

A MÁJENZIMELTÉRÉSEK ÉRTÉKELÉSE A KLINIKAI GYAKORLATBAN

Dr. Fehér Krisztina Eszter, Dr. Papp Mária

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: A klinikai gyakorlatban a májenzimeltérések értékelése a klinikus fontos feladata. A májenzim-emelkedés mértékétől függetlenül a kivizsgálás szükséges és a hasi ultrahangvizsgálatot is minden esetben el kell végezni. A transzamináz enzimek [glutamát-oxálacetát- (GOT) és glutamát-piruvát-transzamináz (GPT)] emelkedése májsejtkárosodást jelez, míg az alkalikus foszfatáz (ALP) emelkedése cholestasist. Izolált ALP-emelkedés esetén a hepaticus eredet igazolása a gamma-glutamil-transzferáz (GGT) egyidejű emelkedésének igazolásával vagy izoenzim-meghatározással történhet. A májenzim-emelkedés mintázatának és mértékének meghatározása az etiológiai diagnózist segíti, de nem ad tájékoztatást a májműködés károsodásáról. A máj működését a szérumban direkt bilirubin és albuminszintek, valamint a protrombinidő (PT) megnyúlása jellemzi (a metabolikus és a szintetikus funkció károsodása). Májenzim-emelkedést, valamint alacsony albuminszintet és PT-megnyúlást extrahepaticus kórok is eredményezhetnek, májbetegség jelenléte nélkül. Jelentős májenzim-emelkedés esetén ($\geq 5 \times$ a normáltartomány felső határa [ULN]), vagy amennyiben a májenzimeltéréshez a máj működésének károsodása és/vagy tudatzavar is társul (hepaticus encephalopathia, metabolikus funkció károsodás), a májenzim-emelkedés mértékétől függetlenül is azonnali kivizsgálás szükséges. A májműködés károsodásának jelenlétekor ugyanis vagy akut májelégtelenséggel állunk szemben, vagy krónikus májbetegség előrehaladott stádiumával. Előrehaladott fibrosist tükröz az alacsony vérlemezkeszám és a GOT/GPT arány >1 is. Amennyiben a különféle szerológiai és képalkotó vizsgálatok nem elégségesek az akut vagy krónikus májbetegség pontos diagnózisának felállításához, a stádium megítéléséhez, vagy amikor több diagnózis együttes fennállása is lehetséges, májbiopsziát kell végezni. A fibrosis nem invazív szűrését minden krónikus májenzim-emelkedés kapcsán el kell végezni. A fibrosiskockázat a Fibrosis-4 (FIB-4) vagy a NAFLD pontrendszer (NFS) segítségével, internetes kalkulátorokkal kiszámítható. Ha az értékek alapján a fibrosis kockázata csekély, fibrosis irányú további vizsgálat nem szükséges, csak annak újraértékelése 2–5 évenként a klinikai kockázati tényezők függvényében. Ha az érték alapján közepes vagy nagy fibrosiskockázat igazolódik, a máj tömörségét vizsgáló elasztográfia elvégzése javasolt.

Kulcsszavak: kóros májenzimek, aminoszén-átvitel, alkalikus foszfatáz, gamma-glutamil-transzferáz, diagnosztikus algoritmus, fibrosis

Fehér KE, Papp M: CLINICAL APPROACH TO ABNORMAL LIVER BLOOD TESTS

SUMMARY: The assessment of abnormal liver blood tests is an important task in the clinical practice. Regardless of the extent of liver enzyme alterations, further investigation and an abdominal ultrasound must be carried out in all the cases. Elevation of the transaminase enzymes (alanine aminotransferase (ALT) and aspartate transaminase (AST) represent hepatocellular injury, while alkaline phosphatase (ALP) elevation refers to cholestasis. In the case of isolated ALP elevation, the hepatic origin can be confirmed by the measurement of gamma glutamyl transferase (GGT) level and isoenzyme assessment. The pattern and extent of the liver blood test elevations can help determining the disease etiology, but does not correlate with the severity of liver damage. Hepatic function is best characterized by serum direct bilirubin and albumin levels, and by the prolonged prothrombin time (PT) - damage to the metabolic and synthetic functions. Extrahepatic causes can also lead to elevated liver blood tests, low albumin level and prolonged PT without any liver involvement. If the liver enzyme elevation is significant ($\geq 5 \times$ ULN), or if the abnormal blood tests are accompanied by signs of hepatic insufficiency and/or hepatic encephalopathy, further investigation is needed urgently, regardless of the extent of blood test elevations. Decreased liver function means either acute hepatic insufficiency, or the advanced stage of some chronic liver disease. Advanced liver fibrosis is also characterized by low platelet counts and an AST/ALT ratio of >1 . Should the various serological and imaging studies prove insufficient in establishing an exact diagnosis of the acute or chronic liver disease, when the disease stage is uncertain or in the case of possible mixed diagnoses, liver biopsy must be performed. Non-invasive screening of fibrosis should be done in every patient with chronic liver blood test elevation. The Fibrosis-4 [FIB-4] or NAFLD fibrosis score [NFS] can be determined

using online calculators. If the values reflect a low risk for fibrosis, no further investigation is needed but the scores should be re-assessed every 2-5 years depending on the clinical symptoms. If the score values carry a moderate or high risk of fibrosis, liver tissue consistency should be checked with elastography.

Keywords: *abnormal liver chemistries, aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma glutamyl transferase, diagnostic algorithm, fibrosis*

Magy Belorv Arch 2019; 72: 18–30.

A fejlett országokban a májbetegségekhez kapcsolódó egészségügyi és nemzetgazdasági terhek jelentősen növekednek. Az elmúlt 40 évben a májbetegség miatti halálozás közel 400%-kal emelkedett. Ennek hátterében felnőttkorban elsősorban az alkoholos májbetegség, a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) és a vírushepatitisek okozta problémák állnak. A három leggyakoribb kórok mellett azonban az autoimmun májbetegségek hozzájárulása is jelentős.⁷

A krónikus májbetegségek kezdetben gyakran tünetmentesek, és csak előrehaladott betegségstádium esetén okoznak panaszt, amikor már a máj elégtelen működésével és/vagy a portalis hipertensióval kapcsolatos specifikus szövödmények kialakulnak. Késői stádiumban a máj működését – bilirubin, albumin, protrombinidő (PI) – és az előrehaladott fibrosis jelenlétét tükröző (vérlemezkeszám) laboratóriumi paraméterek rendszerint kórosok. A máj működésének károsodása akutan is kialakulhat, és amennyiben ehhez hepaticus encephalopathia is társul, az életet veszélyeztető állapot (akut májelégtelenség) és azonnali beavatkozást igényel. A transzaminázok [glutamát-oxalacetát- (GOT) és glutamát-piruvát-transzamináz (GPT)] és a cholestaticus májenzimek [alkalikus foszfatáz (ALP) és gamma-glutamil-transzferáz (GGT)] májfunkciós tesztként való elnevezése helytelen, ugyanis ezek a károsító hatás következtében létrejövő májsérülést jelzik és nem annak funkcionális károsodását. A nekroinflammációval járó májbetegségek esetén a transzaminázok emelkednek meg, azonban az emelkedés mértékét a zajló májsejtkárosodás és a májsejttömeg együttesen határozzák meg. Az apoptózissal járó kórképekben, mint például a zsírmáj (alkoholos és nem alkoholos is), ugyanakkor a transzaminázemelkedés mértéke nem jelzi megbízhatóan a betegség progresszióját (egyszerű zsírmáj – fibrosis – cirrhosis szekvenciát). Az extra- és/vagy intrahepaticus epeutakat érintő betegségek dominálón a cholestaticus májenzimek emelkedésével járnak. A metabolikus és a szintetikus funkció károsodását jelző laboratóriumi leletek esetén azonnali ki-

vizsgálás szükséges. Mint ahogyan akkor is, ha a jelentős cholestasishoz fogyás is társul, amely felveti a malignus betegség gyanúját.²⁹

A transzaminázok esetén a jelenleg használt 40–50 U/l-es referenciaértéknél az újabb vizsgálatok alacsonyabb küszöbértéket javasolnak: nők esetén 25 U/l, míg férfiak esetén 33 U/l-t. Ennek az az oka, hogy a jelenleg tesztelt egészséges népességhez képest az 1950-es évekbeli kontroll csoportokba szubklinikus, fel nem ismert májbetegségben (vírushepatitis, zsírmáj) szenvedőket is bevonhattak.^{23, 32} Ismert, hogy a GPT lineáris emelkedést mutat a testtömegindex (BMI) növekedésével.²² Az emelkedett GPT-szintet összefüggésbe hozták a fokozott kardiovaszkuláris rizikóval, illetve a májeredetű halálalossággal is.^{5, 33} A GOT szintén emelkedik a BMI-vel, bár az emelkedés mértéke kevésbé kifejezett. A jelenleg használt GOT- és GPT-normálérték csökkentésének szükségességét bizonyítják azok a tanulmányok is, amelyek azt mutatják be, hogy normális máj biokémiai értékek mögött is súlyos májbetegség húzódhat meg.^{20, 30} A krónikus C-vírus-hepatitises (HCV) betegek 9%-a esetén a hagyományos referenciatartományt használva normális GPT- és közel normális GOT-értékek ($\leq 1,4 \times \text{ULN}$) ellenére a szövettan bridging fibrosist és 11%-ban definitív cirrhosist igazolt.³¹ A HCV célzott kezelését követően, amennyiben a teljes gyógyulás bekövetkezett, a kiindulási normál GPT-szint további csökkenést mutatott, melynek értéke $>10 \text{ U/l}$ volt.⁴² Ha egy betegnek klinikai májbetegségre utaló anamnesztikus vagy fizikális vizsgálati jelei vannak, kóros májenzimértékek hiányában is el kell kezdeni a kivizsgálást. A magasabb BMI-jű betegeknél az emelkedett GPT értékelésekor pedig érdemes a túlsúlyt figyelembe venni.

Hepatobiliaris enzimek

A *hepatocyták károsodását* vagy sejtelhalását jelző enzimek közé a transzaminázok és a cholestaticus májenzimek tartoznak, amelyek a májat érő károsító tényező

Rövidítések: AIH: autoimmun hepatitis; AMA: mitokondriumellenes antitest; ANA: antinukleáris antitest; ALP: alkalikus foszfatáz; ARLD: alkoholos eredetű májbetegség; BMI: testtömegindex; CK: kreatininkináz; ELF: enhanced liver fibrosis; GOT: glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; GGT: gamma-glutamil-transzferáz; HBV: hepatitis B-vírus; HCV: hepatitis C-vírus; INR: nemzetközi normálizált ráta; LDH: laktátdehidrogenáz; NAFLD: nem alkoholos zsírmáj; PI: protrombinidő; SMA: simaizom-ellenes antitest; ULN: normáltartomány felső határa

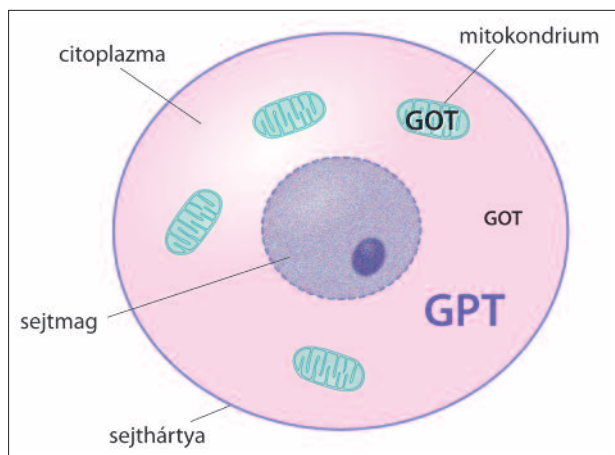
hatására szabadulnak ki a sejtekből vagy indukálódnak a szintézisük, azonban nem adnak információt a májsejtek szintetikus és kiválasztó működéséről, így májfunkciós tesztként való említésük helytelen. Fontos, hogy ezen enzimek nem májsejtspecifikusak, más szervek sejtjeiben is előfordulnak. Egyéb szervek károsodását is jelezhetik tehát úgy, hogy közben májlaesio egyáltalán nincs. Emelkedett májenzimek esetén a mintázat meghatározása, azaz, hogy elsősorban hepatocellularis (GOT-, GPT-emelkedés) vagy cholestaticus (ALP-emelkedés) károsodásról van-e szó, vagy kevert jellegű az eltérés, az etiológiai diagnózis szempontjából hasznos. Napjainkban ennek meghatározása az R arány számításával történik az alábbi képlet szerint: $R = (\text{mért GPT/ULN GPT}) / (\text{mért AP/ULN AP})$. Ha az $R > 5$, az hepatocellularis károsodásra, ha < 2 , cholestaticus károsodásra, míg az $R = 2-5$ kevert mechanizmusra utal.²²

A máj *hepatocellularis* működését jelző, azaz valóban májfunkciós tesztek 1. a bilirubin, amely a máj metabolizáló képességéről informál és 2. az albumin, illetőleg a protrombinidő (valamint az V. faktor), amelyek a máj szintetikus funkcióját tükrözik. Szérum-szintjüket azonban mind akután, mind pedig krónikusan ható extrahepaticus tényezők is befolyásolhatják.⁴¹

A májfibrosist pedig az extracelluláris mátrix turnover-t direkt módon tükröző biomarkerek, mint a hialuronsav, a prokollagén III, a IV. típusú kollagén, a laminin vagy a mátrix metalloproteáz-3, mutatják.¹²

Nincs olyan biokémiai teszt, ami egy adott májbetegségre diagnosztikus lenne. Amennyiben azonban ismerjük e markerek előfordulási helyét, kinetikájukat, illetve az egymáshoz való viszonyukat, jó támpontot adnak a májbetegségek diagnosztikája során.

Az aminosztransferázok közé sorolható a glutamát-oxalacetát- (GOT) és glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), intracelluláris sejtalkotó enzimek, amelyek az aszpartát és az alanin aminocsoportjának L-ketoglutarátra való transzportálását végzik (angolszász irodalomban ezért AST és ALT néven ismertek).^{10, 11} Sejt-károsodás során a membrán átteresztőképességének fokozódása miatt kijutnak a sejtekből, és néhány órán belül koncentrációjuk a vérben megemelkedik. A GOT a májsejtek citoplazmájában és mitokondriumában is megtalálható, de a mitokondriumban jóval nagyobb koncentrációban. A GPT csak a citoplazmában helyezkedik el (1. ábra). Súlyosabb károsodáskor nemcsak a citoplazmatikus, hanem a mitokondriális enzimek szintje is megemelkedik. Alkoholos eredetű májbetegségben (ARLD) az aminosztransferáz-emelkedés rendszerint < 400 U/l, hacsak nem társul mellé egyéb, egyidejűleg jelen lévő májkárosító hatás, és a GOT/GPT hányados (de Ritis-index) > 2 (valószínű) vagy > 3 (nagyon valószínű).⁸ Az alacsony GPT-aktivitás oka a piridoxál 5'-foszfát- (B₆-vitamin-) hiány, amely krónikus alkoholfogyasztás esetén gyakori. Ugyanakkor az alkohol elsősorban mitokondriális károsodást okoz, amely jelentős GOT-kiáramlással jár. Hemolizált minta

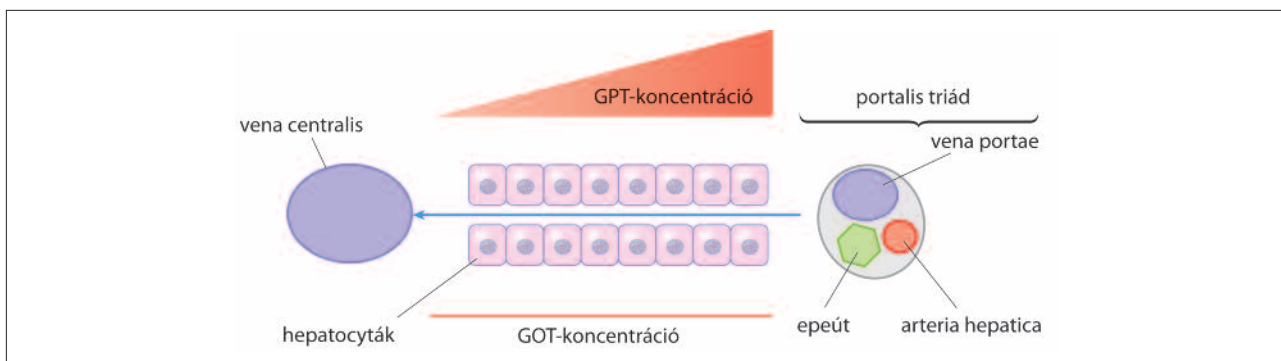


1. ábra. A GOT és a GPT elhelyezkedése a hepatocytákban

A GPT csak a citoplazmában helyezkedik el, a GOT mind a citoplazmában, mind pedig a mitokondriumban megtalálható. A GOT-aktivitás 80%-a a májban mitokondriális izoenzim eredetű. Az ábra eredeti szerzője: Woreta TA⁴¹

esetén ezen enzimemelkedések nem értékelhetők, mivel a transzaminázok a vörösvértestekből is származhatnak.⁴¹ A GOT a májsejtek mellett megtalálható a szív-, váz- és simaizomsejtekben is, valamint az agyban és a vesében. A GPT ezzel szemben elsősorban a májban fordul elő, így sokkal inkább tekinthető máj-specifikus markernek. A GPT-emelkedés nem májkárosodáshoz köthető oka viszonylagosan ritka. Amennyiben a GOT/GPT arány > 5 , annak májeredete igen valószínűtlen, elsősorban szívizom- vagy vázizom-károsodásra kell gondolni. Ennek alátámasztására a kreatininkináz- (CK-) meghatározás jelenthet segítséget. A GOT-emelkedés, bár nem specifikus, sokkal jobban jelzi a májkárosodás mértékét, mint a GPT ARLD-ben vagy autoimmun hepatitisben (AIH).

A transzaminázok koncentrációjában nemcsak szervek közötti, hanem májon belüli lokalizációs különbségek is vannak, amelynek ismerete szintén segítheti a diagnosztikát. A GPT legmagasabb koncentrációban a periportal májsejtekben, legalacsonyabb koncentrációban a centrális véna körüli májsejtekben van. A GOT koncentrációja ezzel szemben a májsejtekben a lokalizációtól függetlenül sokkal állandóbb. Mivel a vena centralis körüli hepatocytákban található a legalacsonyabb oxigénkoncentráció, ezért ezek a sejtek sokkal hajlamosabbak az akut ischaemiás károsodásra hipotenzio vagy jobbszívfél-elégtelenség okozta májpangas esetén (2. ábra). A centrilobularis nekrosis az aminosztransferázok gyors emelkedését okozza, ezért a májkárosodás első napjaiban a GOT-emelkedés nagyobb, mint a GPT-emelkedés. Ha nincs további károsodás, a májenzimszintek normalizálódása azok clearance-étől függ. A GOT féléletideje rövidebb (≈ 17 óra), mint a GPT-é (≈ 47 óra), így gyógyulási fázisban megfordulhat az arány, és a GPT lehet emelkedettebb.⁴¹ Az izolált GOT-emelkedés háttérében létezhet egy ún. mak-



2. ábra. A GOT- és GPT-koncentráció a májsejteknek a portalis triászban való elhelyezkedése alapján

Az ábra eredeti szerzője: Woreta TA⁴¹

ro-GOT-jelenség: a GOT IgG-hez kötődik, így eliminációja gátolt, 10–20-szoros enzimaktivitás-növekedés észlelhető.²⁶

A májat érő bármilyen típusú károsító hatás nem specifikus módon együtt járhat mérsékelt aminoszferáz-emelkedéssel (5–10x ULN). A jelentős mértékű (>1000 U/l) emelkedés azonban általában extenzív hepatocellularis károsodást jelez. Fontos tudni, hogy biliaris obstrukció, például a közös epevezeték elzáró kő esetén, az intrabiliaris nyomás akut megemelkedése miatt gyors, de átmeneti aminoszferáz-emelkedés alakulhat ki, ami gyakran megelőzi a cholestaticus májenzim-emelkedést.

Az *alkalikus foszfatáz* (ALP) a cink-metalloproteinázok csoportjába tartozik, ami alkalikus pH-n katalizálja a foszfátészter hidrolízisét. Ez az enzim a hepatocyták canalicularis membránján található, és nem az epevezeték sejtjein. A szérum-ALP-emelkedés úgy alakul ki, hogy a hepatocyták canalicularis membránjának sérülése az ALP transzlokációjához vezet, azaz az enzim átkerül a májsejtek bazolaterális (sinusiodalis) felszínére, és onnan a szérumba. Az ALP-növekedés mechanizmusa elsősorban a hepatocytákban az epesavak hatására zajló, *de novo* szintézis, nem pedig az exkréciós zavar. Így az epeúti kövek okozta akut obstrukció esetén a szérum-ALP kezdetben normális, amíg a *de novo* szintézis le nem zajlik, ugyanakkor a transzamináz-emelkedés már korán észlelhető.

Patológias ALP-emelkedést elsősorban az extra- és intrahepaticus epeutakat érintő betegségek okoznak, amelyek a közös vagy intrahepaticus epevezetékben kialakuló obstrukció következményei. A háttérben epeúti kövek vagy tumorok, ill. hasnyálmirigy-carcinoma állhatnak. Az autoimmun cholestaticus májbetegségek, mint a primer sclerotizáló cholangitis (PSC) vagy a primer biliaris cholangiopathia (korábbi nevén primer biliaris cirrhosis, PBC) is ALP-emelkedéssel járnak, valamint a májat infiltráló különféle betegségek is. Ez utóbbiak az intrahepaticus epevezetékben okoznak elzáródást (májmetasztázis, sarcoidosis, amyloidosis, lymphoma). Intrahepaticus cholestasis, gyógyszeres májkárosodás, szepszis vagy teljes parenteralis táplálás

során is kialakulhat, illetőleg jobbszívfél-elégtelenség okozta máj pangás esetén is. Cholestasisban az ALP-emelkedés, noha gyakran jár bilirubinemelkedéssel, izoláltan is megjelenhet, ha az obstrukció csekély ahhoz, hogy bilirubinszint-emelkedéssel járjon. Az elsősorban hepatocellularis károsodással járó májbetegségek is okozhatnak mérsékelt ALP-emelkedést (általában <3x ULN), mely nem specifikus, és vírushepatitisekben, májcirrhosisban is előfordul.²² Az ALP ugyanakkor igen alacsony lehet fulmináns Wilson-kórban.¹³

Extrahepaticusan az ALP nagy mennyiségben a csontban, kisebb mennyiségben a fehérvérsejtekben, a vesében, a placentában és a bélben is megtalálható. Az ALP szintje fiziológiás körülmények között is megemelkedhet, mint például gyermekkorban a csontnövekedés kapcsán, vagy terhességben a placentából történő felszabadulás révén. Az 50 év feletti nők esetén a jelentősebb csontturnover miatt, illetőleg D-vitaminhiány esetén is emelkedik az ALP. Májlaesio mellett leggyakrabban különféle, fokozott osteoblastaktivitással kísért csontlaesiók okoznak ALP-emelkedést (csontmetasztázis, patológiás csonttörés, Paget-kór). Az ALP hepaticus eredetének igazolása az egyidejű gamma-glutamil-transzferáz- (GGT-) emelkedés detektálásával történhet. Amennyiben az ALP forrása kétséges, az izoenzim meghatározás segít az ALP eredetének pontos tisztázásában.⁴¹

A *gamma-glutamil-transzferáz* (GGT) a májban (biliaris epithelsejtek és a hepatocyták apicalis membránja) jelentős mennyiségben fordul elő, ugyanakkor a csontszövetben nincs. A májkárosodás szenzitív, de nem elég specifikus jelzője,⁴⁰ ugyanakkor a májeredetű mortalitás legjobb előrejelzőjének tartják.⁹ Számos szövet epithelsejtmembránján is expresszálódik, mint például a vesében, pancreasban, lépben, tüdőben, szívben és az agyban is. Diagnosztikus értéke abban nyilvánul meg, hogy kiváló negatív prediktív értéke van a hepatobiliaris betegségek diagnosztikája során. Két esetben különösen hasznos az enzimszint-meghatározás. Az ALP májeredetének megerősítésében, amelyről korábban már volt szó, illetőleg ARLD esetén. A GGT mérése az alkoholabúzus okozta májkárosodás kimuta-

tásának érzékeny jelzője, de önmagában nem alkalmas az alkoholos májbetegség diagnosztizálására. Az enzimérték követése az absztinencia követésének is hasznos markere, hiszen 2–6 hét alkoholmentesség után normalizálódik az értéke³⁹ Elhízott betegekben is gyakran találunk emelkedett GGT-szintet, illetőleg bizonyos gyógyszerek is indukálják szintézisét. A szérum-GGT-szint magasabb lehet továbbá diabetesben, krónikus obstruktív tüdőbetegségben, veselégtelenségben és hyperthyreosisban.³⁴

Májfunkciós tesztek

A máj konjugáló kapacitásának egyik jelzője a szérum bilirubinkoncentrációja. A bilirubin az előregedett vörösvértestekből származik, és mint *nem konjugált (indirekt) bilirubin* albuminnal kapcsolódva van a keringésben. A májba bejutva az UDP-glükuronil-transzferáz vízdékony, *konjugált (direkt) bilirubin* alakítja. Először az epébe kerül, majd a bélbe, ahol a bélbaktériumok hatására urobilinogénné, szterkobilinogénné alakul, és a vizelettel, széklettel kiürül. A vizeletet a megjelenő direkt bilirubin sötétíti. A széklet urobilinogén hiányában világos, acholiás lesz. A klinikumban legtöbbször a teljes bilirubin mennyiségét határozzák meg, ami a direkt és indirekt bilirubin összességéből adódik. Az indirekt bilirubin a teljes szérumbilirubin kb. 70%-át adja. A betegségek diagnosztizálásban azonban fontos, hogy mely frakciók emelkednek meg, hiszen a bilirubinemelkedést nem minden esetben májbetegség okozza. A nem konjugált hyperbilirubinaemia rendszerint hemolízis, inefektív erythropoiesis vagy elégtelen konjugáció eredménye, míg a konjugált hyperbilirubinaemia parenchymás májbetegséget vagy epeúti elzáródást jelez.¹⁸ Parenchymás májbetegség esetén a direkt és indirekt frakció általában 50–50%, míg epeúti elzáródás esetén az gyakorlatilag teljes egészében direkt frakció. Az elkülönítésben a vizelet bilirubin- és urobilinogénkoncentrációjának ismerete további segítséget jelent.

Az izolált nem konjugált bilirubin emelkedés hátterében, amennyiben nincs májenzimeltérés és hemolízis, leggyakrabban Gilbert-szindróma áll. A szérumbilirubin-szint általában $\leq 40 \mu\text{mol/l}$ és örökletes módon a glükuronil-transzferáz enzim csökkent aktivitása okozza.²⁸ Nem májbetegség, és semmiféle káros hatása nincs az egészségre. Fontos az ezzel kapcsolatos ismeretek közlése és a beteg megnyugtatója is. Közép-Európában a népesség 5–8%-át érinti, és az állapot akár serdülőkorig rejtve maradhat. Leginkább valamilyen provokáló tényező hatására alakul ki a szérumbilirubin-emelkedés: vírusfertőzés, éhezés, alváshiány, alkohol, fizikai és pszichés stressz. Jelentősen emelkedett indirekt bilirubin esetén ($>40 \mu\text{mol/l}$) a ritka okokra, mint a Crigler–Najjar-szindrómára, is gondolni kell, és a genetikai vizsgálatot el kell végezni.²¹ Hemolízis esetén az indirekt bilirubin emelkedéséhez anaemia, reticulocytosis és alacsony haptoglobinszintek, vala-

mint a sejtésztesés miatt magas laktátdehidrogenáz-(LDH-) aktivitás, esetleg hyperkalaemia társulnak.

A bilirubinnak egy harmadik formája is ismert, amit a konjugált bilirubin albuminhoz való kapcsolódása eredményez. Ezt a formát *delta-bilirubin*nak nevezzük. Az albuminhoz való kötődés a bilirubin féléletidejének megnyúlását okozza. Ez magyarázza az elhúzódó sárgaság kialakulását hepatitis vagy jelentős obstrukció gyógyulását követően is.

Az albumin és a K-vitamin-függő véralvadási faktorok (II., VII., IX., X., a protein C és protein S) szintézise kizárólag a májban történik, ezért a *szérumalbuminszint* és a *protrombinidő (PI)* a máj szintetikus funkciójának markerei, azonban ezek a májbetegség súlyosságát nem mindig jelzik megfelelően.

Az albumin felezési ideje hosszú (3 hét), így akut májbetegség esetén a plazma albuminkoncentrációja a májfunkció romlásának nem érzékeny jelzője. A 35 g/l alatti albuminszint 3 héten túl fennálló májbetegséget jelez. Ugyanakkor bármely súlyos betegség, mint például szepszis fennállása esetén a citokinek hatása miatt csökkenhet a szintje. Alacsony albuminszinttel járnak a nem megfelelő fehérjebevitel (alultápláltság) vagy a fehérjevesztő állapotok (nephrosis szindróma, malabsorptio) is.

Az PI megnyúlása a májfunkciónak lényegesen érzékenyebb markere, mert jelentősebb májkárosodás esetén 24 órán belül jelzi a májműködés csökkenését. A PI megnyúlása akkor észlelhető, ha a szintetikus funkció károsodása $>70\%$. Mivel a VII. faktor féléletideje mindössze 6 óra, ezért akut májbetegség esetén a máj csökkent szintetizáló képességét előbb jelzi, mint az albumin. A megnyúlt PI egyaránt jelezhet akut és krónikus májműködési zavart. Ha a PI-megnyúlás >5 s, vagy $>1,5$ INR, rossz prognózist jelez. Ugyanakkor a PI megnyúlását nem csak májbetegség esetén látjuk. Leggyakrabban K-vitamin-hiány vagy steatorrhoea (zsírszékelés) áll a háttérben, de warfarin, bolusban adott heparin, DIC és hypothermia is okozhatja.⁷

A *thrombocytopenia* a leggyakrabban azonosított hematológiai eltérés krónikus májbetegségekben, és előrehaladott betegségstádiumra utal. Kialakulása számos együttes tényező következménye: csökkent termelés (csontvelő-szuppresszió alkohol, vastúlterhelés vagy vírusok hatására és csökkent trombopoetinszint), lépben történő szekvesztráció (portalis hipertenzió következtében kialakuló hypersplenia) és fokozott destrukció (cirrhosis esetén az erekben megnövekedett nyírőerő), fibrinolízis és bakteriális transzlokáció miatt. Autoimmun májbetegségekben immunológiai hatás következtében thrombocytellenes immunglobulinok is keletkezhetnek.⁷

Krónikus májbetegségben, különösen autoimmun eredetűben, jellemző módon megnő az *immunglobulinok (Ig)* szintje, ami az *összfehérjészintet* is megnöveli még úgy is, ha közben az albumin szintje csökken. Autoimmun hepatitisben és PSC-ben az IgG, míg PBC-ben az IgM szintje nő meg, azonban az immun-

globulinok emelkedése sem specifikus. Autoimmun hepatitisben az IgG-szint követése a relapsus előrejelzésére is alkalmas. Autoimmun májbetegség gyanúja esetén különböző *autoantitestek* mérése segítheti a diagnózist.³ Primer sclerotizáló cholangitisben az IgG-alosztály-meghatározás és az IgG4-szint ismerete fontos.²⁴ ARLD-ben leginkább az IgA szintje növekszik, de van hogy poliklonális gammopathiát látunk.³⁶

További plazmafehérje-változások lehetnek a különféle anyagcsere-betegségekben, pl. Wilson-kórban (rézanyagcsere-zavar) a cöruoplazmászint csökkenése (>50%), azonban annak normális szintje nem zárja ki a betegség fennállását. Amennyiben a zajló hepaticus gyulladás jelentős mértékű, az téves negatív eredményt adhat. A cöruoplazmászint ugyanakkor csökkent lehet malabsorptióban, acoeruloplasminæmiában, májcirrhosisban vagy heterozigóta állapot esetén is.¹³ Haemochromatosisban a ferritin nagyfokú emelkedése észlelhető; a transzferrin szintje ilyenkor normális, de teljes egészében telített vassal (transzferrinszaturáció $\geq 45\%$).¹⁶ A NAFLD-ben szenvedő betegek kb. felében is emelkedett lehet a ferritinszint, ami többnyire nem vastülterhelést, hanem májkárosodást jelez. Meg kell jegyezni, hogy a ferritin egyben akut fázis fehérje is, ezért az emelkedett ferritinszint hátterében más betegség is állhat, és nem jelent feltétlenül vastülterhelést.

A májbetegség etiológiájának meghatározása emelkedett májenzimértékek esetén

Általános megfontolások

Májenzim-emelkedés esetén az emelkedés mértékétől (határérték: $< 2 \times \text{ULN}$, enyhe: $2\text{--}5 \times \text{ULN}$, mérsékelt: $5\text{--}15 \times \text{ULN}$, súlyos: $> 15 \times \text{ULN}$, illetőleg masszív: $\text{GPT} > 10\,000 \text{ U/l}$) és fennállásának idejétől függetlenül etiológiai kivizsgálás szükséges. Az emelkedett májenzimek értelmezése csak az alábbiak tükrében lehetséges: 1. Korábbi laborértékek áttekintése. 2. A kórelőzmény pontos ismerete, különös tekintettel a társbetegségekre. A metabolikus szindróma fennállásának keresése, valamint a testtömegindex (BMI) és a derék/csupó körfogat meghatározása, a HgbA_{1c} -érték, a vércukorszint és a lipidek mérése. 3. A szedett gyógyszerek pontos felmérése (jelenlegi és megelőző 6 hónap is), beleértve az esetlegesen használt étrend-kiegészítőket, gyógynövényeket és élvezeti szereket. 4. Az alkoholfogyasztási szokások pontos felmérése (ARLD fennállás várható veszélyes mértékű alkoholfogyasztás mellett, nők esetén 40 g/nap , míg férfiak esetén 60 g/nap értéket meghaladó mennyiségűnél). 5. Korábban lezajlott vírusfertőzések ismerete, illetőleg a vírushepatitisek kockázati tényezőinek felmérése: krónikus HCV és HBV (születési idő 1945–1965., kockázatot hordozó szexuális magatartás, iv. kábítószer használat, börtönlakók, 1992 előtti vértranszfúzió, utazási anamnézis – endémiás területek), HEV: utazási anamnézis –

endémiás területek (Ázsia, Afrika, Közel-Kelet, Közép-Amerika), vadhús fogyasztása. 6. Foglalkozási ártalom azonosítása.⁷ Májbetegség családi halmozódása. A specifikus tünetek értékelése (sárgaság, hasi fájdalom, testsúlyvesztés, viszketés stb.) és a fizikális vizsgálat során hepatosplenomegalia, ascites és a krónikus májbetegség egyéb jeleinek keresése. A jobb bordaív alatti fájdalom epehólyag- vagy epeúti kövességet, illetve máj pangást jelezhet (mint pl. jobbszívfél-elégtelenségben vagy Budd–Chiari-szindróma esetén). Májenzim-emelkedés esetén hasi ultrahangvizsgálat minden esetben kötelező, elsőként elvégzendő vizsgálat. Májbiopszia szükséges, amennyiben a laboratóriumi és a képalkotó vizsgálatok elégtelenek a diagnózis felállításához, a betegség stádiumának megállapításához, vagy ha egyidejűleg többféle betegség lehetséges.

A májbetegség heveny vagy krónikus?

Az egyik legfontosabb kérdés a kóros májenzimek észlelésekor, hogy akut vagy krónikus folyamat okozza-e, hiszen ez meghatározza a kivizsgálás menetét és annak sürgősségét. Az akut májkárosodás azonosításában segíthet a korábbi laborértékek áttekintése, amennyiben azok rendelkezésre állnak, a klinikai környezet, amiben az kialakult, valamint a májenzim-emelkedés mértéke. A 6 hónapon túl fennálló májenzim-emelkedés idült májbetegsége utal.

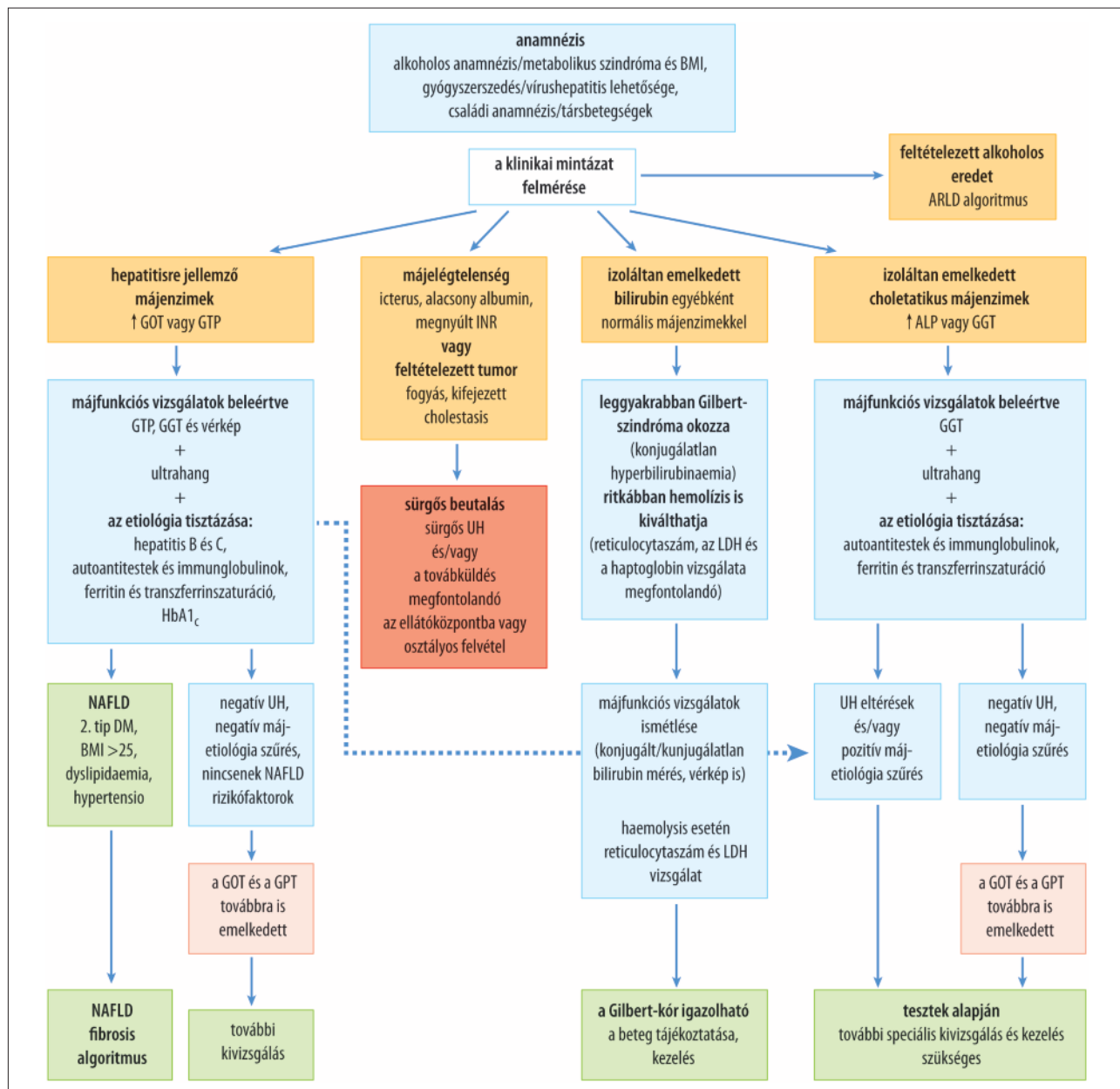
Akut májkárosodás gyanúja esetén, amennyiben az jelentős ($\geq 10 \times \text{ULN}$ transzaminázérték) és/vagy májfunkciós zavarral társul (bilirubinemelkedés, PI-megnyúlás vagy alacsony albuminszint), azonnali intézeti kivizsgálás szükséges. Hasonlóképpen malignus betegség gyanúja esetén is (fogyás és jelentős cholestasis).

A klinikai gyakorlatban az *akut májelégtelenség (ALF)* gyakran használt általános kifejezés a májműködés heveny zavarának leírására. A hepatológiai gyakorlatban azonban az ALF szindróma nagyon specifikus és ritka kórkép, amelyet a májenzimek hevenyen kialakuló kóros emelkedése jellemez megelőző krónikus májbetegség jelenléte nélkül. Ezzel egyidejűleg a máj elégtelen működése miatt coagulopathia alakul ki (a szintetikus funkció károsodik, ill. a máj kiválasztó/méregtelenítő működése is – hyperbilirubinaemia), valamint klinikailag manifeszt tudatzavar (hepaticus encephalopathia, HE) lép fel. Az ALF szindróma egyértelműen különbözik az *A(o)CLF szindrómától* („acute-on-chronic liver failure”, krónikus májbetegségekre rakódott akut májelégtelenség) és a szisztémás betegségekhez társuló májérintettségétől is. Az ALF szindrómához hasonlóan ezekben a kórképekben is az emelkedett transzamináz- és bilirubinszintekkel egyidejűleg jelen van coagulopathia és a tudatműködés zavara. Míg ALF szindróma esetén a májműködés zavara a különféle kiváltó tényezők hatására egészséges májban, addig az A(o)CLF szindróma esetén a krónikus májbetegség, beleértve a cirrhosist is, bármely szakaszában következik be a májműködés akut romlása.

Ezen szindrómák elkülönítését eltérő kezelésük indokolja. A differenciáldiagnosztika során szintén fontos elkülönítendő állapot az *akut májsérülés* („acute liver injury”, ALI), amikor a májenzim-emelkedéséhez coagulopathia társul, azonban a betegnek nincs klinikailag manifeszt tudatzavara.¹⁷

A májbetegség etiológiájának feltárása

A 3. ábra részletesen bemutatja a rendellenes májenzimértékek esetén szükséges intézkedéseket a májenzim-emelkedés mintázatának függvényében (hepatocellularis, cholestaticus vagy kevert, ill. izolált bilirubin-



3. ábra. Teendők rendellenes májenzimértékek esetén

Májbetegség fennállásának gyanúja esetén az elsődleges laborvizsgálati panelnek tartalmaznia kell a szérumbilirubin és -albuminszintek, valamint a GOT-, GPT-, ALP-és GGT-aktivitások meghatározását, illetőleg teljes vércépvizsgálatot, ha az a megelőző 12 hónapban nem történt, továbbá a hasi ultrahangvizsgálat elvégzését

ALP: alkalikus foszfatáz; GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; ARLD: alkoholos eredetű májbetegség; GOT: glutamát-oxalacetát-transzamináz; BMI: testtömegindex; GGT: γ -glutamil-transzferáz; INR: international normalised ratio; LDH: laktátdehidrogenáz; NAFLD: nem alkoholos zsírmáj; T2DM: 2. típusú diabetes mellitus; UH: ultrahangvizsgálat. Az ábra eredeti szerzője: Newsome PN²⁹

binemelkedés). Akut betegség esetében 5–10-szeres, míg krónikus betegség esetén <5-szörös ULN-emelkedés jellemző. Az 1. táblázat a krónikus májenzimemelkedés esetén az etiológia felderítésének részleteit mutatja.

A hepatocellularis akut májkárosodást többnyire hepatitis A- és E-vírus (HAV és HEV), nem hepatotróp vírusok [Ebstein–Barr-vírus (EBV), cytomegalovírus (CMV), herpes simplex (HSV), varicella zoster (VZV), adeno- és parvovírus), ischaemia és toxinok okozzák, illetve nagyon ritkán terhességhez társuló kórképek³⁵ is állhatnak a háttérben (≥ 10 -szeres ULN transzaminázérték). A HAV és a HEV esetén a specifikus IgM meghatározása képezi a diagnózis alapját, míg a nem hepatotróp vírusok esetén az antitestszserológiai tesztek mellett fontos a molekuláris biológiai vizsgálatok (kvantitatív PCR) elvégzése is.

Akut és krónikus folyamatot egyaránt okozhatnak HBV- és HCV-infekciók, autoimmun hepatitis, alkoholfogyasztás, Wilson-kór, Budd–Chiari-szindróma és gyógyszerek. A HCV-fertőzés vizsgálata két szerológia teszt elvégzésével történik: az anti-HCV antitest és a HCV-RNS. A krónikus HCV vizsgálata anti-HCV antitest meghatározással indul és HCV-RNS-meghatározás szükséges bizonyításához. Gyógyult HCV-fertőzés esetén is az anti-HCV antitest egy életen át perzisztál, azonban HCV-RNS nem mutatható ki. Az akut HCV-fertőzés esetén az anti-HCV antitest kezdetben még nincs jelen (csak az expozíciót követő 6–8. héttől mutatható ki), és csak a HCV-RNS pozitív.² HBV-fertőzés gyanúja esetén három szerológiai teszt elvégzése javasolt: a felszíni antigén, a HBsAg, amely az aktív fertőzést, a core antigén elleni antitest, az anti HBc, amely a vírusexpozíciót, és a felszíni antigén elleni antitest (anti-HBs), amely a fertőzéssel szembeni immunitást jelzi (akár fertőzés, akár vakcináció által jön létre). A krónikus HBV-fertőzést HBsAg-pozitivitás és/vagy a

viraemia kimutatása igazolják (HBV-DNS jelenléte). A krónikus HBV-fertőzés pontosabb jellemzésére el kell végezni a hepatitis e-antigén, HBeAg, a hepatitis e-antitest, anti-HBe Ab, és a hepatitis B genotípus meghatározásokat, valamint a fibrosis felmérését, amelyek az antivirális kezelés kiválasztásának alappillérei. Az akut HBV-fertőzést HbsAg és anti-HBc IgM pozitívítás igazolja.³⁸ AIH gyanúja esetén elvégzendő szerológiai vizsgálatok az antinukleáris (ANA), a simaizom elleni (SMA) és kevésbé gyakran a máj-vese mikroszomális (LKM) és szolúbilis májantigén elleni (SLA) antitestek meghatározása. A hypergammaglobulinaemia, az emelkedett IgG és a szérumfehérje-elektroforézis eredménye felkelti a gyanút, de nem diagnosztikus. Az AIH diagnózisának felállítása egy pontrendszer alapján történik, és minden esetben meg kell erősíteni májbiopsziával, amely a diagnózison túl lehetővé teszi a fibrosis mértékének a megítélését és az esetleges overlap szindróma fennállásának igazolását.¹⁵ A Wilson-kór diagnózisának felállítása egy hattényező diagnosztikus pontrendszer segítségével történik, amely tartalmazza a Kaiser–Fleischer-gyűrű kimutatását (részlápmás szemészeti vizsgálat), a neurológiai tünetek (és/vagy a koponya-MR-en a rézlerakódás típusos jeleit) és a Coombs-pozitív hemolitikus anaemia jelenlétének vizsgálatát, a 24 órás gyűjtött vizeletből mért rézürítést és a szérumcöruoplazmin-szint vizsgálatát, a májbiopszia során a réztartalom meghatározását és az *ATP7B* gén molekuláris genetikai vizsgálatát (több mint 500 lehetséges mutációról számoltak már be világszerte, Közép-Európában a H1069Q a leggyakoribb).¹³ Szinte bármely gyógyszer provokálhat – változó valószínűséggel – GOT-, GPT-, ALP- vagy bilirubinszint-emelkedést hepatotoxicitással vagy anélkül. A leggyakoribb gyógyszercsoportok, amelyek májenzimemelkedést okozhatnak az antibiotikumok, antiepileptikumok, nem szteroid gyulladáscsökkentők, HMG-CoA-

1. táblázat. Etiológiai kivizsgálás krónikus májbetegség gyanúja esetén

	Standard laborpanel	Kibővített laborpanel
Vírushepatitis	Hepatitis B felszíni antigén (HbsAg) ÉS hepatitis C antitest (anti-HCV) (pozitivitás esetén PCR)	Anti-HBc és anti-HBs és hepatitis delta (HDV-) DNS
Vastülterhelés	Ferritin ÉS transferrinszaturáció*	Haemochromatosis genetikai vizsgálata
Autoimmun májbetegségek (kivéve PSC)	Antimitokondriális antitest (AMA), simaizom elleni antitest (SMA), antinukleáris antitest (ANA), szérum-immunglobulinok	LKM elleni antitest és coeliakia antitestek (emelkedett cholestaticus májenzimek esetén ANCA-meghatározás megfontolandó)
Metabolikus májbetegségek		Alfa ₁ -antitripszin-szint; pajzsmirigyműködés; cöruoplazmin (3–40 éves életkor között) ± vizeletréz-meghatározás

ANCA: neutrofil granulocytá citoplazma elleni antitest; LKM: máj-vese mikroszóma; PCR: polimeráz láncreakció; PSC: primer sclerotizáló cholangitis

* Az izolált szérumferritin-emelkedés nem jelent haemochromatosiszt, diszmetabolikus vastülterheléssel járó kórképekben észlelhető, mint alkoholos májbetegség, NAFLD és egyéb krónikus májbetegségek

reduktáz-gátlók (sztatinok), antituberkulotikumok, HIV-fertőzés anti-retrovirális terápiája, biológiai kezelés, mint például a TNF-alfa-gátló gyógyszerek, és különféle kemoterápiás szerek. A gyógyszer vagy étrend-kiegészítő lehetséges hepatotoxicitásáról klinikusok számára elérhető hasznos forrás a *livertox.nih.gov*.

Kizárólag krónikus lefolyású a NAFLD, a haemochromatosis, illetve az alfa₁-antitripszin-hiány. Nem alkoholos zsírmáj esetén a GPT általában magasabb, mint a GOT, és ritkábban megy 300 UI/l érték fölé, ugyanakkor nincs a betegségre jellemző specifikus szerológiai teszt, amely segítené a diagnózis felállítását, így gyakran egyéb etiológiai tényezők kizárásán alapszik. Nincsen továbbá specifikus szerológiai teszt az NAFLD és NASH egymástól való elkülönítésére sem. Sok NAFLD-s betegnek, akiknél a képkeltő vizsgálatok steatosusra utalnak, a májenzimeik normálisak. A kóros májenzimértékek valószínűbbé teszik a NASH fennállását. A képkeltő eljárások, mint a máj ultrahang-, a CT- és MRI-vizsgálata, mutatják a máj zsíros infiltrációját, azonban a NASH diagnózis biztos felállításához májbiopszia szükséges. Az útmutatók segítenek eldönteni, hogy NAFLD esetén mikor szükséges májbiopszia.¹⁴ Érdemes megjegyezni, hogy a krónikusan beteg máj (mint például a zsírmáj) fokozottan érzékeny egyéb tényezők (vírusok, gyógyszerek) károsító hatására.¹⁸ A pozitív családi anamnézis és a fizikális vizsgálat, amely a vastülterhelés okozta szervi károsodásra utal a májban, pancreasban, bőrben, ízületekben vagy a szívben, felvetik *haemochromatosis* lehetőségét. Gondolni kell rá minden emelkedett GOT/GPT-s beteg esetén, vaspanelt kell kérni transzferrinszaturációval és a szérumferritinszint meghatározásával. Ha a transzferrinszaturáció $\geq 45\%$ vagy a szérumferritin emelkedett, indokolt a HFE génmutáció elemzése.¹⁶

Az extra- és az intrahepaticus epeutakat érintő kórképek dominálónan cholestaticus májenzim-emelkedéssel járnak. Extrahepaticus cholestasist gyakran okozó kórképek az epehólyag/epeúti kövesség, valamint az epeúti carcinoma, míg ritkábban choledochuscysta vagy Oddi-sphincter-diszfunkció. Az intrahepaticus cholestasis pedig gyakori szepszisben, gyógyszer okozta károsodás vagy máj pangás esetén (jobbszívfél-elégtelenség), míg ritkábban látható a májat érintő metasztatikus vagy infiltratív betegségekben. A primer biliaris cholangitis (PBC), amelyet korábban primer biliaris cirrhosisnak neveztek, is intrahepaticus cholestasisal jár,⁶ és elsősorban a májban lévő mikroszkopikus méretű intralobularis epeutakat érinti. A diagnózist megerősítő jel az antimitochondriális antitestet (AMA-) pozitívitás, amely a betegek több mint 95%-ában kimutatható.²⁵ Májbiopsziát rutinszerűen nem kell végezni, de hasznos lehet AMA-negatív betegek esetén, amennyiben a betegség gyanúja fennáll, illetve a fibrosis stádiumának meghatározása céljából is. A cholangiocellularis carcinoma, a PSC és az epeutakat ért sugárkárosodás pedig egyidejűleg okoznak extra- és intrahepaticus cholestasist. A PSC multifokális epeútszűküle-

tet okoz, progresszív májfibrosishoz és májzsugorhoz vezet, egyaránt növeli a hepatocellularis és a cholangiocellularis carcinoma kialakulásának esélyét. A PSC fennállásának lehetőségére mindig gondolni kell, ha a cholestaticus májenzim-emelkedés saját vagy családban előforduló autoimmun betegséggel vagy gyulladással társul. Primer sclerotizáló cholangitis esetén a diagnózis felállítása csak mágneses rezonancia cholangiopancreatographiával lehetséges (MRCP) a jellegzetes eltérések alapján, ugyanis nincs a betegségre specifikus szerológiai vagy egyéb diagnosztikus marker. Emelkedett IgG-szint és neutrofil granulocytá citoplazma elleni antitest (ANCA) előfordulása gyakori, azonban ezek egyike sem specifikus PSC-re, egyéb autoimmun májbetegségek esetén is jelen vannak. Habár a periductalis koncentrikus fibrosis, vagy hagyományos fibrosis jellegzetes szövettani eltérések, ezeket a jeleket nem túl gyakran látjuk, ezért ritkán szükséges májbiopszia a diagnózis megerősítéséhez vagy a terápia megtervezéséhez.²⁴

Gondolni kell arra is, hogy a májenzim-emelkedés nem feltétlenül jelent májbetegséget, akár „fiziológiásan” is előfordulhat (mint például izolált ALP-emelkedés és albuminszint-csökkenés terhességben vagy transzaminázemelkedés megerősítő izommunka után). A májenzim-emelkedést okozhatja továbbá egyéb szervrendszer betegsége is. A transzaminázemelkedés nem hepaticus okai: veleszületett vagy szerzett izomrendellenességek, esetleg izomtrauma, rhabdomyolysis, szívizom-károsodás, coeliákia, pajzsmirigy alul- vagy túlműködés, makro-GOT, hősokk, hemolízis, mellékvesekéreg-elégtelenség.

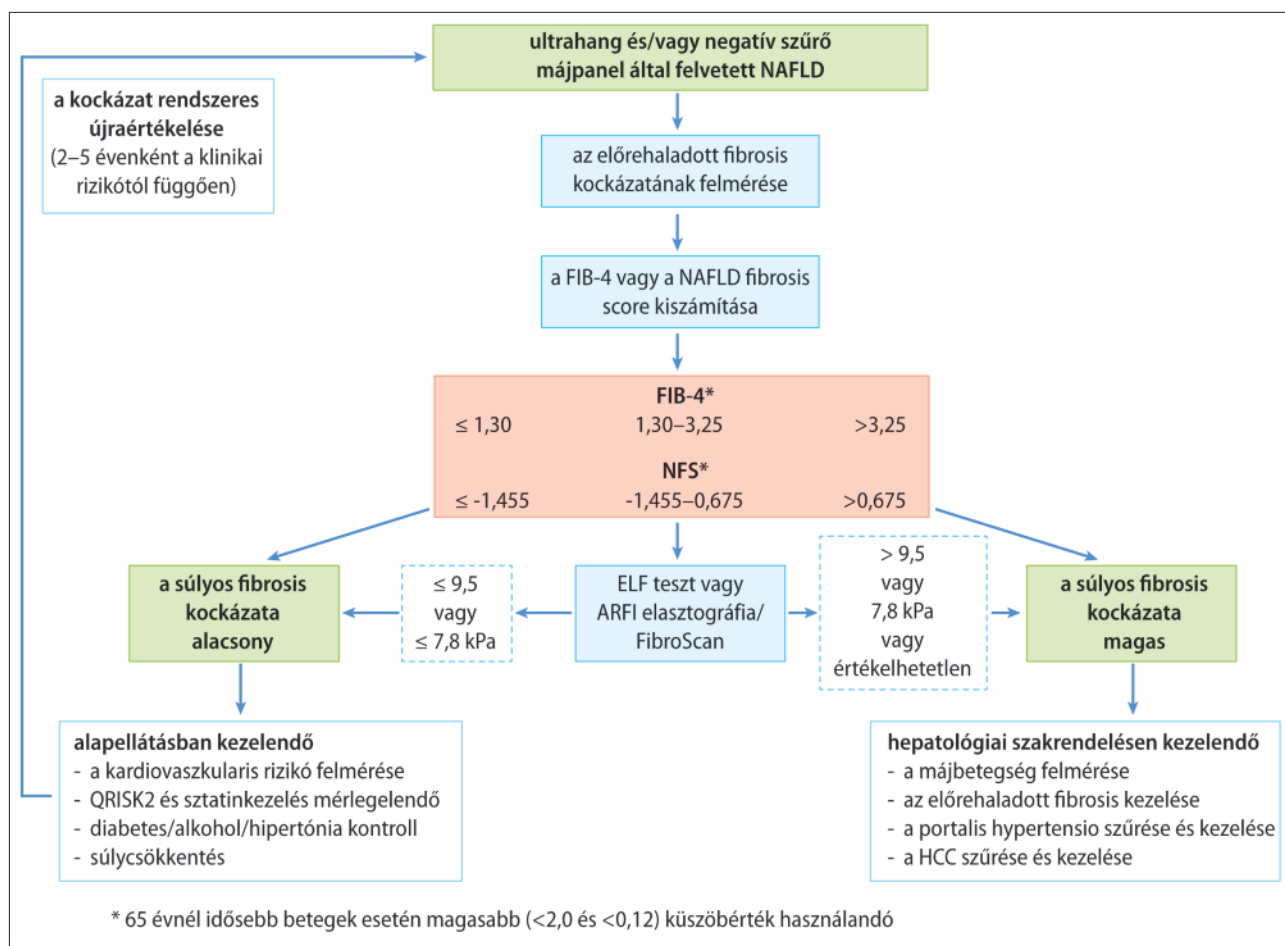
Májfibrosisszűrés

Amennyiben krónikus májbetegség igazolódik, a fibrosis jelenlétének és mértékének meghatározása szükséges (2. táblázat és 4. ábra). Napjainkban a májbiopszia helyett egyre inkább előtérbe kerültek a különbö-

2. táblázat. Nem invazív algoritmusok a májfibrosisszűrésére

NAFLD fibrosis score (NFS)	$-1,675 + 0,037 \times \text{életkor (évek)} + 0,094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{IFG/diabetes (igen=1, nem=0)} + 0,99 \times \text{GOT/GPT ráta} - 0,013 \times \text{thrombocyt (} \times 10^9/\text{l)} - 0,66 \times \text{albumin (g/dl)}$ <i>www.naldscore.com</i>
Fibrosis-4 (Fib-4)	$(\text{életkor} \times \text{GOT}) / (\text{thrombocyt} \times ((\sqrt{\text{GPT}})))$ <i>https://gps.camdenccg.nhs.uk/fib-4-calculator</i>

GOT: glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; BMI: testtömegindex; IFG: emelkedett éhomi vércukor; NAFLD: nem alkoholos zsírmáj



4. ábra. Nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) fibrosisszűrésének algoritmus

A NAFLD vagy ismeretlen etiológiájú májbetegség diagnosztikájának felállítását követően a következő lépés a fibrosis fennállási valószínűségének meghatározása. Első lépésként a FIB-4 vagy a NAFLD fibrosis pontrendszer (NFS) kiszámítása javasolt. A $\leq 1,3$ és $\leq -1,455$ értékek esetén a fibrosis fennállásának kockázata alacsony, azonban a 65 év feletti korosztály esetén magasabb küszöbérték használendő ($<2,0$ és $<0,12$). Második lépésben az ELF szerológiai teszt vagy elasztográfias képző módszer, mint az ARFI elasztográfia/FibroScan javasolt. Elasztográfia esetén az egyes készülékeknek a gyártó által megadott küszöbértékeket kell használni

ARFI: acoustic radiation force impulse; ELF: enhanced liver fibrosis; FIB-4: fibrosis-4; HCC: hepatocellular carcinoma; NAFLD: nem alkoholos zsírmáj; NFS: NAFLD Fibrosis Score. Az ábra eredeti szerzője: Newsome PN²⁹

ző szérumbiomarkerek, illetve a májtömöttség mérésén alapuló nem invazív vizsgálómódszerek. A májfibrosis jelenlétének becslésében legegyszerűbben használható a GOT/GPT hányados. A GOT szinte csak alkoholos májbetegségben magasabb a GPT-nél. Nem alkoholos májbetegségben, ha a GOT/GPT hányados >1 , az előrehaladott fibrosist jelöl.²⁷ Normál transzaminázszintek esetén is érdemes a GOT/GPT arányt vizsgálni, hiszen előrehaladott májsugor esetén nem mindig látunk kóros transzaminázértékeket.³⁷ Az alacsony thrombocytaszám előrehaladott fibrosis indirekt jelzőjének tekinthető.

A különféle direkt és indirekt markerek kombinációjával létrehozott indexek közül a fibrosis diagnosztikájában leginkább a Fibrosis-4 [FIB-4]¹ és a NAFLD

pontrendszer [NFS]⁴ terjedtek el. Ismeretlen etiológiájú májbetegség vagy NAFLD esetén a FIB-4 vagy az NFS kiszámolása javasolt internetes kalkulátor segítségével. Ha ez $<1,3$ vagy $<-1,455$, a fibrosis kockázata csekély (65 év feletti betegeknél magasabb standard értékeket kell használni: <2 és $<0,12$). Kis kockázat esetén a beteg további, fibrosis irányú vizsgálata nem szükséges, de 2–5 évenként a kockázatot újra kell értékelni a klinikai kockázati tényezők függvényében. Ha a kapott érték nagy rizikót mutat (FIB-4: $>3,25$ és NFS: $>0,675$), a beteg azonnali hepatológiai ellátása szükséges. Közepes rizikó esetén (FIB-4: $1,3-3,25$ és NFS: $-1,455-0,675$) pedig további vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy valóban fennáll-e jelentős fibrosis, ELF (enhanced liver fibrosis) szérumteszt-

tel vagy a máj tömörségét vizsgáló elasztográfiával (LSM, measure of liver stiffness) (Fibroscan vagy újabban a shear-wave technika). Amennyiben az ELF-teszt értéke >9,5 vagy a Fibroscan >7,8 kPa [az ARFI (acoustic radiation force impulse) elasztográfia esetén a gyártó által megadott érték használandó], a beteg hepatológiai gondozása szükséges (4. ábra).²⁹

Összegzés

Májbetegség fennállásának gyanúja esetén az elsődleges laborvizsgálati panelnek tartalmaznia kell a szérumbilirubin- és -albuminszintek, valamint a GOT-, GPT-, ALP- és GGT-aktivitások meghatározását, illetőleg teljes vércép vizsgálatot, ha az a megelőző 12 hónapban nem történt. A kóros májenzimértékeket csak a korábbi, hasonló laboratóriumi vizsgálatok, a beteg anamnézise és az aktuális klinikai kép tükrében szabad értékelni. A korábbi laboratóriumi leletek áttekintése segít a májenzim-emelkedés heveny vagy krónikus voltának tisztázásában. A májenzim-emelkedés mértéke nem feltétlenül függ össze annak klinikai jelentőségével és fennállhat májbetegség nélkül is. Bizonyos esetekben májbetegség, akár annak előrehaladott stádiuma is, jelen lehet májenzimeltérés nélkül is. Ugyanakkor a májenzim-emelkedés nem feltétlenül jelent májbetegséget, akár „fiziológiásan” is előfordulhat, vagy nem elsősorban a máj, hanem egyéb szervrendszer betegsége okozza. Az egyes referenciáértékeken kívül eső paramétereket egyesével és a klinikai kontextus függvényében kell értékelni. A májenzim-emelkedés mintázatának meghatározása fontos (hepatocellularis, cholestaticus vagy kevert, ill. izolált bilirubinemelkedés). Rendellenes májenzimértékek esetén, azok mértékétől vagy időtartamától függetlenül, a májbetegség etiológiájára specifikus laboratóriumi vizsgálatok elvégzése javasolt. Felnőtteknél a vizsgálati panelnek tartalmaznia kell a hasi ultrahangot, a HBsAg és az anti-HCV antitest meghatározásokat (ez utóbbi pozitivitása esetén PCR-alapú HCV-RNS-vizsgálatot), az autoantitestek közül az AMA, SMA és ANA meghatározását, a szérum-immunglobulinok (IgA, IgG és IgM) vizsgálatát és ezekkel párhuzamosan a szérumferritin és a transferrinszaturáció mérést. NAFLD-ben szenvedő felnőttek és minden egyéb etiológiájú krónikus májbetegség esetén kockázatfelmérést kell végezni a májfibrosis mértékének meghatározására. Az elsőként választandó vizsgálati módszer a FIB-4 vagy az NFS meghatározása, amelyek az alapellátásban is könnyen kivitelezhetők internetes kalkulátorok segítségével. Ezt követően, ha a kiszámolt értékek alapján szükséges a fibrosis mértékének kvantitatív értékelése, másodvonalbeli vizsgálatként a szérum ELF-teszt vagy hepatológiai szakrendelésen nem invazív képpalkotó vizsgálatként Fibroscan/acoustic radiation force impulse (ARFI) elasztográfia elvégzése javasolt. Amennyiben előrehaladott májbetegség igazolódik (májcirrhosis vagy portalis hipertenzió jelei lát-

szanak a képpalkotó vizsgálatokkal és/vagy a laboratóriumi paraméterekben) és/vagy >16 kPa a Fibroscan eredménye, a beteg hepatológiai gondozásba vétele indokolt. Minden ARLD-ben szenvedő felnőttet, akinél alkoholfüggőség igazolódik, addiktológiai központba kell irányítani.

A kézirat a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal Kutatási Pályázatának (K115818/2015/1) támogatásával készült. Dr. Papp Mária a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjasa volt.

Irodalom

1. **Adler M, Gulbis B, Moreno C, Evrard S, Verset G, Golstein P, Frotscher B, Nagy N, Thiry P:** The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. *Hepatology* 2008; **47**: 762-763.
2. **Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L:** Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003; **52**: 1-13.
3. **Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmond VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Zeniya M:** International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; **31**: 929-938.
4. **Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Thorneau TM, Day CP:** The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; **45**: 846-854.
5. **Arndt V, Brenner H, Rothenbacher D, Zschenderlein B, Fraise E, Fliedner TM:** Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all-cause mortality. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; **71**: 405-412.
6. **Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, Ma X, Mackay IR, Parés A, Tanaka A, Vierling JM, Poupon R:** Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Dig Liver Dis* 2015; **47**: 924-926.
7. **Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F:** The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; **58**: 593-608.
8. **Cohen JA, Kaplan MM:** The SGOT/SGPT ratio- an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; **24**: 835-838.
9. **Donnan PT, McLernon D, Dillon JF, Ryder S, Roderick P, Sullivan F, Rosenberg W:** Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: a

- record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE). *Health Technol Assess* 2009; **13**: 1-134.
10. **Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB**: Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000; **46**: 2027-2049.
 11. **Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB**: Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000; **46**: 2050-2068.
 12. **Egresi A, Lengyel G, Hagymási K**: [Non-invasive assessment of fatty liver]. *Orv Hetil* 2015; **156**: 543-551.
 13. **European Association for Study of Liver**: EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; **56**: 671-685.
 14. **European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO)**: EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; **64**: 1388-1402.
 15. **European Association for the Study of the Liver**: EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; **63**: 971-1004.
 16. **European Association For The Study Of The Liver**: EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010; **53**: 3-22.
 17. **European Association for the Study of the Liver**: Clinical practice guidelines panel, Wendon, J; Panel members, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I; EASL Governing Board representative, Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; **66**: 1047-1081.
 18. **Gazzin S, Vitek L, Watchko J, Shapiro SM, Tiribelli C**: A Novel Perspective on the Biology of Bilirubin in Health and Disease. *Trends Mol Med* 2016; **22**: 758-768.
 19. **Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, Arroyo V, Lin HC, Gines P, Kim WR, Kamath PS; World Gastroenterology Organization Working Party**: Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2014; **147**: 4-10.
 20. **Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I**: Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004; **328**: 983.
 21. **Kundur AR, Singh I, Bulmer AC**: Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? *Atherosclerosis* 2015; **239**: 73-84.
 22. **Kwo PY, Cohen SM, Lim JK**: ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017; **112**: 18-35.
 23. **Lee JK, Shim JH, Lee HC, Lee SH, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, Suh DJ**: Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatology* 2010; **51**: 1577-1583.
 24. **Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME; American College of Gastroenterology**: ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; **110**: 646-659.
 25. **Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ; American Association for Study of Liver Diseases**: Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; **50**: 291-308.
 26. **Martinez-Urbistondo D, Sangro B**: [Liver enzyme elevation secondary to macroenzymes: macro-GOT]. *Gastroenterol Hepatol* 2013; **36**: 606-607.
 27. **McLernon DJ, Donnan PT, Sullivan FM, Roderick P, Rosenberg WM, Ryder SD, Dillon JF**: Prediction of liver disease in patients whose liver function tests have been checked in primary care: model development and validation using population-based observational cohorts. *BMJ Open* 2014; **2**: 4.
 28. **Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B**: Genetic variation in bilirubin UPD-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996; **347**: 578-581.
 29. **Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, Hall R, Harrower U, Hudson M, Langford A, Mackie A, Mitchell-Thain R, Sennett K, Sheron NC, Verne J, Walmsley M, Yeoman A**: Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut* 2018; **67**: 6-19.
 30. **Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G**: Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; **110**: 1107-1119.
 31. **Nutt AK, Hassan HA, Lindsey J, Lamps LW, Raufman JP**: Liver biopsy in the evaluation of patients with chronic hepatitis C who have repeatedly normal or near-normal serum alanine aminotransferase levels. *Am J Med* 2000; **109**: 62-64.
 32. **Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G**: Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 1-10.
 33. **Ruhl CE, Everhart JE**: Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology* 2009; **136**: 477-485.
 34. **Sotil EU, Jensen DM**: Serum enzymes associated with cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; **8**: 41-54.
 35. **Than NN, Neuberger J**: Liver abnormalities in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; **27**: 565-575.
 36. **van de Wiel A, Schuurman HJ, Kater L**: Alcoholic liver disease: an IgA-associated disorder. *Scand J Gastroenterol* 1987; **22**: 1025-1030.
 37. **Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR**: Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int* 2013; **33**: 1398-1405.
 38. **Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, Neitzel SM, Ward JW; Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**: Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008; **57**: 1-20.
 39. **Whitfield JB, Masson S, Liangpunsakul S, Hyman J, Mueller S, Aithal G, Eyer F, Gleeson D, Thompson A, Stickel F, Soyka M, Daly AK, Cordell HJ, Liang T, Foroud T, Lumeng L, Pirmohamed M, Nalpas B, Bence C, Jacquet JM, Louvet A, Moirand R, Nahon P, Naveau S, Perney P, Podevin P, Haber PS, Seitz HK, Day CP, Mathurin P, Morgan TM, Seth D; GenomALC Consortium**: Evaluation

- of laboratory tests for cirrhosis and for alcohol use, in the context of alcoholic cirrhosis. *Alcohol* 2018; **66**: 1-7.
40. **Whitfield JB**: Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; **38**: 263-355.
41. **Woreta TA, Alqahtani SA**: Evaluation of abnormal liver tests. *Med Clin North Am* 2014; **98**: 1-16.
42. **Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P; PEGASYS Study NR16071 Investigator Group**: Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; **127**: 1724-1732.

Levelezési cím: Dr. Papp Mária
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
Gasztroenterológiai Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
e-mail: papp.maria@med.unideb.hu