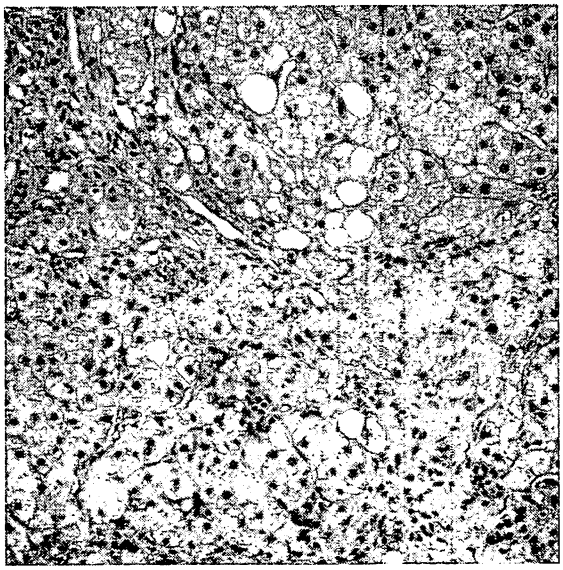


Figure 8. Lobular inflammation in chronic viral hepatitis : the liver cells show swelling or ballooning appearance with mononuclear cell infiltration. Foci fo liver cell necrosis are seen. Extension of fibrosis and replacement forming bridging fibrosis is found. (Hematoxylin and eosin stain x 400)

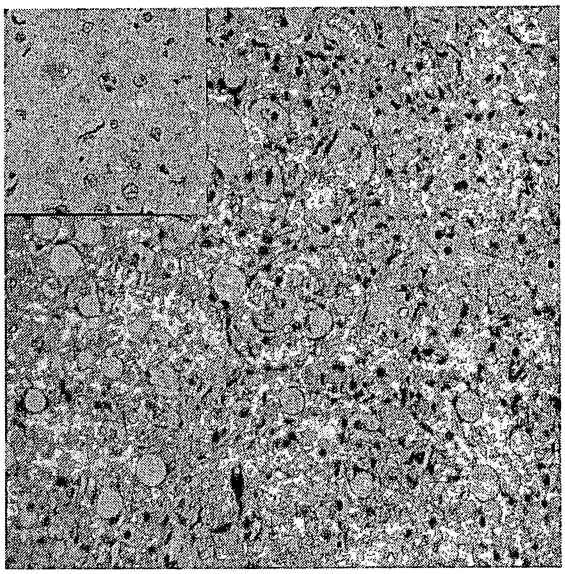


Figure 9. Alcoholic hepatitis. Fatty change with neutrophilic infilatration and Mallory bodies in the centrilobular area. (Hematoxylin and eosin stain x 100)

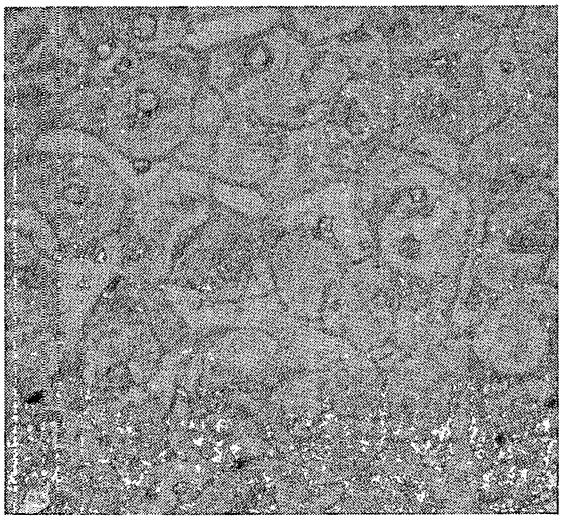


Figure 10. Ground-glass hepatocytes found in the chronic viral hepatitis B. (Hematoxylin and eosin stain x 400)

การตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะ ช่วยในการประเมินการดำเนินของโรค ผลการรักษา และใช้ในการวางแผนการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคไวรัสตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีหรือซีที่มีโอกาสในการเกิดการเปลี่ยนแปลงชนิดของเซลล์ตับไปเป็นเซลล์มะเร็งเซลล์ตับปฐมภูมิ (hepatocellular carcinoma) ได้

ในปีพุทธศักราช 2524 Knodell และคณะ[4] ได้นำเสนอการประเมินความรุนแรงของการอักเสบและการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างที่เกิดจากโรคไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง ในรูปของการให้คะแนนตามลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เปลี่ยนแปลงเห็นทางกล้องจุลทรรศน์ โดยแบ่งการให้คะแนนเป็นสี่กลุ่ม คือ

1. Periportal +/- bridging necrosis parameter เป็นการประเมินการเปลี่ยนแปลงที่เห็นในบริเวณ periportal ร่วมกับการเกิด bridging fibrosis ลักษณะที่สำคัญที่สุดที่ใช้ในการประเมินคือ piecemeal necrosis โดยกระจายคะแนนตั้งแต่ 0 - 10 (ตารางที่ 8)

2. Intralobular degeneration and focal necrosis เป็นการประเมินการเปลี่ยนแปลงในบริเวณเซลล์ตับโดยประเมินลักษณะการบวม (ballooning hepatocytes), การตายสลายของเซลล์ตับ (degeneration), การแทรกของเซลล์อักเสบชนิด lymphocytes ในบริเวณเนื้อตับ โดยกระจายคะแนนตั้งแต่ 0 - 4 (ตารางที่ 8)

3. Portal inflammation เป็นการประเมินการเปลี่ยนแปลงที่เห็นในบริเวณ portal จากปริมาณเซลล์อักเสบชนิด lymphocyte และ plasma cells ที่แทรกในบริเวณดังกล่าว โดยกระจายคะแนนตั้งแต่ 0 - 4 (ตารางที่ 8)

4. Fibrosis เป็นการประเมินความรุนแรงในการเปลี่ยนแปลงที่มีการทำลายโครงสร้างของเซลล์ตับทำให้เสียลักษณะแถวเรียง (trabecular pattern) และเกิดเยื่อผังผืดเข้ามาแทนที่เกิดลักษณะ bridging fibrosis การเชื่อมต่อของเยื่อผังผืดจากบริเวณ portal ไปสู่บริเวณ porta หรือ central หรือการล้อมรอบเซลล์ตับจนเกิดลักษณะ regenerating nodule ซึ่งบ่งชี้ภาวะตับแข็ง cirrhosis กระจายของคะแนนมีตั้งแต่ 0 - 4 (ตารางที่ 8)

ดังนั้นในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง จึงได้รับคะแนนบอกความรุนแรงของโรคและคะแนนการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างโดยได้รับการประเมินคะแนนตั้งแต่ 0 - 22

ต่อมาในปีพุทธศักราช 2538 Batts และคณะ[5] ได้พัฒนาปรับปรุงการให้คะแนนตามลักษณะ HAI Knodell score ใหม่ โดยในส่วนของความรุนแรงของการอักเสบ (grade) และการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างได้ปรับปรุงให้ง่ายในการให้คะแนนดังแสดงในตารางที่ 4 และ 5 แบ่ง grade ออกเป็น 5 grades คือ grade 0, 1, 2, 3, 4 และแบ่ง stage ออกเป็น 5 stages เช่นกันคือ stage 0, 1, 2, 3, 4

อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน การให้คะแนนยังนิยมใช้การให้คะแนนตามแบบ HAI Knodell score มากกว่าของ Batts

ในทางปฏิบัติการแสดงผลในรายงานทางพยาธิวิทยา จึงพัฒนาจากการให้การวินิจฉัยเฉพาะชื่อโรคเช่น chronic active hepatitis และ chronic persistent hepatitis ซึ่งให้รายละเอียดน้อยเกี่ยวกับพยาธิสภาพ มาเป็นการบอกรายละเอียดทั้งสาเหตุ etiology, ความรุนแรงของการอักเสบ grade or activity of inflammation และการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างของเนื้อตับ stage or degree of fibrosis ในตารางที่ 9 ได้แสดงให้เห็นเปรียบเทียบลักษณะการรายงานในสามลักษณะ

ตารางที่ 8. Histologic Activity Index for Numerical Scoring of liver biopsy specimen

Periportal +/- bridging necrosis	score	Intralobular degeneration and focal necrosis	score	Portal inflammation	score	Fibrosis	score
a. none	0	a. none	0	a. no portal inflammation	0	a. no fibrosis	0
b. mild piece-meal necrosis	1	b. mild(acidophilic bodies, ballooning degeneration and/ or scattered foci of hepatocellular necrosis in <1/3 of lobules or nodules)	1	b. mild(sprinkling of inflammatory cells in < 1/3 of portal tracts)	1	b. fibrous portal expansion	1
c. moderate piecemeal necrosis (involves less than 50% of the circum-ferences of most portal tracts	3	c. moderate (involvement of 1/3 - 2/3 of lobules or nodules)	3	c. moderate (increased inflammatory cells in 1/3-2/3 portal tracts)	3	c. bridging fibrosis (portoportal or portocentral linkage	3
d. marked piecemeal necrosis more than 50% of the circumference of most portal tracts)	4	d. marked (involvement of > 2/3 of lobules or nodules)	4	d. marked (dense packing of inflammatory cells in >2/3 of portal tracts)	4	d. cirrhosis	4
e. moderate piecemeal necrosis plus bridging necrosis	5						
f. marked piecemeal necrosis plus bridging necrosis	6						
g. multilobular necrosis	10						

ตารางที่ 9. Samples of reporting system for chronic hepatitis

Old reporting system	Knodell's system	Batt's system
Chronic active hepatitis, mild	Chronic portal hepatitis, mild active without bridging fibrosis compatible with viral B hepatitis HAI score is 3/22 (1 for periportal necrosis, 1 for lobular inflammation, 1 for portal inflammation and 0 for fibrosis)	Chronic hepatitis B, mild activity grade 2, without bridging fibrosis stage 0
Chronic active hepatitis, severe	Chronic portal and lobular hepatitis, severe active with severe bridging fibrosis, compatible with viral B hepatitis HAI score is 16/22 (6 for periportal necrosis, 3 for lobular inflammation, 4 for portal inflammation and 3 for fibrosis)	Chronic hepatitis B, severe activity grade 4, with bridging fibrosis stage 3
Chronic persistent hepatitis	Chronic portal hepatitis, mild active without bridging fibrosis, mild fatty change; compatible with viral C hepatitis HAI score is 2/22 (1 for periportal necrosis, 0 for lobular inflammation, 1 for portal inflammation and 0 for fibrosis)	Chronic hepatitis C, minimal activity grade 1, without bridging fibrosis stage 0
Lupoid hepatitis	Chronic portal hepatitis, moderate active with cirrhosis; compatible with autoimmune hepatitis, HAI score is 17/22 (6 for periportal necrosis, 3 for lobular inflammation, 4 for portal inflammation and 4 for fibrosis)	Autoimmune hepatitis, moderate activity grade 3, with cirrhosis stage 4

จะเห็นได้ว่าการรายงานผลการตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยาในโรคตับอักเสบเรื้อรังในปัจจุบันโดยการให้คะแนนหรือบอก grade และ stage นั้น จะเกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยสูงสุดเมื่อทำการตรวจชิ้นเนื้ออย่างต่อเนื่องในระยะเวลาที่เหมาะสม โดยผลการตรวจครั้งแรกจะเป็นผลการตรวจเริ่มต้นเพื่อใช้เปรียบเทียบกับผลการตรวจในครั้งต่อไป การประเมินผลการตรวจอาจประเมินได้ทั้งในส่วนของ grade ซึ่งบอกแพทย์ผู้รักษาถึงการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้น หรือคงที่ หรือเลวลงในบริเวณที่เกิดการอักเสบทั้งสามบริเวณคือ periportal area, portal area และ lobular area ในส่วนของ fibrosis การประเมินผลการรักษาว่ามีผลดีคงที่หรือเลวลงในการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างมีความสำคัญมาก บอกถึงการดำเนินของโรค แนวโน้มของโรคที่อาจจะเข้าสู่สภาวะตับแข็ง หรือการแปรเปลี่ยนไปสู่มะเร็งเซลล์ตับ

REFERENCES

1. Philips MT, Poucell S. Modern Aspects of the morthology of viral hepatitis. Symposium on viral hepatitis. Human Pathology 1981; **12:** 1060 - 1084.
2. Leevy CM, Popper H, Sherlock S. Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and diagnostic methodology. Washington, D.C. U.S. Government Printing Office, 1976 :DHEW publication no (NIH) 76-725. (Fogarty International Center Proceeding, no. 22).
3. Ludwig J, et al. International working party. Terminology of chronic hepatitis. Am J Gastroenterol 1995; **90:** 181-189.
4. 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 1981; **1:** 431-435.
5. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis : An update on Terminology and Reporting. Am J Surg Pathol 1995; **19:** 1409-1417.
6. MacSween NMR. Pathology of viral hepatitis and its sequelae. Clin Gastroent 1980; **9:** 23.
7. Boyer JL, Klatskin G. Pattern of necrosis in acute viral hepatitis. Prognostic value of bridging (subacute hepatic necrosis). N Engl J Med 1970; **283:** 1063.
8. Ishak KG. Chronic hepatitis; morphology and nomenclature. Mod Pathol 1994; **7:** 690-713.
9. Burgart LF, Batts KP, Ludwig J, Nikias G, Czaja AJ. Recent onset autoimmune hepatitis. Biopsy findings and clinical correlations. Am J Surg Pathol 1995; **19(6):** 699-708.
10. Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis : a comparative analysis. Hepatology 1992; **15:** 572-577.
11. Scheuer PJ, Azkafzadeh P, Sherlock S, Brown D, Duskeiko GM. The pathology of hepatitis C. Hepatology 1992; **15:** 567-571.
12. Baptista A, Bianchi L, DeGroote J, et al. The diagnostic significance of periportal hepatic necrosis and inflammation. Histopathology 1988; **12:** 569-579.
13. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Menns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis : diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994; **19:** 1513-1520.
14. Rizetto M. The delta agent. Hepatology 1983; **3:** 729-737.
15. Hoofnagle JH. Type D (delta) hepatitis. JAMA 1989; **261:** 1321-1325.
16. Hadziyannis SJ. Delta Hepatitis. J Gastroenterol Hepatol 1997; **12:** 289-298.
17. Ludwig J, et al. Terminology of crhonic hepatitis; Hepatic Allograft Rejection, and Nodular Lesion of the Liver: Summary of Recommendations Developed by and International Working Party, Supported by the World Congress of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. Am J Gastroenterol 1994; **89:** s177-s181.