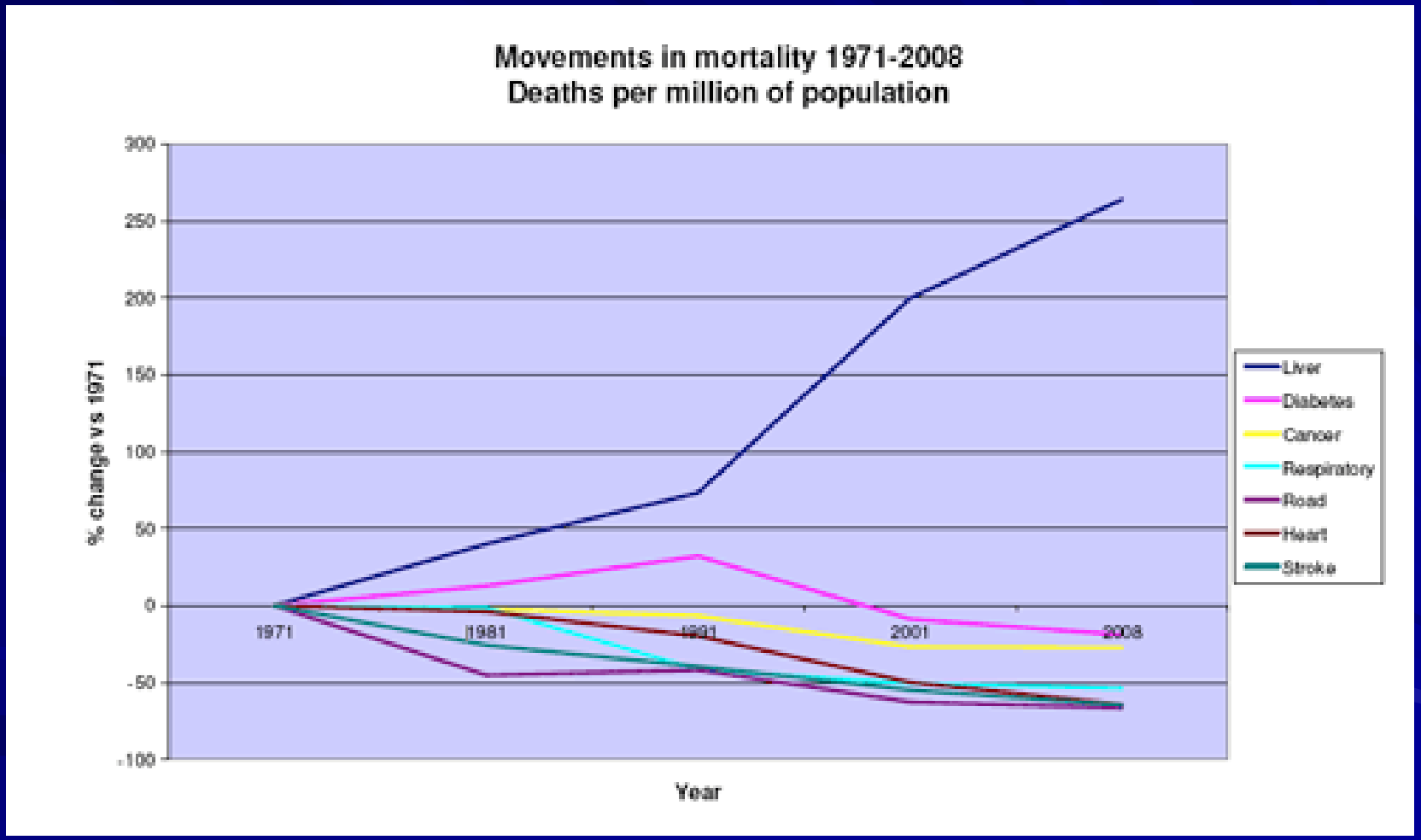
Májfibrózis kialakulása és diagnosztikája

Hagymási Krisztina
SE-ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

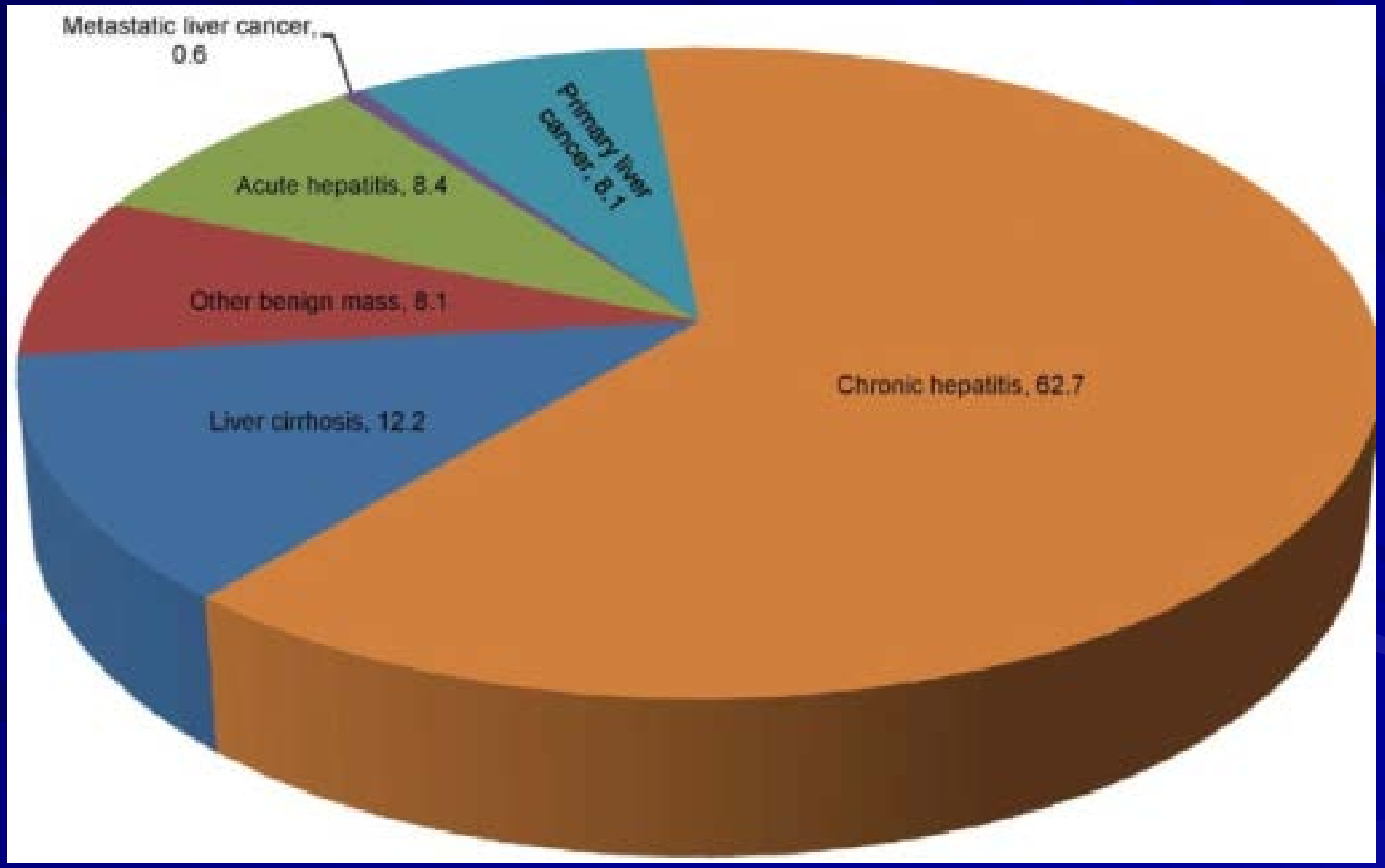
Gyermek-gasztroenterológiai, hepatológiai és táplálás aktuális kérdései továbbképző Konferencia

2018. április 14.

Májbetegségek jelentősége



Májbetegségek előfordulási aránya



Kórok szerinti osztályozás

- Alkoholfogyasztás
- Vírushepatitisek (HCV, HBV +/-HDV)
- Nem alkoholos steatohepatitis
- Epebetegségek
  - PBC, PSC, másodlagos biliaris cirrhosis
- Anyagcsere-betegségek
  - Haemochromatosis, Wilson-kór, a1-AT-hiány, glikogéntárolási betegség, porphyria cutanea tarda, abetalipoproteinaemia, galactosaemia, hereditaer fructoseintolerancia, hereditaer tyrosinaemia
- Keringési zavarok
  - Májvénaelzáródás, Budd-Chiari-szindróma, jobbszívfél-elégtelenség
- Konstriktív pericarditis
- Toxinok és gyógyszerek
  - Methotrexate, amiodarone, methyldopa, pirrolizidinalkaloidok
- Ismeretlen (cryptogen)

Pediatric Onset

- Biliary atresia
- Alagille syndrome
- Progressive familial cholestasis
- Bile acid synthetic disorders
- Ciliopathies (ARPKD and others)
- TPN associated
- Neonatal giant cell hepatitis

Adult/Late childhood

- Primary biliary cholangitis
- Hepatitis B
- Alcohol
- Wilson's disease
- Cystic fibrosis associated

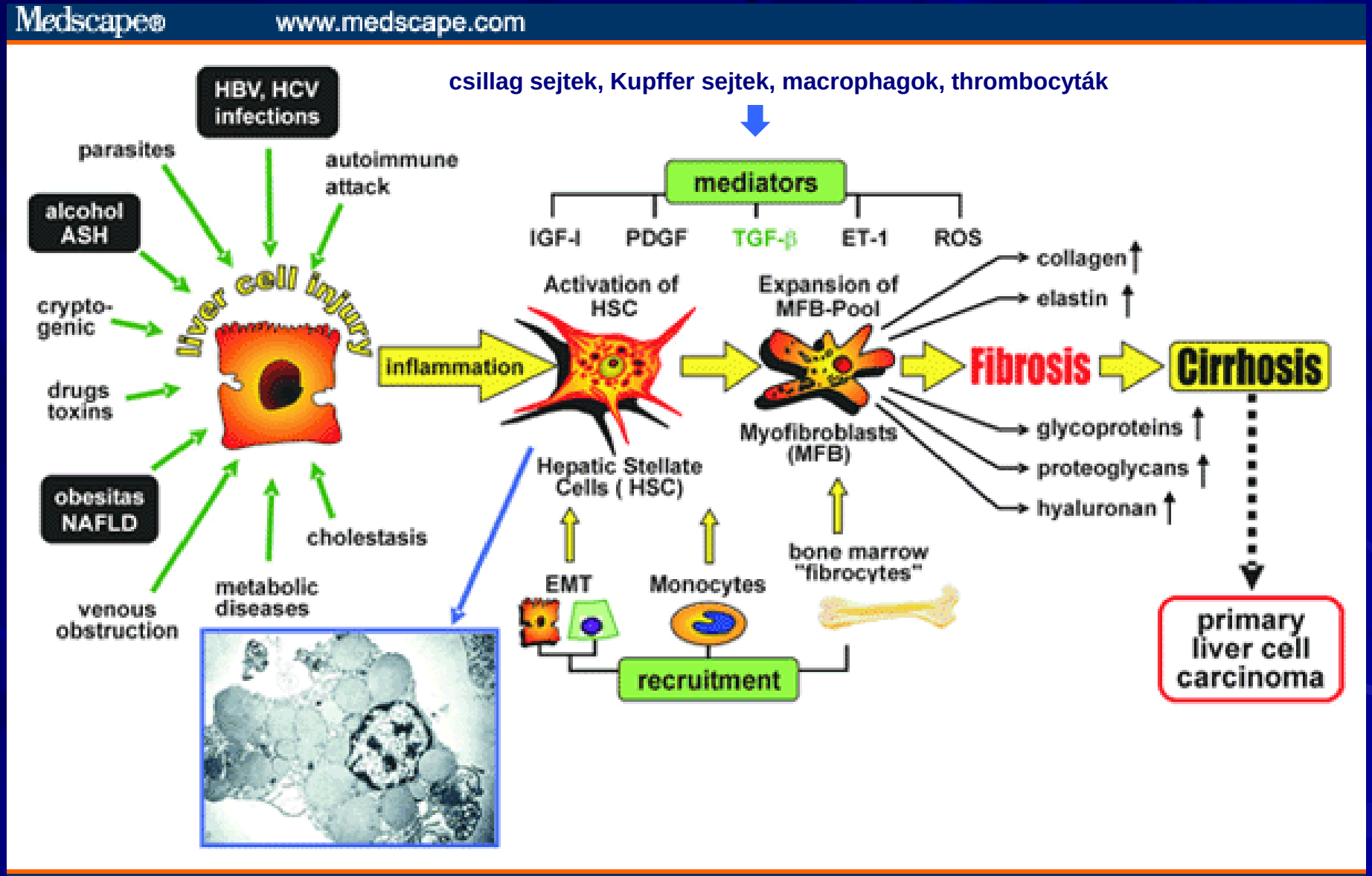
Both

- Primary sclerosing cholangitis
- NASH
- Autoimmune hepatitis
- Hepatitis C
- Alpha-1-antitrypsin deficiency
- Hemochromatosis

gyermek máj≠ kis felnőtt máj

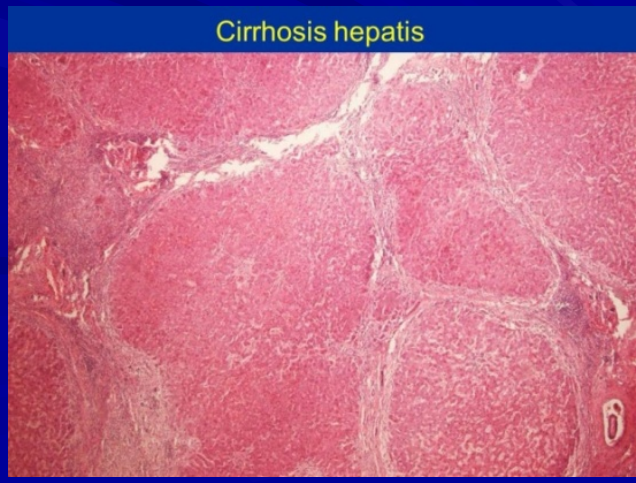
anatómiailag-funkcionálisan (keskeny epeutak, epeelválasztás, epesav-összetétel, mucosa, submucosa éretlensége, éretlen hepatocyták-detoxikáló funkció)

Fibrosis- cirrhosis patomechanizmus



Cirrhosis

- 14. leggyakoribb halálozási tényező (Közép-Európában: 4.)
- 1 000 000 halál/év
- Májsejt-, lebenyke-, érszerkezeti pusztulás → kötőszövet-felszaporodás (fibrosis) → kötőszövetes átépülés → alapszerkezete átépülése → intrahepaticus keringés megváltozása → portalis hypertonia



Melyik sejt játssza a kulcsszerepet a fibrosis folyamatában?

- Monocyták.
- Thrombocyták.
- Hepaticus stellate sejtek.
- Lymhocyták.
- Endothelsejtek.

Májbiopszia

- Etiológia

- NAFLD activity score (NAS)

  0-2 pont: nem NASH

  3-4 pont:

  5- 8 pont: NASH

pediatric NAFLD histological score – PNHS

extrém elhízottakban alkalmazható SAF

(steatosis, aktivitás, fibrosis)

- Grading
- Staging

- immunhisztokémiai, molekuláris vizsgálatok is végezhetőek

Item	Score	Extent
Steatosis	0	<5%
	1	5-33%
	2	>33-66%
	3	>66%
Hepatocyte Ballooning	0	None
	1	Few balloon cells
	2	Many cells/prominent ballooning
Lobular Inflammation	0	No foci
	1	<2 foci/200x
	2	2-4 foci/200x
	3	>4 foci/200x

NAFLD activity score is determined based on three components: steatosis, hepatocyte ballooning degeneration, and lobular inflammation. Higher scores indicate a greater severity of NASH.

Grading & staging systems for chronic hepatitis

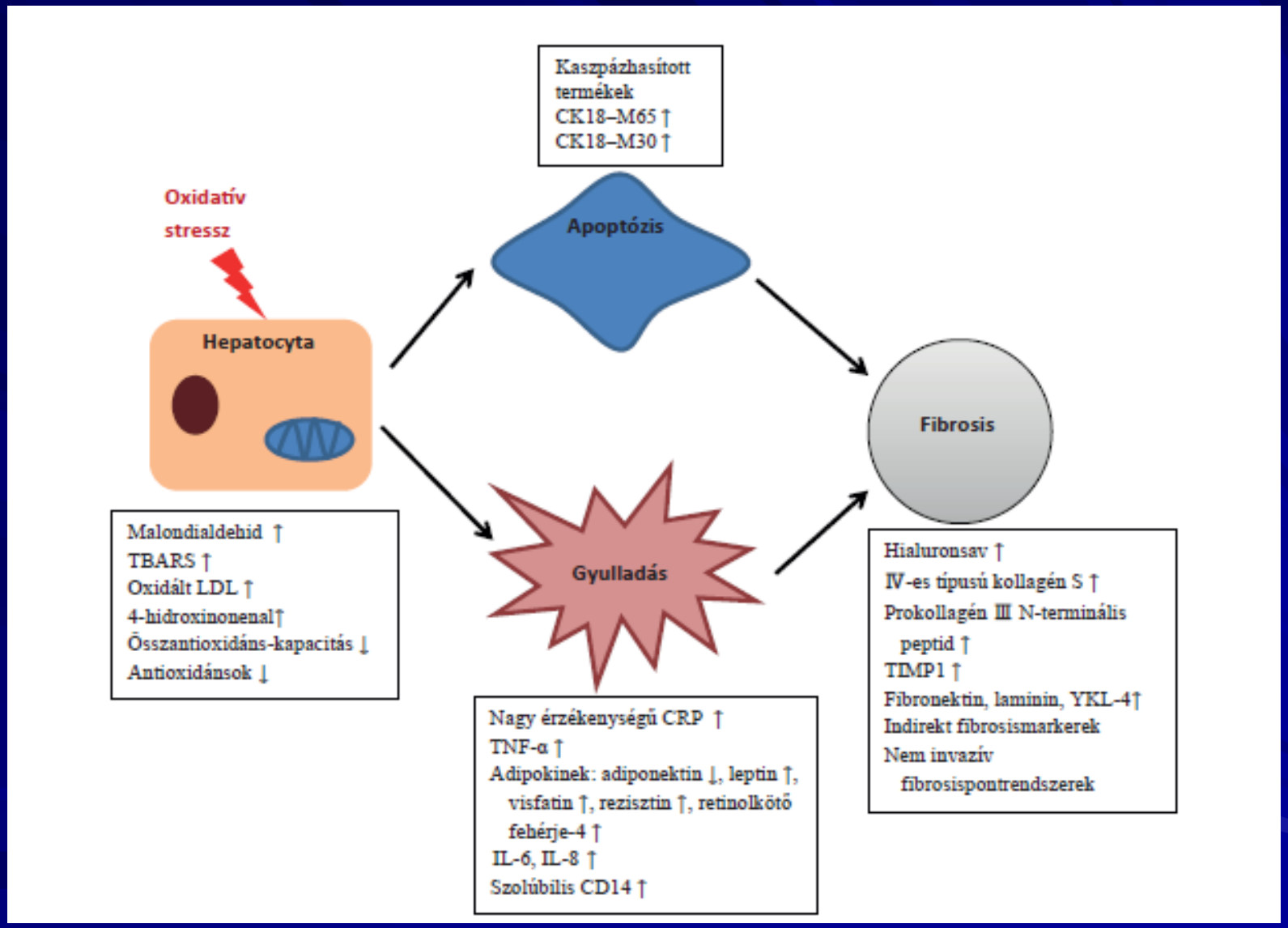
IASL[1]	Batts–Ludwig[2]	Metavir[3]
Grading system (kappa 0.2 – 0.6)		
Minimal activity	Grade 1	A1
Mild activity	Grade 2	A2
Moderate activity	Grade 3	A3
Marked activity	Grade 4	A3
Marked activity & bridging	Grade 4	A3
Staging system (kappa 0.5 – 0.9)		
No fibrosis	Stage 0	F0
Fibrous portal expansion	Stage 1	F1
Few bridges or septa	Stage 2	F2
Numerous bridges	Stage 3	F3
Cirrhosis	Stage 4	F4

[1] Desmet VJ et all. Hepatology 1994;19:1513-1520.
[2] Batts KP et all. Am J Surg Pathol 1995;19:1409-1417.
[3] Bedossa P et all. Hepatology 1996;24:289-293.

Májbiopszia

- 1/500 000-d parenchymarészlet
- legalább 20–30 mm hosszú, legalább 11 portalis traktust tartalmazó szövetminta szükséges
  - A 15 mm-es biopsziák 65%-a, a 25 mm-es biopsziák 75%-a kerül megfelelő véleményezésre, a minta hosszának növelésével a mintavételből származó hiba csökkenthető. Az esetek 20–50%-ában a cirrhosis nem kerül felismerésre a mintavételből származó hiba miatt.
  - A szövettani vélemény nagyban függ a vizsgálatot végző patológus gyakorlottságától, amely a fibrosis fokának megítélését 15–33%-ban, a necroinflammatio mértékének megítélését 10%-ban befolyásolja.

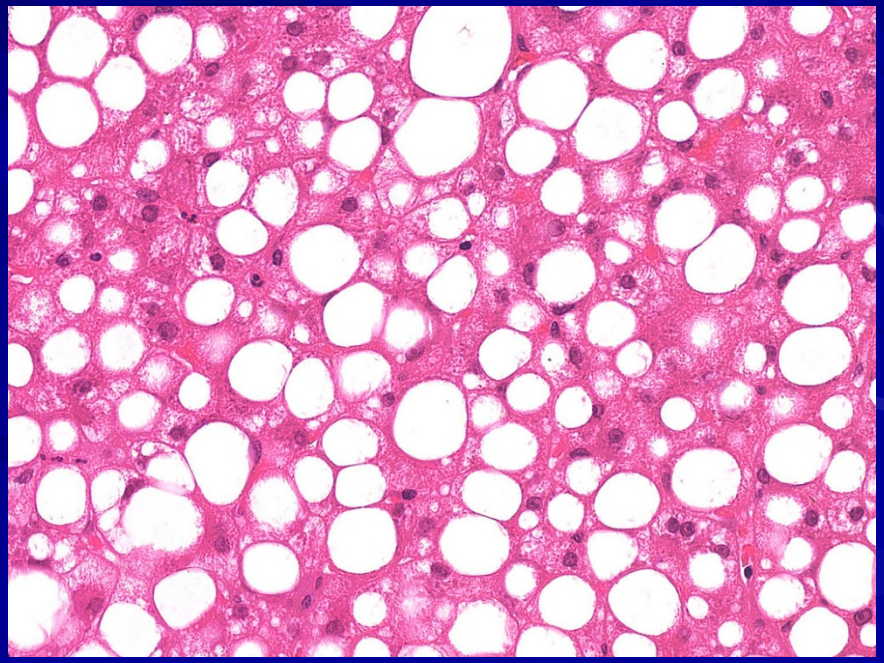
- Fájdalom: 20–80%
- Szövődmények: vérzés, epecsorgás, légmell: 0,3–0,6%
- Halálozása: 0,009–0,12.
- Ellenjavallat: megnyúlt protrombinidő (INR>1,6), thrombocytopenia, ascites, bonyolult testalkati viszonyok, haemangioma vagy echinococcus-fertőzés gyanúja, illetve együttműködés hiánya



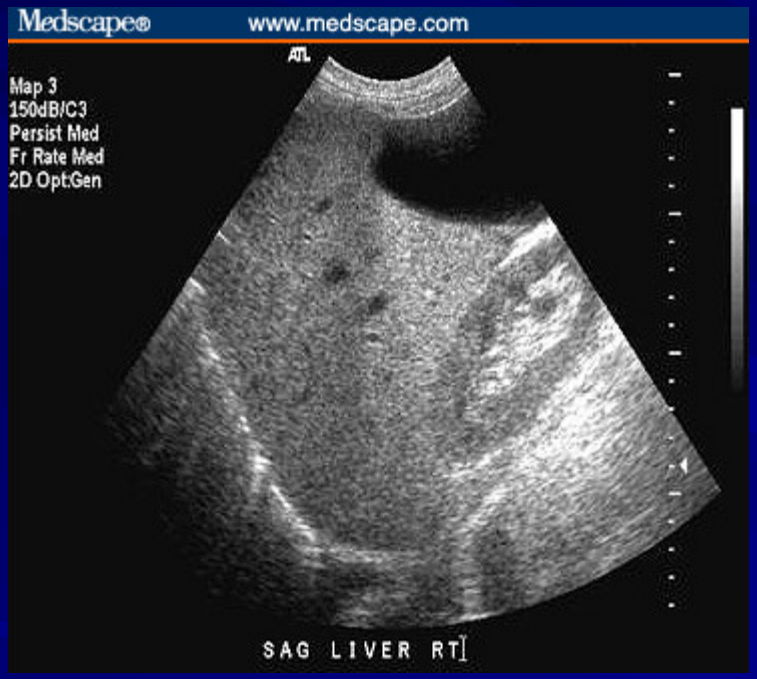
Egresi, A., Lengyel, G., Hagymási, K. [Non-invasive assessment of fatty liver]. Orv. Hetil., 2015, 156(14), 543–551.
Egresi, A., Lengyel, G., Hagymasi, K. [Options of non-invasive assessment of liver fibrosis based on the clinical data]. Orv. Hetil., 2015, *156(2), 43–52.*

Nem invazív módszerek

Steatosis



KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOK: UH



-legolcsóbb

-gyulladás, necrosis, korai fibrosis Ø

-szenzitivitás: 83 (60-94%)

-specificitás: 88-95%

(>30% zsírlerakódás)

-(szenzitivitás: 55% 10-15%-os elzsírosodás esetén)

-”interobserver variability”

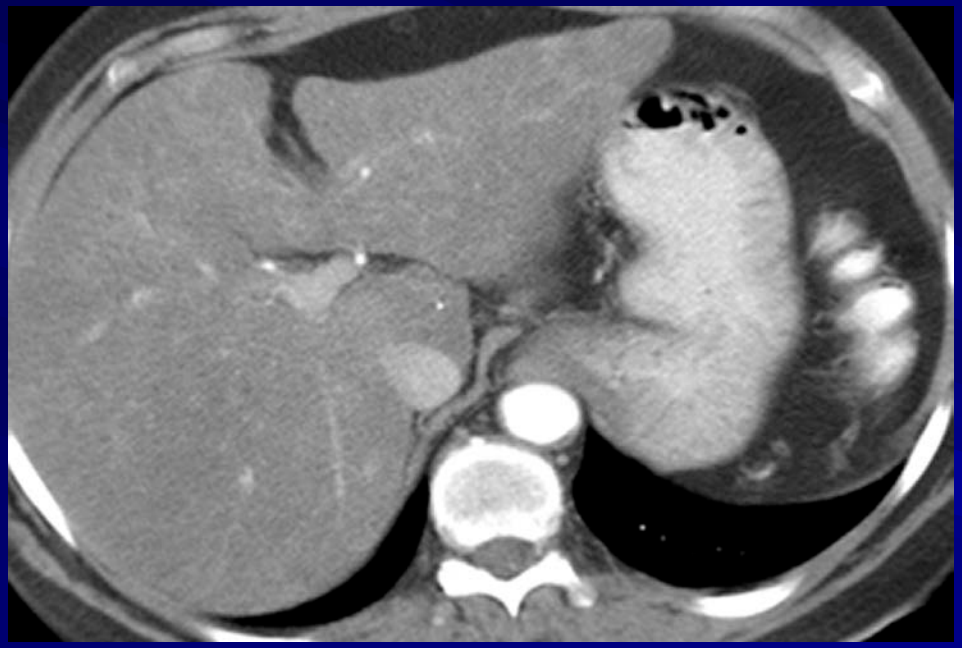
- echogenitás ↑, ”fényes máj”

-”focal deposition”

-”focal sparing”

-v. hepatica összenyomódás → kóros Doppler jel

KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOK: CT



-májzsírosodás szemikvantitatív megítélése

-gyulladás, necrosis, korai fibrosis Ø

-szenzitivitás: 93%

(>33% elzsírosodás)

-érzékenyebb, de költségesebb vs. UH

-denzitás ↓

-máj/lép denzitás arány <1

-részleges zsírinfiltráció

KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOK: MR

-legérzékenyebb

-legköltségesebb

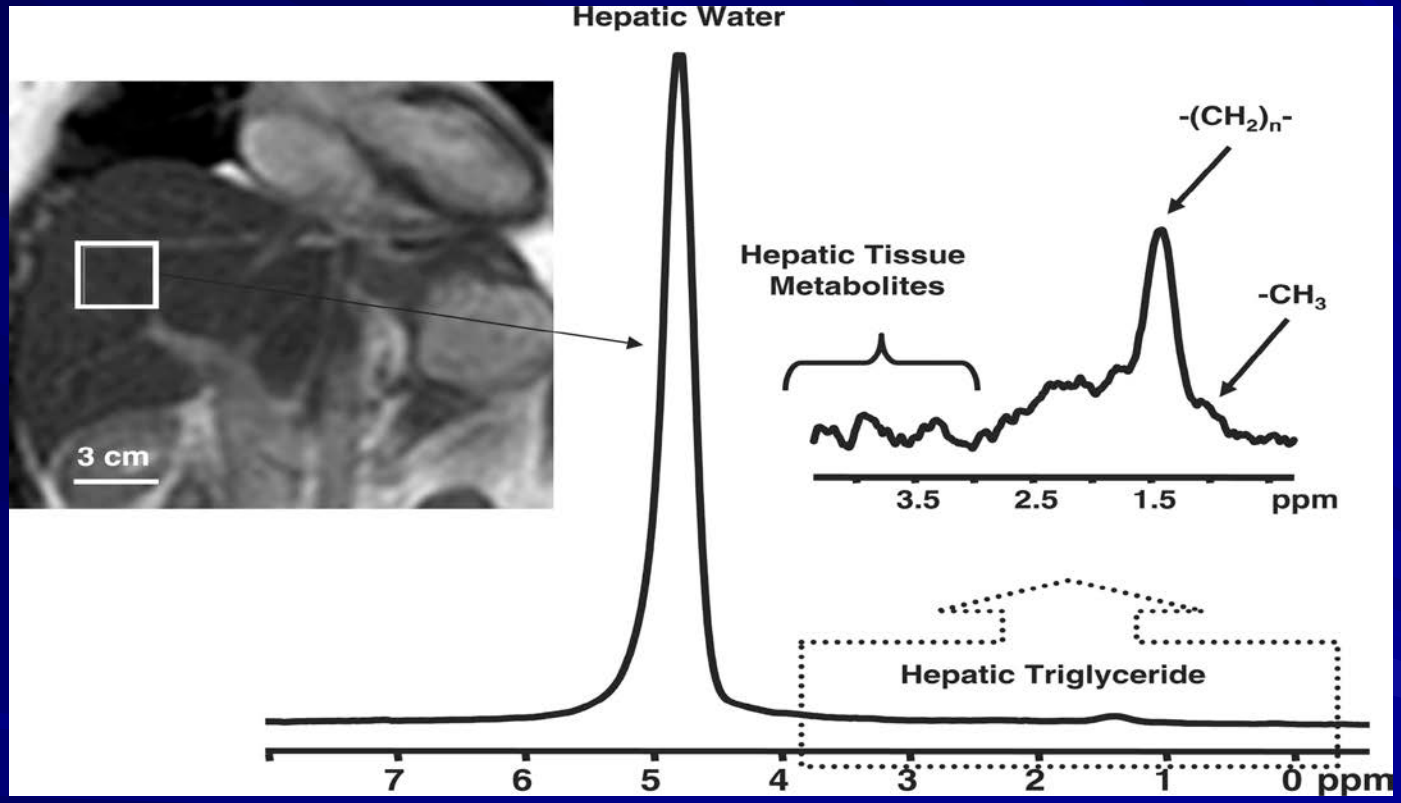
-de nem használ ionizáló sugárzást

-érzékenység: 80%

-specificitás: 71%

(>10% elzsírosodás)

MÁGNESES REZONANCIA SPEKTROSZKÓPIA



Gyors

Biztonságos

Megbízható

Klinikai vizsgálatok

máj trigliceridtartalom és összetétel vizsgálata

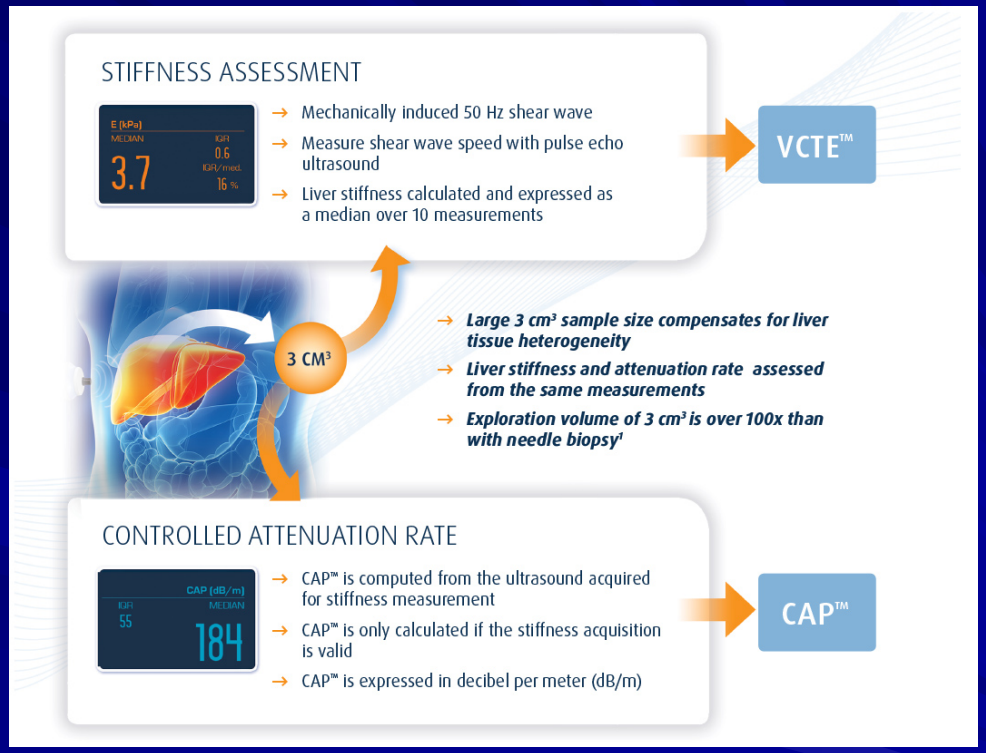
Szczepaniak, L. S. et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 288: E462-E468 2005; doi:10.1152/ajpendo.00064.2004

Copyright ©2005 American Physiological Society

AJP - Endocrinology and Metabolism

FIBROSCAN-CAP

pulzus-echo tranziens elasztográfia (FIBROSCAN)



Fibroscan továbbfejlesztése szoftverbővítéssel: Controlled Attenuation Parameter (CAP)

a TE során használt UH hullámok elnyelődését méri

az UH hullámok attenuációja annál kifejezettebb, minél magasabb a májszövet zsírtartalma

- **NAFLD zsírmájpontszám (NAFLD liver fat score – NAFLD-LFS)**

NAFLD-LFS = –2,89 + 1,18 × metabolikus szindróma (van = 1/nincs = 0) + 0,45 × T2DM (van = 2/nincs = 0) + 0,15 × éhomi inzulinszint (μU/ml) + 0,04 × AST(U/l) – 0,94 × AST/ALT.

- **Steatosis index (hepatic steatosis index – HSI)**

HSI = 8 × ALT/AST + BMI (+ 2, *ha DM fennáll*) (+ 2, *ha nő*)

- **Fatty liver index**

FLI = lg(0,953 × ln(TG) + 0,139 × BMI + 0,718 × ln (GGT) + 0,053 × derékbőség (cm) – 15,745) × 100, ahol $lg(x)=1/(1+e^{-x})$

Képlet	Érzékenység	Fajlagosság	NPÉ	PPÉ
NAFLD-LFS	35%	91%	86%	46%
HSI	100%	75%	88%	25%
FLI	76%	83%	84%	31%

- **Steatotest®**
  - α2-makroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, összbilirubinszint, GGT, ALT, szérumglükóz, trigliceridek és koleszterin

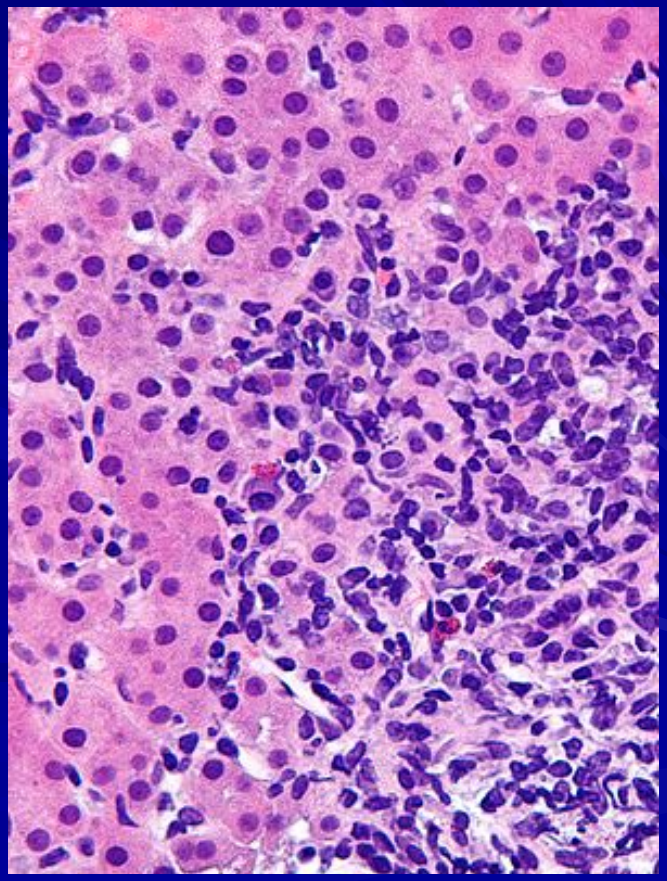
- **NASH test ®**
  - 13 paramétert használ fel (többek között testsúly, trigliceridek, glükóz, alfa-2-macroglobulin, apolipoprotein)

- **Acti Test®**
  - α2-makroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, összbilirubin, GGT, ALT

Pontrendszer (cutoff)	Steatosis	Érzékenység	NPÉ	Fajlagosság	PPÉ
SteatoTest (0,38)	>S0	89,70%	41,30%	44,90%	90,90%
SteatoTest (0,69)	>S1	38,40%	52,70%	81,40%	71,00%
ActiTest (0,29)	NAS>4	28,20%	85,90%	90,70%	38,70%
ActiTest (0,17)	NAS>2	43,40%	66,80%	85,50%	69,20%
NashTest (0,70)	NAS>4	14,10%	84,30%	95,80%	41,40%
NashTest (0,50)	NAS>2	92,90%	86,40%	33,70%	51,30%

Nem invazív módszerek

Gyulladás



- **gyulladás:**
  - **TNF-α ↑**
  - **adiponektin ↓: NASH vs. NAFLD 6,6 ± 4,7 ug/ml vs. 10,8 ± 5,6 ug/ml, p = 0,01 , Ø fibrosis súlyossága**
  - **hs-CRP ↑: NASH >NAFLD, előrehaladott fibrosis>enyhe fibrosis**

- **oxidatív stressz:**
  - **lipidperoxidok**
  - **tiobarbitursav-reaktív termékek**
  - **oxidált LDL**
  - **E-vitamin-szint**
  - **GPX aktivitás**
  - **SOD**
  - **etánkilégzés**

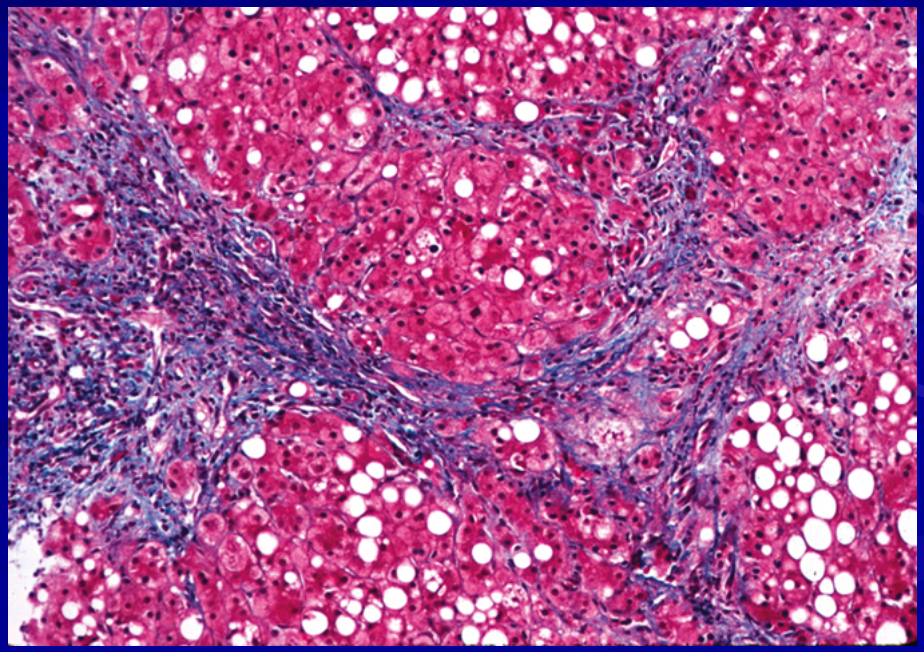
- **apoptosis:**
  - **cytokeratin-18-fragmentumok ↑**
    - **specificitás : 99,9%, szenzitivitás: 85,7%**
    - **pozitív, negatív prediktív értéke: 99,9% and 85,7%**
    - **NASH vs. nem NAFLD vs. NAFLD 389 U/L vs. 196 U/L vs. 217 U/L p <0 ,0001**
    - **kp-súlyos fibrosis vs. nincs-enyhe fibrosis 334,5 U/L vs. 207 U/L p = 0,007**

Nem invazív módszerek

Fibrosis

Szérum (biológiai markerek)

Képalkotók (fizikai markerek)



Fibrosis – direkt markerek

- mátrixalkotók, enzimek, citokinek
- hialuronsav
  - a súlyos fibrosis jó előrejelzője NASH-ban (~fibrosis mértéke ↔ leptin)
  - érzékenység: 86-100%, fajlagosság 88%, negatív prediktív érték 98-100%
- prokollagén III N terminalis propeptid
  - -76-78%-os érzékenységgel és 71-81%-os fajlagossággal jellemzi a kötőszövetes átalakulást
  - -de: acromegalia, krónikus pancreatitis, tüdőfibrosis
- endothelin-1
  - szérumendothelin-1-koncentráció ~fibrosis súlyossága

Glükózaminoglikánok
Hialuronsav
Glikoproteinek és MMP-k
Laminin
Undulin
Vitronectin
YKL-40
Metalloproteáz-1, -2
Metalloproteázok szöveti gátlói
sICAM-1, s-VCAM-1
Kollagéndegradáció-fragmentumok
Prokollagén típus I karboxi-terminal peptid
Prokollagén típus III aminoterminalis peptid
Kollagén IV
Kollagén VI
ECM-enzimek
Prolil-hidroxiláz
Monoaminooxidáz
Lizil-oxidáz, -hidroxiláz
Kollagén peptidáz

Citokinek
TGF-β
CTGF

Fibrosis – indirekt markerek

- **rutin laboratóriumi, hematológiai, valamint biokémiai paraméterek (cytolysis: AST, ALT; cholestasis: GGT, bilirubin; hepatocyta szintetizáló működés: INR, koleszterin, ApoA1, haptoglobin, N-glikán; hypersplenia: thrombocytaszám)**

Mutató		Etiológia
AAR	AST, ALT	
APRI	AST, thrombocytaszám	HCV, HBV
GAPRI	GGT, thrombocytaszám	
FiB-4	életkor, ALT, AST, thrombocytaszám	HCV/HIV, HBV
API	Életkor, thrombocytaszám	
CDS	Thrombocytaszám, ALT, AST, INR	
GUCI	AST, INR, thrombocytaszám	HCV
Fibrosis index	Thrombocytaszám, albumin	
FibroQ	Életkor, AST, INR, ALT, thrombocytaszám	
Lok index	Thrombocytaszám, AST, ALT, INR	HCV
Fibrosis probability index (FPI)	Életkor, korábbi alkoholfogyasztás, AST, koleszterin, HOMA-IR	HCV
Vira-Hep-C	AST, thrombocytaszám, ALP, életkor	HCV

APRI

$$\textbf{APRI} = \frac{\dfrac{\text{AST Level}}{\text{AST (Upper Limit of Normal)}}}{\text{Platelet Count } (10^9/\text{L})} \times 100$$

<

APRI for Significant Fibrosis (≥F2 by METAVIR)								
Cutoff	AUROC (95% CI)	Accuracy (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR−
0.5	0.70 (0.65-0.75)	70.6	67.1	73.4	67.7	72.6	2.2	0.4
1.5	0.62 (0.59-0.65)	65.1	27.4	96.4	86.3	38.5	1.3	0.7

APRI for Cirrhosis (F4 by METAVIR)								
Cutoff	AUROC (95% CI)	Accuracy (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR−
1	0.80 (0.77-0.83)	81.1	78.2	83.6	32.7	97.4	4.8	0.3
2	0.71 (0.69-0.73)	82.1	47.3	94.5	46.6	94.6	8.6	0.5

FIB-4

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet Count } (10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

<1,45 (F2–F4) 74,3%-os érzékenységgel, 80,1%-os fajlagossággal zárja ki az előrehaladott fibrosist (NPV: 94,7%)

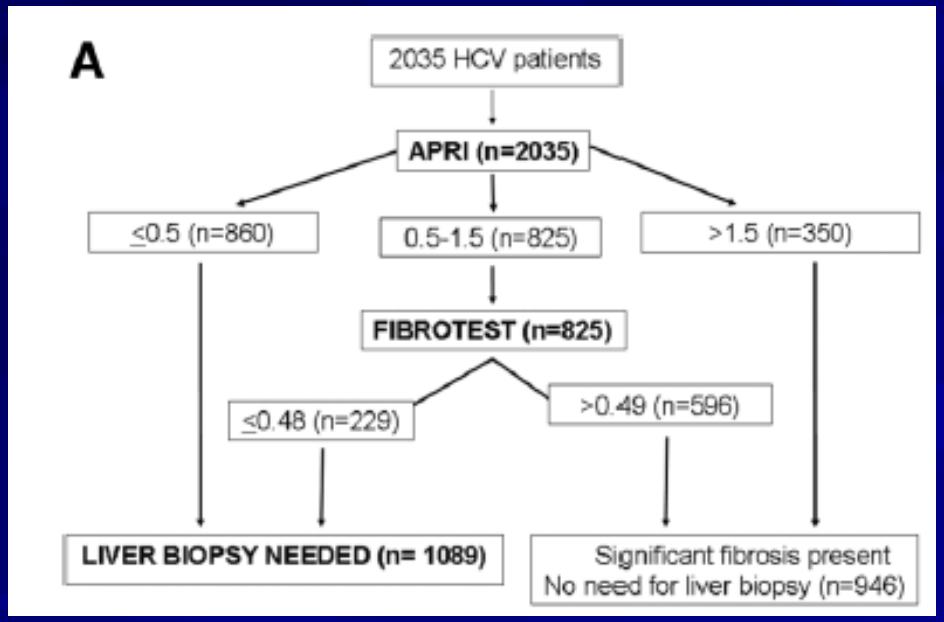
Fibrosis – pontrendszerek

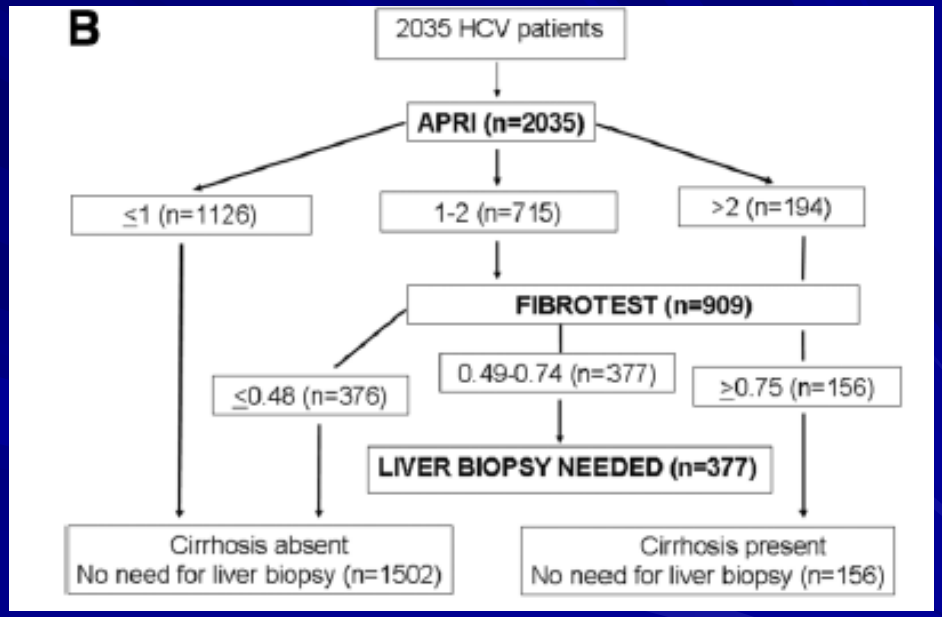
- **FibroTest**
  - α2-makroglobulin, apolipoproteinA1, haptoglobin, GGT, bi
- **NAFLD fibrosis pontrendszer**
  - életkor, BMI, thr, albumin, AST/ALT, glu
- **„Original European Liver Fibrosis”**
  - életkor,metalloproteáz-1 szöveti inhibitor, hialuronsav, prokollagén III
- **„Enhanced Liver Fibrosis”**
  - metalloproteáz-1 szöveti inhibitor, hialuronsav, prokollagén III

Fibrotest	GGT, haptoglobin, bilirubin, A1 apolipoprotein, α2-makroglobulin	HCV, HBV
Fibrometer	Thrombocytaszám, INR, makroglobulin, AST, hialuronsav, életkor, urea	HCV, HBV
Hepascore	Életkor, nem, α2-makroglobulin, hialuronsav, bilirubin, GGT	HCV
ELF test	III. típusú kollagén N-terminális propeptidje, hialuronsav, TIMMP-1, életkor	HCV/HBV
Fibroindex	Thrombocytaszám, AST, α-globulin	HCV
Fibrospect	α2-makroglobulin, hilauronsav, TIMP-1	HCV
MP3	MMP-3, TIMMP-1	HCV

Fibrosis-algoritmusok

SAFE (Sequential Algorithm for Fibrosis Evaluation) biopsy

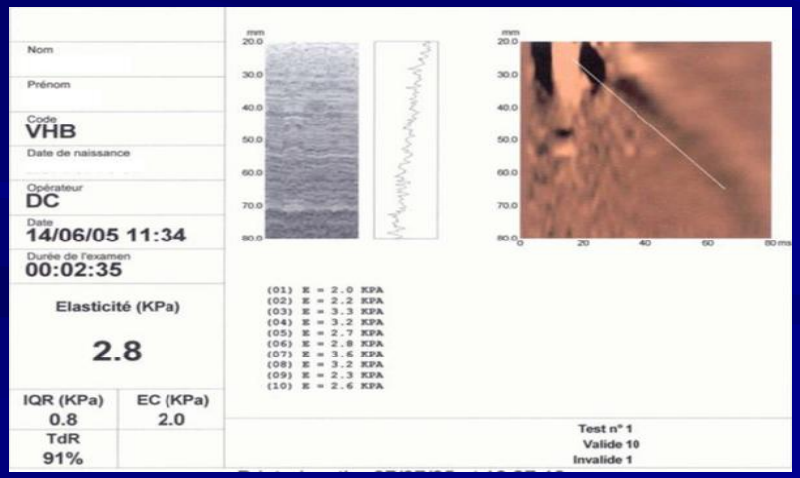




F2 szignifikáns fibrosisok 50%-ában elkerülhető a májbiopszia

>=F2 cirrhosisok 80%-ában elkerülhető a májbiopszia

FIBROSCAN



pulzus-echo tranziens elasztográfia

Elve: A készülék egy módosított ultrahang jelet bocsájt ki, majd a rezgésbe hozott anyagról visszaverődő hullám sebességét méri.

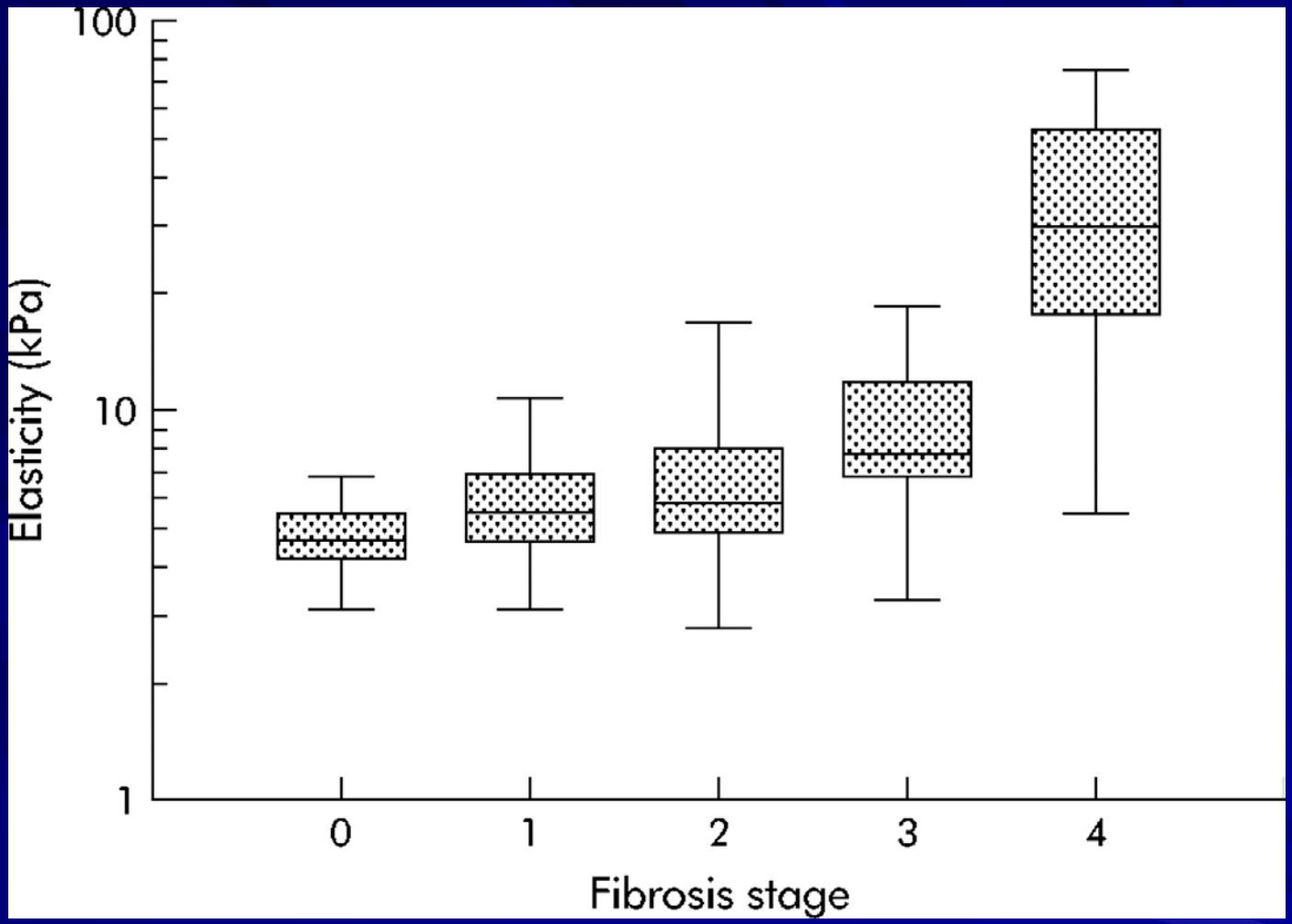
Százszor nagyobb májszövetet (1x4 cm) jellemez, mint a májbiopszia, így reprezentatívabb.

Gyors (5-10 perc).

Egyszerű.

Nem invazív.

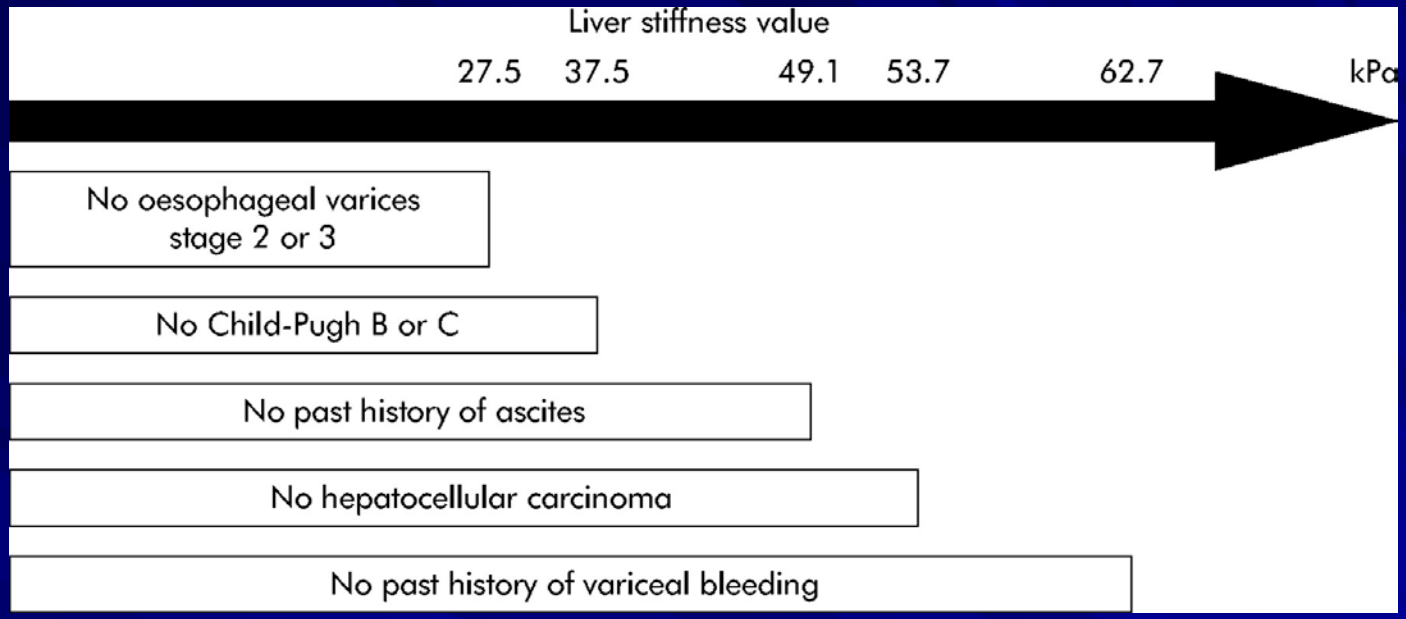
A tömöttség mértéke jól korrelál a kötőszövetes átalakulás mértékével, illetve a portalis hypertonia szövődményeivel.



Foucher, J et al. Gut 2006;55:403-408

2,5 kPa - 75 kPa
7,1 - 8,7 kPa: szignifikáns (F≥2) fibrosis
>12,5–14,5 kPa felett cirrhosis

Copyright ©2006 BMJ Publishing Group Ltd.



Foucher, J et al. Gut 2006;55:403-408

pontosság cirrhosis kimutatásában: 85–95%

pontosság fibrosis kimutatásában: 57–90%-os

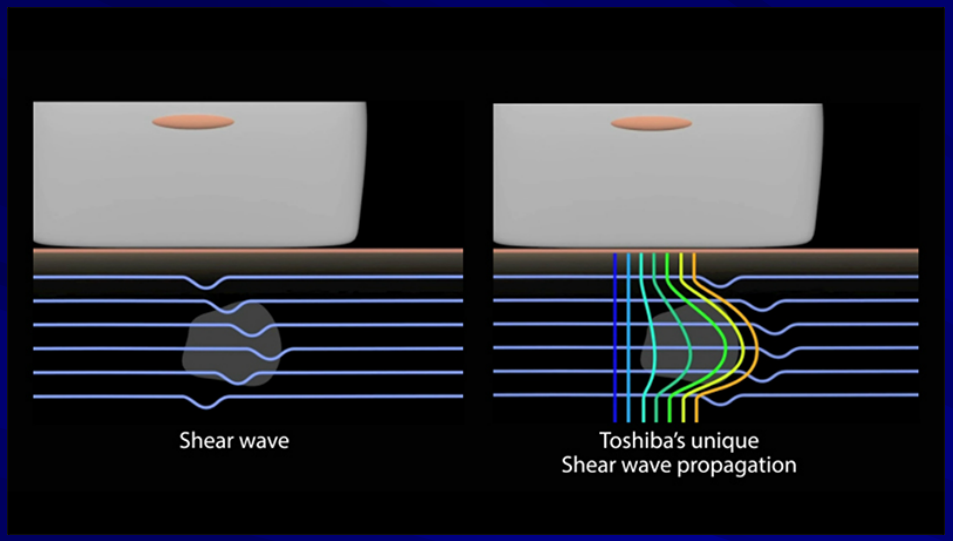
szenzitivitás és specificitása cirrhosisban 0,83 és 0,89

szenzitivitás és specificitás fibrosisban 0,79 és 0,78

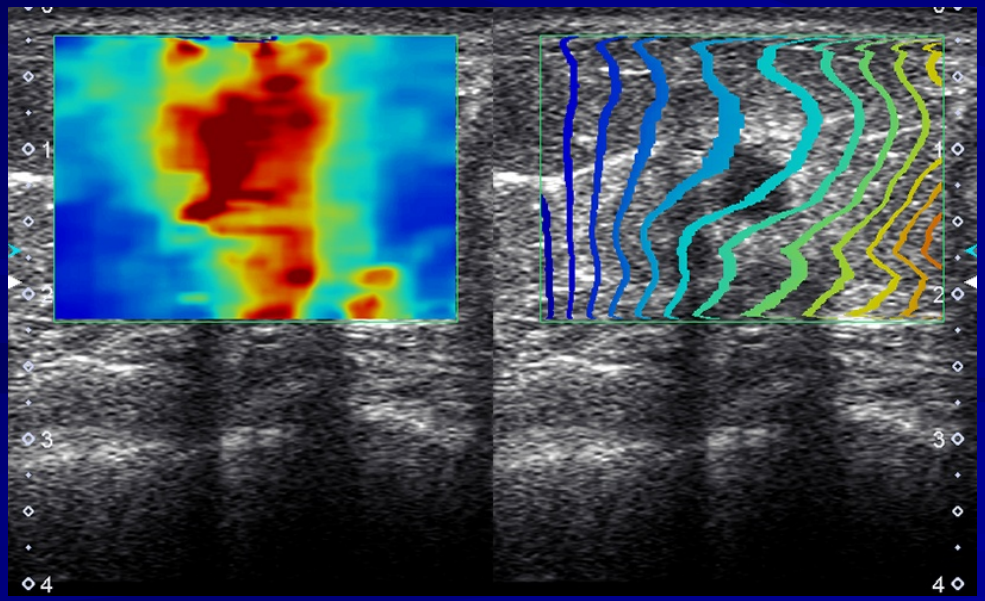
az eredményt befolyásolja: akut gyulladás, cholestasis, májpangás, étkezés

Copyright ©2006 BMJ Publishing Group Ltd.

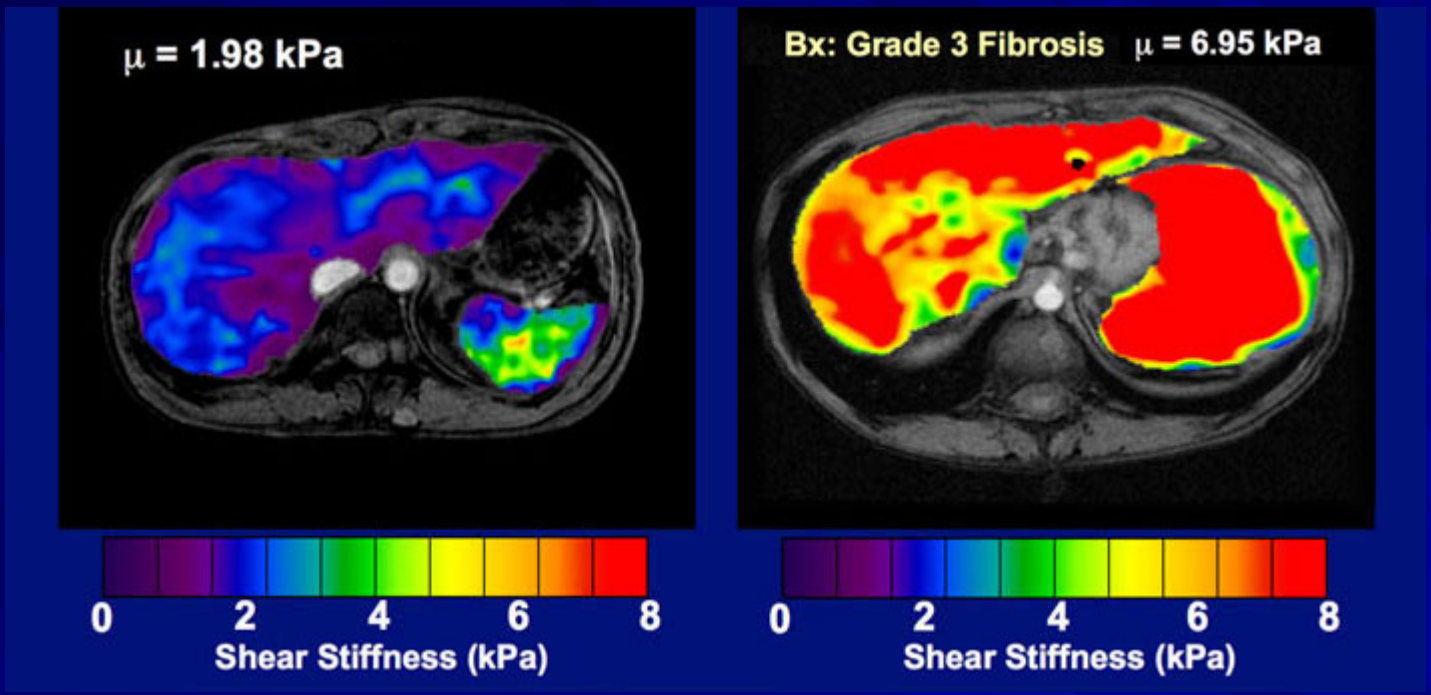
SHEAR WAVE ELASZTOGRÁFIA



- Nyíróhullám terjedésének mérése → májtömöttség
- Nem-invazív
- Ismételhető, reprodukálható
- Vizsgáló által választott terület, real-time



MR-elasztográfia



Legérzékenyebb, legpontosabb, egész májtömeget vizsgál

Költséges

Nehezen elérhető, időigényes

Haemochromatosis, klausztrofóbia

	Nem invazív markerek	Májbiopszia
Költség	150-450$	1000-2200$
Eredményig eltelt idő	laboratóriumtól függően <2 h	min 24-72 h
Álnegativitás	25%-ig	30%-ig
Szövődmény	gyakorlatilag nincs	vérzés, fájdalom, halálozás
Pontosság	≈80%	80%
Ellenjavallat	Álpozitivitást okozó állapotok	vérzékenység, coagulopathia, ascites, nem kooperáló beteg
Minta minősége	garantált	min. hosszúságú, 6-8 portalis traktust tartalmazó, kb. 50%
Vizsgáló hibája	gép generálta eredmények	gyakorlat-függő, 10% gyulladásban, 30% fibrosisban
Monitorozás	ismételhető, monitorozásra alkalmas	invazív, kockázatos, betegek elfogadottsága kicsi
Korlátai	nincs	mintavételi hiba intraobserver variabilitás gyakran igényel hospitalizációt

Metavir fibrosisstádium	Tranziens elasztográfia (FibroScan, kPa)	Shear Wave elasztográfia (Philips) (SWE, kPa)	2D Shear Wave elasztográfia (Aixplorer) (SWE, kPa)	2D Shear Wave elasztográfia (Toshiba) (SWE, kPa)	Extended Liver Function teszt (ELF-teszt, n)
F0	<5,0	<3,5	<5,0	–	≤7,70
F0/F1 átmenet	5,0–5,9	3,5–4,2	5,0–5,9	–	7,71–7,99
F1	6,0–7,1	4,3–6,6	6,0–7,0	<6,7	8,00–8,70
F1/F2 átmenet	–	–	–	–	8,71–8,99
F2	7,2–9,3	6,7–8,0	7,1–9,1	6,7–9,4	9,00–9,80
F2/F3 átmenet	9,4–10,0	8,1–9,2	–	–	9,81–9,99
F3	10,1–12,0	9,3–9,8	9,2–12,0	9,5–11,2	10,00–11,00
F3/F4 átmenet	12,1–14,7	9,9–10,4	12,1–13,4		11,01–11,29
F4	>14,7	>10,4	>13,4	>11,2	≥11,30

Mi a nem invazív fibrosismeghatározás célja?

- Enyhe-előrehaladott májbetegség megállapítása: szignifikáns fibrosis (≥F2)? Prognózis becslése
- További diagnosztikus lépések indikálása (nyelőcsősvaricositas előrejelzése, felső panenedoscopia, Baveno)
- Antivirális kezelés indikációja (prioritás eldöntése)
- Kezelésre adott válasz monitorizálása
- Mindegyik.

Köszönöm!