

Májfibrozis diagnosztikája és főbb szövődményei

Dr. Makara Mihály, Egyesített Szent István és Szent László Kórház

Dr. Horváth Gábor, Budai Hepatológiai Centrum, Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak I. Belgyógyászat – Hepatológiai Szakambulancia, Budapest

A szerzők a májfibrozis vizsgáló módszereit és főbb szövődményeit tekintik át. A szövettani vizsgálathoz képest előtérbe kerültek a noninvazív módszerek, úgymint a tranziens elasztográfia és a szerológiai diagnosztika. Ma utóbbiak kombinált alkalmazása tűnik a legbiztosabb módszernek a fibrózis mértékének megítélésére. A szövődmények igen szerteágazóak, melyek a portális erek nyomásfokozódásának, a máj parenchímás működés romlásának és a sejtszintű károsodások együttes következményei.

The authors review the evaluation and complications of liver fibrosis. Biopsy is mainly substituted by noninvasive methods including transient elastography and serologic tests. Best estimation of the degree of fibrosis can be obtained by combining these two latter methods. The various complications are combined consequences of portal hypertension, parenchymal insufficiency and cellular damage.

BEVEZETÉS

Az idült, diffúz májbetegségek prognózisát, terápiáját az esetek döntő többségében alapvetően a májfibrozis mértéke, illetve ennek progressziója határozza meg. A fibrózis stádium meghatározásának „gold standardja” tradicionálisan a kórszövettani vizsgálat. A májbiopsia azonban egy invazív beavatkozás, számos esetben kontraindikált, a betegek idegenkednek tőle, és – bár gyakorlott kézben igen ritkán – szövődményei is lehetnek. Az értékeléssel kapcsolatban sem feledkezhetünk meg a „sampling error”, illetve az „intra-és interobserver error” problematikáról sem [1,2].

Jogos és nem új tehát az igény egy olyan noninvazív diagnosztikus módszerre, mely a fibrózis stádium meghatározásának pontos eszköze: gyors, nem jár fájdalommal, szövődménymentes, könnyen kivitelezhető, reprodukálható, és alkalmas a természetes körlefolyás, valamint a kezelés hatásosságának monitorozására is.

A régebb óta használt direkt fibrózis markerek – pl. a Procollagen I carboxy terminal peptide (PICP), Procollagen III amino-terminal peptide (PIIINP) és a Type IV collagen – a rutin klinikai gyakorlatban kevéssé hozzáférhetőek, és költségesek.

Az indirekt szérum markerek a májkárosodásra, illetve a máj funkciójára vonatkozó laborparaméterek, a klinikai gyakorlatban még inkább az ezekből képzett indexek terjedtek el. Valamennyi felsorolására hely hiányában nem vállalkozhatunk, csak néhányat említünk. Egyszerűsége és olcsósá-

ga miatt elterjedten alkalmazott a transzamináz értékekből és trombocita számból képzett APRI score, szenzitivitása és specificitása azonban viszonylag alacsony. A legszenzitív-ebbek és legspecifikusabbak közé tartozik a FibroTest és az Elf (European liver Fibrosis group) által kifejlesztett algoritmus a fibrózis értékelésére. [3]

A májszövet rigiditásának mérésén alapuló vizsgálóeljárás a különböző képképző eljárásokkal (ultrahang, CT, MRI) kombinált elasztographia. Ezek széles körű alkalmazását magas költségigényük, illetve a vizsgálóeszközök nehezebb elérhetősége korlátozza.

Az elmúlt évtized újdonsága, a tranziens elasztográfia (TE), alkalmas a máj rugalmasságának (pontosabban rigiditásának: liver stiffness, LS) mérésére, és jelenleg leginkább megfelelni látszik a fentebb említett követelményeknek. Világszerte talán a legszélesebb körben alkalmazott eljárás, melyet az FDA is elfogadott. A krónikus C hepatitis kezelésével kapcsolatos fázis II. és III. klinikai vizsgálatokban is mára lényegében kiváltotta a májbiopsziát. A vizsgálóeljárás 2008. óta Magyarországon is elérhető. Ma hazánkban a noninvazív fibrózis meghatározás az esetek több mint 90%-ában tranziens elasztográfiával történik. A krónikus B és C hepatitis kezelésére vonatkozó szakmai és finanszírozási protokoll által is ajánlott, illetve elfogadott vizsgálóeljárás részletesebben is ismertetjük.

TRANZIENS ELASZTOGRÁFIA

A TE során a készülék (FibroScan®, Echosens, Párizs) egy kis amplitúdójú, alacsony frekvenciájú (50 Hz) vibrációval keltett „lökéshullám” terjedési sebességét méri a májszövetben (ultrahang segítségével), mely egyenesen arányos a szövet rigiditásával (annál nagyobb, minél „keményebb” a közeg). A TE során egy kb. 1 cm átmérőjű, 4 cm hosszú virtuális szövethengert mérünk, a bőrfelszíntől mért 25 és 65 mm távolság között. Ez legalább százszorosa egy májbiopsia során nyert szövethenger térfogatának.

A TE kivitelezése

A vizsgálat járóbetegként végezhető, nem jár fájdalommal, a vizsgálat előtt 2 órával ne étkezzen a beteg, egyéb előkészítést nem igényel, kb. 5-10 percet vesz igénybe, háton fekvé történik. A szoftver érzékeli, hogy a mérési kísérlet sikeres volt-e, amennyiben nem, úgy nem ad eredményt. A gyártó ajánlásának megfelelően legalább 10 valid mérésre van szükség, a szoftver automatikusan – a vizsgálónak nincs lehetősége beavatkozásra – azonnal kiszámolja a kiloPascalban (kPa) kifejezett eredményt (LS), így az eredmény azonnal rendelkezésre áll.

Technikai nehézségek, ellenjavallatok, és reprodukálhatóság

A vizsgálat elvégzését technikailag nehezíti az elhízás (elsősorban a mellkasfal vastagsága a lényeges), a szűk bordaköz, a mellkas deformitás, a nagyfokú emfizéma, a nagyobb mennyiségű ascitesz (ha a mellkasfal és a máj között folyadék van, a TE elvégzése nem lehetséges). Irodalmi adatok szerint a sikertelen vizsgálatok aránya 2,4-9,4%, két leggyakoribb oka a magas BMI (>28) és a vizsgálatot végző gyakorlatlansága (<500 sikeres vizsgálat). A széles körű klinikai alkalmazhatóság fontos feltétele a reprodukálhatóság is. Több vizsgálat is alátámasztotta a TE megbízhatóságát e tekintetben is. Igen jó intra- és interoperator egyezést találtak (ICC:0,98), bár ezt kedvezőtlen irányban, szignifikánsan befolyásolta az alacsonyabb fokú (F0-1 versus ≥F2) fibrózis, a steatosis (≥25% versus <25%), illetve a BMI (≥25 kg/m2 versus <25 kg/m2 [4, 5, 6].

Más laboratóriumi vizsgálati módszerekkel, illetve a klinikumban használt pontrendszerekkel összevetve a májsugor, különösen a korai, tünetmentes cirrózis detektálásában a TE diagnosztikus pontossága a legnagyobb (1. táblázat) [7,8].

HCV okozta	cirrrosis	korai, tünetmentes cirrrosis
Lok index	45 %	4%
AST/ALT	76%	8%
APRI	70%	24%
Fibrotest	80%	42%
TE (FibroScan®)	90%	70%

1. táblázat
Laboratóriumi vizsgálatok vs. tranziens elasztográfia (FibroScan®) diagnosztikus értéke a májsugor detektálásában

A készüléket továbbfejlesztve, alkalmassá tették a májzsírtartalmának a meghatározására is. A módszer azon a tényen alapul, hogy a szövetek zsírtartalma befolyásolja az UH hullámok terjedését. Ezt az új fizikai változót Controlled Attenuation Parameter-nek (CAP) nevezik. A FibroScan®-t lényegében egy szoftverbővítéssel tették alkalmassá a májzsírtartalmának mennyiségi meghatározására [9,10]. A CAP validálására végzett vizsgálatokban egyidejűleg végeztek májbiopsziát és CAP, illetve LS mérést. A steatosis meghatározása a kóros zsírraktározást mutató májsejtek aránya szerint történt: S0=0-10%, S1=11-33% S2=34-66% S3:67-100%. A CAP kiválóan alkalmasnak bizonyult az S0/S2, az S0/S3 és az S1/S3 stádiumok elkülönítésében, jól használható az S0/S1, illetve az S1/S2 közötti differenciálásban, de viszonylag szerény érzékenységgel az S2/S3 vonatkozásában [11].

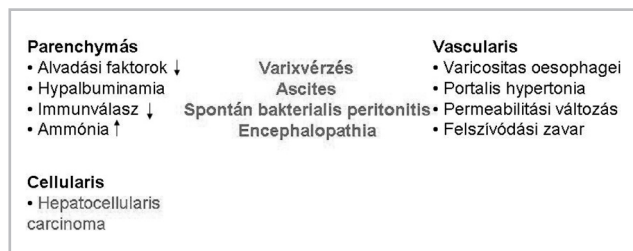
A noninvazív fibrózis tesztek közül a TE pontossága a legnagyobb a szövettani vizsgálattal összevetve. A TE és egy noninvazív teszt kombinált alkalmazása tovább növelheti a noninvazív diagnosztika pontosságát. E célból a FibroTest-tel kombinált alkalmazásáról áll rendelkezésre a legtöbb adat [3].

Költségeit tekintve a FibroTest, mint „levédett” eljárás 50 EUR, az Elf test ára 60-70 EUR-ra tehető. A TE hazánkban piaci áron 66 EUR. 2012. óta az eljárást az OEP is finanszírozza, a valós költség kb. ötödén (2753 német pont). Az egészségbiztosító hazánkban – sajnálatos, de tradicionálisnak mondható módon – a finanszírozásnál sem a készülék árát (jelen esetben kb. 100.000 EUR), sem az amortizációt nem veszi figyelembe. A TE esetében azonban a finanszírozás legfeljebb a készülék üzemeltetését fedezi (csak a vizsgálófej karbantartása, melyet 6 havonta kalibrálni kell a gyártónál Párizsban, a szállítási költséggel együtt félévente kb. 1.500 EUR). Hazánkban jelenleg egy OEP finanszírozott készülék működik igen jelentős szponzori támogatással.

A jövő nagy valószínűséggel 2-3 noninvazív marker és képalkotó eljárás kombinált alkalmazása lehet, kiegészítve a fibrózis genetikai markereinek vizsgálatával [3].

A MÁJFIBRÓZIS KÖVETKEZMÉNYEI

Amint a májsejtek egyre nagyobb része pusztul, és helyét kötőszövetes hegek foglalják el, a máj működési képessége csökken (parenchíma károsodás), vérellátása romlik (a gyomor-bélrendszerből a rajta átáramló vérnek nagyobb ellenállást jelent – vaszkuláris károsodás), valamint a sejtek belső szerkezete, illetve genetikája is sérül (celluláris károsodás). A legfontosabb következményeket és szövődményeket az 1. ábrán foglaltuk össze. A halálhoz vezető legsúlyosabb szövődmények kialakulásában a fenti tényezők közösen vesznek részt [12, 13].



1. ábra
A májfibrosis főbb következményei és szövődményei

VÉRZÉSES SZÖVŐDMÉNYEK

A vérzéses szövődmények közül a legsúlyosabb a tágtul nyelőcső-visszerek megrepedése (ruptura varices oesophagegi). Létrejöttében szerepet játszik a portalis (májkapuér) nyomás emelkedése, mely egyrészt a nyelőcső-visszerek kitágulásához vezet, másrészt a lép megnagyobbodásához, ami a vérlemezkék számának csökkenését okozza.

Kialakulásában szintén jelentős tényező a véralvadási faktorok szintjének csökkenése. A végeredmény tehát olyan vérzés lesz, amely a kitágult nyelőcső-visszerekből a visszerek megrepedése vagy sérülése miatt következik be. Spontán megszűnésére ritkán lehet számítani, mivel a véralvadáshoz szükséges vérlemezkék száma is csökkent és az alvadáshoz szükséges faktorok is alacsony szintűek. Ellátásában gyomortükrözésre, endoszkópos intervencióra (szkleroterápia vagy ligatura) és gyógyszeres kezelésre is szükség van [14].

ASCITES

A májcirrózis (májzsugor) egyik leglátványosabb következménye a hasi folyadékgyülem megjelenése. Létrejöttében szerepet játszik az, hogy a portális erekben, illetve kapillárisokban a nyomás emelkedik, mely a savó kiáramlásához vezet, ugyanakkor a víz visszaszívásához szükséges albumin szintje a máj működésének romlása miatt csökkent. Albumin pótlása esetén sajnos ennek termelődése tovább csökkenhet. Kezelésében elsősorban a vizelethajtók alkalmazása szükséges, de emellett sebészeti, illetve katéteres beavatkozások is szükségessé válhatnak, melyek a májkapuér felől – a máj megkerülésével – vezetik el a vért a szisztémás keringésbe. A fenti beavatkozások azonban ronthatják az agyműködést (encefalopátia, lásd később). Az ascitesz fő veszélye ennek befertőződése (spontán bakteriális peritonitisz).

SPONTÁN BAKTERIÁLIS PERITONITISZ

Az ascitesz fertőződése a bélflóra tagjaival, illetve pneumococcus baktériummal gyakori. Olykor előfordul, hogy hasi tünet nélkül, csupán a láz és tudatzavar utal rá. Kialakulását elősegíti a csökkent immunválasz, illetve a bélfalak fokozott permeabilitása is.

ENCEFALOPÁTIA

A máj méregtelenítő funkciójának csökkenése, az ammónia felszaporodása, a bél baktériumflórájának megváltozása, illetve ezek bomlástermékeinek fokozott felszívódása miatt tudatzavar alakulhat ki. Kiváltója lehet fokozott fehérjebevitel, vérzés vagy gyógyszerek is. A portális keringést elérülő műtéti- vagy katéteres söntök egyik fő veszélye.

HEPATOCELLULARIS CARCINOMA

A máj kötőszövetének felszaporodása a kiváltó októl függetlenül is a májsejt rákok megjelenésének veszélyét hordozza. Előrehaladott állapotban ennek veszélye 30-50% közötti is lehet. A máj kapacitásának beszűkülése miatt a műtéti megoldások lehetőségei is beszűkülnek.

ÖSSZEFOGLALÁS

Idült, diffúz májbetegségekben a sejtkárosodás, a gyulladós reakció a működő májszövet fokozatos pusztulásához, ennek helyén kötőszövet (fibrózis) felszaporodáshoz vezet. A folyamat fokozatosan rontja a máj – és következményesen a gyomor-bélrendszer (portális terület) keringését, valamint a máj, mint szerv működésének elégtelenségéhez vezet. A májbetegségek kezelése e folyamatok lelassítását, lehetőleg megállítását célozza. A már kialakult májkárosodás súlyosságának felméréséhez csakúgy, mint a kezelés hatosságának megítéléséhez alapvető a májfibrózis mértékének, illetve a folyamat változásának (romlás, stagnálás, vagy javulás) megítélése. A tranziens elasztográfia, és a fibrózis szerológiai diagnosztikája, még inkább a két módszer kombinált alkalmazása igen jelentős előrelépés. A korábban kizárólagosan alkalmazott szövettani vizsgálatnál (májbiopszia) olcsóbb, és sokkal – lényegében teljesen – veszélytelenebb eljárások, melyek így követésre is kiválóan alkalmasak.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Bedossa, P., Dargere, D., Paradis, V.: Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C, *Hepatology*, 2003, 38, 1449-1457.
- [2] Castera, L., Forns, X., Alberti, A.: Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J. Hepatology*, 2008, 48, 835-847
- [3] Ahmad, W., Ijaz, B., Gull, S., Asad, S., Khaliq, S., Jahan, S., Sarwar, M.T., Kausar, H., Sumrin, A., Shahid, I., and Hassan, S.: A brief review on molecular, genetic and imaging techniques for HCV fibrosis evaluation. *Virology*, 2011, 8(53). Published online 2011 February 8. doi: 10.1186/1743-422X-8-53 (elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3041775/>)
- [4] Fraquelli, M., Rigamonti, C., Casazza, G., és mtsai: Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*, 2007, 56, 968-973.
- [5] Konate, A., Reaud, S., Quenemer, E., és mtsai: Liver stiffness measurement by transient elastography: predictive factors of accuracy and reproducibility (abstract). *J. Hepatol*, 2006, 44, S195.
- [6] Horváth, G.: A májfibrózis meghatározásának új, non-invazív módszere: tranziens elasztográfia (FibroScan). *Orv. Hetil*, 2011, 152, 861-866.
- [7] Castera, L., Bernard, P.H., Le Bail, B., és mtsai: What is the best non-invasive method for early prediction of cirrhosis in chronic hepatitis C? Prospective comparison between FibroScan and serum markers (Lok index, APRI, AST/ALT ratio, platelet count and FibroTest) (abstract), *Hepatology*, 2007, 46, 156A

- [8] Friedrich-Rust, M., Ong, M-F., Martens, S., és mtsai: Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 2008, 134, 960-974.
- [9] Sasso, M., Beugrand, M., de Ledinghen, V. et al.: Controlled Attenuation Parameter (CAP): A Novel VCTE Guided Ultrasonic Attenuation Measurement For The Evaluation Of Hepatic Steatosis: Preliminary Study And Validation In A Cohort Of Patients With Chronic Liver Disease From Various Causes. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 2010, 36, 1825-1835.
- [10] de Ledinghen, V., Vergniol, J., Foucher, J., et al.: Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver*, 2012, 32, 911-918.
- [11] Pár, G., Horváth, G., Pár, A.: Nem alkoholos zsírmáj és zsírmájhepatitis. *Orv. Hetil*, 2013, 154, 1124-1134.
- [12] Beom Kyung Kim, James Fung, Man-Fung Yuen, and Seung Up Kim: Clinical application of liver stiffness measurement using transient elastography in chronic liver disease from longitudinal perspectives. *World J Gastroenterol*, 2013 March 28; 19(12): 1890-1900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3613104/>
- [13] Pérez-Latorre L, Sánchez-Conde M, Rincón D, Miralles P, Aldámiz-Echevarría T, Carrero A, Tejerina F, Díez C, Bellón JM, Bañares R, Berenguer J.: Prediction of liver complications in patients with HCV-related cirrhosis with and without HIV coinfection: comparison of hepatic venous pressure gradient and transient elastography. *Clin Infect Dis*, 2013 Nov 21.
- [14] Al-Busafi SA, McNabb-Baltar J, Farag A, Hilzenrat N.: Clinical manifestations of portal hypertension. *Int J Hepatol*, 2012;2012:203794 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024865>

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Dr. Makara Mihály orvosi diplomáját 1983-ban „summa cum laude” minősítéssel szerezte a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Egyetemi tanulmányai befejezése óta a Fővárosi Szent László Kórház alkalmazásában áll. 1988-ban belgyógyász, 1991-ben trópusi betegségek szakvizsgát tett.



Dr. Horváth Gábor általános orvosi diplomát 1984-ben szerzett a Semmelweis Egyetemen. 1995-ben let az orvostudomány kandidátusa (MTA). Belgyógyász (1989) és gasztroenterológus (1996) szakorvosi képesítést szerzett. Előbb az IRM (volt BM) Központi Kórház és Intézményei I. Belgyógyászati Osztályon dolgozott (1984-2007),

az osztály keretében működő Hepatológiai Centrum vezetője (2002-2007), osztályvezető főorvos (2003-2007), intézetvezető főorvos (2005-2007). A Budai Hepatológiai Centrum centrumvezető főorvosa 2007 óta. Szakterület és

Előbb osztályos orvos, majd 1992-től adjunktus, 1995 óta főorvos. 1999-től a Központi Felnőtt Szakambulancia vezetője, majd 2000-től szerződéses orvosa. 1996 óta kurátorként vesz részt a Májbetegéért Alapítvány munkájában, melynek elsődleges célja a májbetegségben szenvedők magasabb színvonalú ellátásának segítése. E minőségében minden évben aktívan részt vesz a szakmai protokollok kidolgozásában, aktualizálásában, szűrőprogramok és kongresszusok szervezésében.

szakmai érdeklődési kör: gasztroenterológia; hepatológia, a krónikus vírushepatitiszek patogenezise, szerológiai és immunhisztokémiai diagnózisa, kezelése. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi tagja. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója vezetőségének tagja.

Jelentősebb tudományos díjak, kitüntetések: a Magyar Gasztroenterológiai Társaság „Az év legjobb gasztroenterológiai tárgyú közleménye” pályadíj (1992), az Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos díja (1993), a Magyar Gasztroenterológiai Társaság „Magyar Imre Díj” és emlékelőadás (1994), Magyar Kemoterápiás Társaság „Paracelsus Díj” (1997).