

Laboratóriumi és kórszövettani elváltozások közötti összefüggések krónikus vírushepatitiszekben

Lőrincz Gabriella¹, Egyed-Zsigmond Imre², Georgescu Dan³, Gurzu Simona², Jung János², Mezei Tibor²

¹Székelyudvarhelyi Városi Kórház, Belgyógyászati Osztály,
Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ²Patológia Tanszék, ³Gastroenterológiai Klinika

Corelații între aspecte histopatologice și de laborator în hepatite cronice virale

Hepatitele virale cronice reprezintă probleme de sănătate publică atât la nivel mondial, cât și în România. Semnificația lor se datorează nu doar numărului mare de cazuri, ci și complicațiilor tardive severe și bolilor asociate care agravează prognosticul. Tabloul clinic, biologic și histopatologic al hepatitelor cronice virale B și C prezintă numeroase aspecte comune dar și unele particularități dependente de etiologie, care pot influența evoluția. Asocierea hepatitei cronice virale cu boala hepatică alcoolică influențează tabloul clinico-biologic, agravează modificările histologice și accelerează evoluția către ciroză și hepatocarcinom. Prin această lucrare dorim să subliniem particularitățile biologice și histologice ale hepatitelor virale în stadiu precirrotic, influența alcoolului asupra acestora, respectiv căutăm relațiile dintre anumite modificări biochimice și histologice, în oglinda datelor a 262 pacienți ai Clinicii Medicale I Târgu Mureș, cărora li s-a efectuat puncție-biopsie hepatică.

Cuivnta cheie: hepatite virale, alcool, modificari biologice, aspecte histopatologice

Correlation between histopathological changes and laboratory findings in chronic viral hepatitis

Chronic B and C viral hepatitis represent public health problems worldwide and also in Romania, not only because of their prevalence, but also through severe complications and associated pathology. Many of the clinical, biological and histological aspects of chronic B and C hepatitis are common, but each of them has some particular, etiology dependent changes, which can influence the evolution. Association of alcohol to chronic viral hepatitis affects clinical and biological aspects, aggravates histological changes and leads to a faster evolution to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Using the data of 262 patients infected with hepatitis B or C virus, we tried to show the particular biochemical and histological aspects of chronic viral hepatitis, the influence of alcohol upon them and to find some relationships between biological and histological changes.

Keywords: viral hepatitis, alcohol, biological changes, histopathologic aspects

Orvostudományi Értesítő, 2010, 83 (4): 242-247

www.orvtudert.ro

A krónikus vírus eredetű hepatitiszek napjaink egyik fontos közegészségügyi problémáját jelentik. Az utóbbi években az újonnan diagnosztizált esetek száma robbanásszerűen megnőtt. Ennek egyik oka a korszerű diagnosztikai módszerek széles körű elérhetősége. Másrészt, a C hepatitisz szűrésének hiánya az elmúlt évtizedekben a véradók körében, nagyszámú fertőzés forrása volt, melyek ma válnak nyilvánvalóvá.

Ezen kórképek fontossága egyrészt gyakoriságukból adódik, de főképp az idült fertőzés miatt kialakuló súlyos következményekből, mint a cirrhosis, társbetegségek vagy hepatocelluláris carcinoma (HCC). A következmények nagyrésze ma korszerű kezeléssel megelőzhető.

A hepatitisz B vírussal (HBV) világszerte 2 milliárd egyén fertőződött meg, a krónikus fertőzés pedig 350 millió egyént sújt, mely a föld összlakosságának körülbelül 5%-a. Romániában a fertőzés előfordulása 6%. A krónikus fertőzés a felnőtt betegek 5-10%-nál, míg a perinatálisan fertőződött gyermekek 90%-nál mutatható ki. A krónikus Ag HBs hordozók 15-20%-nál alakul ki cirrhosis, viszont a hepatocelluláris carcinoma 200-szor gyakrabban fordul

elő idült AgHBs hordozóknál mint egészséges egyéneknél. Tulajdonképpen a HBV fertőzés felelős ezen daganatok 75%-nak kialakulásáért [6, 8, 11, 12, 23, 24].

A hepatitisz C vírus (HCV) fertőzés a világ lakosságának több mint 3%-át érinti, megközelítőleg 200 millió fertőzött személlyel; Romániában a lakosság 5%-a HCV pozitív. A fertőzések 75-85%-a idültté válik, a krónikusan C hepatitiszes betegek 20-40%-ában alakul ki cirrhosis. Ugyanakkor a krónikus C hepatitiszes betegek körében a májcarcinoma éves incidenciája 3-5% [4, 15, 16, 17, 22].

A rendszeres, tartós alkoholfogyasztás önmagában is májbetegséghez vezet, krónikus hepatitisz vírushordozás esetén súlyosítja az elváltozásokat, gyorsítja az evolúciót a cirrhosis felé, illetve növeli a hepatocarcinoma előfordulásának veszélyét [2].

Célunk a krónikus vírushordozás okozta hepatitiszek összehasonlító jellegű tanulmányozása volt. Krónikus B illetve C hepatitiszes betegek laboratóriumi illetve kórszövettani jellemzőit vizsgáltuk. Figyelmet fordítottunk a kóreredit függvényében jelentkező különbségekre, az egyes etiológiákra jellemző elváltozásokra. Vizsgáltuk a fertőzéshez társuló rendszeres alkoholfogyasztás okozta változásokat is. Emellett próbáltunk összefüggést keresni a krónikus hepatitiszekre jellemző laboratóriumi eltérések és kórszövettani elváltozások között.

Dr. Lőrincz Gabriella

535600 Székelyudvarhely - Târgu Secuiesc

Bethlen Gábor u 72

E-mail: gabriellalorincz@yahoo.com

Az összehasonlító vizsgálat azért fontos, mert a máj a különböző ártalmakra hasonló módon reagál. Etiológiai diagnózis csak az anamnézis, a tünetek, az epidemiológiai vizsgálatok elvégzésével, nemritkán a szövettani vizsgálatok segítségével lehetséges. Ugyanakkor májléziót okoz a rendszeres alkoholfogyasztás, számos gyógyszer, bakteriális fertőzések, valamint az epeutak elzáródása. Ez utóbbi tényezők, vírusfertőzéshez társulva, megváltoztatják a kórlefolást és a prognózist.

Anyag és módszer

Jelen dolgozatunk egy retrospektív tanulmány adatait foglalja össze. A Marosvásárhelyi I. sz. Belgyógyászati Klinikán májbiopszia elvégzése céljából jelentkezett 262 beteg májléziót vizsgáltuk és dolgoztuk fel statisztikailag. Nem kerültek be a tanulmányba a cirrhosisban szenvedő valamint az antivirális terápia alatt levő betegek. Tanulmányunk során a krónikus vírusos májgyulladás kórereditét (hepatitisz B vagy C vírus), a rendszeres alkoholfogyasztás jelenlétét vagy hiányát, a betegek nemek illetve korcsoportok szerinti megoszlását vettük figyelembe. A laboratóriumi adatok közül a májlézióra illetve epepangásra utaló leletek mellett figyelembe vettük a krónikus alkoholfogyasztást jelző elváltozásokat is. A kórszövettani elváltozások közül a következőket vizsgáltuk: necro-inflammatorikus aktivitás, fibrosis, steatosis (macro- illetve microvezikuláris), „matt üveg” aspektus, centrolobuláris fibrosis, limfocita aggregátumok jelenléte vagy hiánya, epeút lézió illetve proliferáció, intrahepatikus epepangás jelenléte vagy hiánya. A nekrotikus, gyulladásos, steatotikus illetve fibrotikus elváltozások kvantifikálását a Knodell rendszer alapján végeztük. Betegeinket 4 csoportra osztottuk: B csoport (B vírus eredet), B+Alk (B vírusfertőzés és alkoholfogyasztás), C (C vírus eredet), C+Alk (C vírusfertőzés és alkoholfogyasztás). Adatainkat statisztikailag a GraphPad Instadt program segítségével dolgoztuk fel.

Eredmények

Az antivirális kezelés elkezdése céljából májbiopsziára jelentkezett 262 beteg közül 133-nak B típusú, 129-nek pedig C típusú fertőzése volt. A tanulmányban szereplő esetek között nem voltak B+C, illetve B+D vírus társfertőzések.

A krónikus B hepatitiszben szenvedő betegek 26,31%-a (35 személy) volt rendszeres alkoholfogyasztó (több mint napi 50 g alkohol), ez az érték a C hepatitiszes betegek körében 30,23% volt (39 eset). Betegeink életkora 17-65 év között változott, ugyanis az antivirális kezelést 65 fölött nem alkalmazzák, ezért nem kerültek be a tanulmányba a 65 évnél idősebb betegek. Az átlagéletkor a B csoportban 40,35, a B+Alk csoportban 49,26, a C csoportban 46,03, a C+Alk csoportban pedig 52,13 év volt. A krónikus C hepatitisz gyakrabban fordult elő nőknél (72,22%) mint férfiaknál (27,88%), a tisztán B vírus etiológia viszont férfiaknál volt gyakoribb (65,3%) mint nőknél (34,7%). Az alkoholfogyasztók esetében a férfiak vezettek mind a B (85,71%), mind a C (66,66%) vírusos eredetnél.

Betegeink laboratóriumi eredményeinek átlagát az 1. táblázat ismerteti.

A csoportokat összehasonlítva az AST (GOT) a B+Alk ($p=0,0023$) illetve a C ($p=0,0003$) csoportoknál szignifikánsan nagyobb volt mint a B csoportban, a C-C+Alk csoportok értékei között viszont nem volt jelentős különbség ($p=0,9349$). Az ALT (GPT) csupán a B-C csoportok között mutatott szignifikáns különbséget ($p=0,0194$), azonos vírusfertőzés esetén viszont az alkoholfogyasztás nem befolyásolta statisztikailag szignifikánsan ezen értékeket ($p=0,2837$, $p=0,6391$). A GGT jelentősen eltért úgy a B-B+Alk ($p=0,0011$), C-C+Alk ($p=0,0051$) mint a B-C ($p=0,0020$) csoportok között. A GOT/GPT arány (Rittis) illetve az alkalikus foszfatáz nem mutatott jelentős különbségeket a csoportok között. Az összbilirubin szint az alkoholfogyasztás hatására szignifikánsan emelkedett a HBV csoportban ($p=0,0086$), de nem így a HCV csoportban ($p=0,8251$). Ugyanakkor a vörösvértest térfogat (MCV) szignifikánsan nagyobb volt az alkoholfogyasztók körében, úgy a HBV ($p=0,0007$) mint a HCV ($p<0,0001$) csoportban.

1. táblázat. A laboratóriumi eredmények átlaga

	AST-GOT (U/l)	ALT-GPT (U/l)	Rittis (GOT/GPT)	GGT (U/l)	FA (U/l)	BiT (mg/dl)	MCV (μ^3)
B	51,09	82,43	0,74	47,61	188,64	0,97	89,65
B+Alk	73,71	93,57	0,87	72,91	181,69	1,22	94,83
C	73,73	104,23	0,79	71,44	197,16	1,08	90,76
C+Alk	73,21	109,19	0,78	108,68	198,36	1,10	95,76

B – hepatitisz B vírussal fertőzött csoport, C – hepatitisz C vírussal fertőzött csoport, Alk – alkoholt fogyasztók csoportja, ALT/GPT – alanin-aminotranszferáz, AST/GOT – asparat aminotranszferáz, GGT – gamma-glutamil transzferáz, FA – alkalikus foszfatáz, BiT – összbilirubin, MCV – vörösvértest átlagtérfogat

2. táblázat. A biopsziás anyag kórszövettani vizsgálatának eredményei

	B	B+Alk	C	C+Alk
Necro-inflammáció foka	Minimális – 6,12% Enyhe – 39,79% Mérsékelt – 43,87% Súlyos – 10,2%	Minimális - 0 Enyhe – 34,28% Mérsékelt – 34,28 Súlyos – 31,44%	Minimális – 6,66% Enyhe – 28,88% Mérsékelt – 47,77% Súlyos – 16,66%	Minimális - 0 Enyhe – 7,7% Mérsékelt – 46,15% Súlyos – 46,15%
Fibrosis	Nincs/Enyhe – 40,82% Mérékelt/Súlyos – 59,185	Nincs/Enyhe – 31,43% Mérékelt/Súlyos – 68,57%	Nincs/Enyhe – 28,89% Mérékelt/Súlyos – 71,11%	Nincs/Enyhe – 7,70% Mérékelt/Súlyos – 92,30%
Makrovezikuláris steatosis	55,1%	97,14%	71,11%	76,92%
Mikrovezikuláris steatosis	2,04%	22,85%	0	7,69%
„Matt üveg”	58,16%	57,14%	28,88%	38,46%
Centrolobuláris fibrosis	6,12%	85,71%	0	100%
Limfocita aggregátumok	15,30%	11,42%		61,53%
Epeút proliferáció	19,38%	54,28%	45,55%	61,53%
Epeút lézió	12,24%	48,57%	48,88%	69,23%
Epepangás	17,34%	60,00%	44,44%	53,84%

B – hepatitisz B vírussal fertőzött csoport, C - hepatitisz C vírussal fertőzött csoport, Alk – alkoholt fogyasztók csoportja

A biopsziás anyag kórszövettani vizsgálatának eredményeit a **2. táblázatba** foglaltuk össze.

A nekroinflammatorikus aktivitás nem mutatott jelentős különbségeket a B és C csoportok között az alkoholt nem fogyasztók körében ($p=0,1591$), viszont mindkét esetben az alkoholfogyasztás szignifikánsan fokozta a gyulladást és necrosist (B: $p=0,0172$, C: $p<0,0001$).

A fibrosis fokát szintén szignifikánsan emelte az alkoholfogyasztás mindkét vírus esetén (B: $p=0,0235$, C: $p=0,0001$). Ugyanakkor a fibrosis súlyosabb volt a HCV-vel fertőzöttek körében a HBV-hez viszonyítva az alkoholfogyasztás hiányában is ($p=0,0014$).

Ami a steatosist illeti, leginkább a makrovezikuláris forma fordult elő, jelentősen nagyobb arányban a C etiológiánál mint a B-nél ($p=0,0228$), viszont a HBV esetében az alkoholfogyasztás szignifikánsan fokozta a makrovezikuláris steatosist ($p<0,0001$); ez nem volt jellemző a C vírussal fertőzött betegekre.

A „matt üveg” aspektus, bár a C vírusfertőzöttek körében is megjelent, szignifikánsan gyakrabban fordult elő a B vírusfertőzés esetén ($p<0,0001$); az alkoholfogyasztás egyik esetben sem befolyásolta lényegesen ennek arányát.

Az alkoholos májbetegségekre jellemző centrolobuláris fibrosis a HBV fertőzés esetében az alkoholfogyasztással jelentős mértékben nőtt ($p<0,0001$); a HCV-vel fertőzöttek körében ez az elváltozás teljes mértékben hiányzott az alkoholmentes csoportban, viszont 100%-ban jelen volt az alkoholfogyasztóknál.

A limfocita aggregátumok jelenléte a HCV csoportja

jellemző, szignifikáns különbséget mutatva a B csoporttal szemben ($p<0,0001$), ugyanakkor a tisztán C etiológia esetén szintén gyakrabban fordultak elő mint az C+alkoholos eredetnél ($p<0,0001$).

Az epeút proliferáció ($p=0,0002$) illetve az epeút lézió ($p<0,0001$) szignifikánsan nagyobb volt C vírus jelenlétében a B vírushoz viszonyítva; az alkoholos csoportokban mindkét vírus esetén jelentősen nőtt úgy a proliferáció ($p=0,0006$, $p=0,0084$) mint az epeút lézió aránya ($p=0,0003$, $p=0,0295$).

A májon belüli epepangás a C eredet esetében kifejezettebb volt mint a B vírus fertőzésnél ($p<0,0001$), viszont az alkoholfogyasztás csak a HBV hordozók körében fokozta szignifikánsan a pangást ($p<0,0001$), míg a HCV esetében nem ($p=0,3333$).

Megbeszélés

Krónikus hepatitiszre jellemző a májeredetű transzaminázok szérum szintjének megnövekedése, a normál érték 2-4-szeresére, de súlyos esetben akár 5-10-szeresére is. Virális eredetnél az ALT fokozottabban nő mint az AST, bár az értékek kórereditől, illetve egyéb befolyásoló tényezőktől függően változhatnak. Irodalmi adatok szerint HBV fertőzésben ezen értékek állandó jelleggel enyhén emelkedettek, míg HCV esetén a hullámzó változás a jellemző, időnkénti normalizálódással. B hepatitiszre jellemző AST/ALT arány (Rittis) 0,5-0,8 között mozog, 1 fölötti érték alkoholos májbetegséget jelez. B hepatis-

tiszben az alkalikus foszfatáz és GGT értékek általában normálisak vagy enyhén emelkedettek, a bilirubinszint csak előrehaladott stádiumban nő [7, 10]. C hepatitiszben a bilirubin szintén sokáig normális, viszont itt megfigyelhető a GGT növekedése az esetek 50-90%-ban [10]. Alkoholos májbetegségben a GGT mutatja a legjelentősebb növekedést, viszont az AST rendszerint nagyobb mint az ALT. Ugyanakkor megfigyelhető a vörösvértestek térfogatának (MCV) növekedése ($>95\mu\text{m}^3$), mint az idült alkoholfogyasztás mutatója. Krónikus vírus eredetű májgyulladásban az alkoholfogyasztás súlyosbítja úgy a laboratóriumi mint a kórszövettani eltéréseket [2].

Betegeinknél az AST értéke a B csoportban, az irodalmi adatokkal összhangban, szignifikánsan magasabb volt az alkoholfogyasztók körében. Érdekes megfigyelés, hogy a C csoport AST átlaga is szignifikánsan nagyobb volt a B csoportnál, viszont ugyanez az érték nem mutatott jelentős különbségeket a C és C+alk csoportok között.

Az ALT szint a C csoportban szignifikánsan nagyobb volt mint a B csoportban, viszont az alkoholfogyasztás egyik esetben sem befolyásolta lényegesen ezen értéket.

Mindkét májenzim átlagértéke a vizsgált csoportokban a 2-3-szor volt nagyobb a normálérték felső határánál, ami az irodalmi adatokkal összhangban van.

A Rittis arány nem mutatott szignifikáns különbségeket az egyes csoportok között és egyedül a B+alk csoportban haladta meg a 0,8-as értéket, viszont itt sem érté el az 1-t. Ennek oka a májbetegség vegyes (nemcsak alkoholos) eredete.

A GGT értéke, jelentősen nőtt az alkoholfogyasztással mindkét csoportban, viszont a B-C csoportok között is statisztikailag szignifikáns különbségeket mutatott. Ez az eredmény megegyezik az irodalmi adatokkal, amelyek szerint a GGT a C hepatitiszek több mint felénél emelkedett [7]. Az alkalikus foszfatáz, illetve az összbilirubin szint átlaga normális határok között volt, ami szintén megfelel az irodalmi adatoknak, egyedül a B+alk csoport bilirubin értéke mutatott szignifikánsan nagyobb értéket a B csoportnál. Az MCV érték szintén a vártnak megfelelően alakult, statisztikailag jelentős különbségeket mutatva az alkoholos+ vírusos illetve a tisztán vírusos etiológiájú csoportok között. Az átlagérték mindkét alkoholos csoport esetén a normális tartomány felső határán volt, ami szintén a betegség vegyes eredetének tudható be.

Ami a kórszövettani elváltozásokat illeti, az idült májgyulladások közös jellemzői mellett, etiológia függvényében leírnak bizonyos sajátosságokat. Így a B hepatitiszre jellemző a „matt üveg” hepatociták a B csoportra jellemzőek de a C csoportban is találkozunk ezen morfológiai aspektussal. [10]. A B csoportban aránylag ritka (26%) a steatosis, amelynek jelenléte alkoholos eredet

társulását, illetve C vírus társfertőzést jelenthet. C hepatitiszben nagyon gyakori a steatosis (30-80)%, amely főleg makrovezikuláris típusú [1, 13, 14]; szintén jellegzetes elváltozás a kis epeutak proliferációja, illetve ezek epitheliumának károsodása valamint az intrahepatikus epepangás; emellett C hepatitiszben gyakran megjelennek limfocita aggregátumok a portális terekben [5, 20, 21]. Egyes szerzők szerint a steatosis jelentős mértékben hozzájárul a necrosis kialakulásához illetve a fibrosis fokozódásához [1].

Alkoholos májbetegségben ugyancsak gyakrabban előfordul a makrovezikuláris steatosis illetve az epepangás, valamint a fibrosis jellegzetesen centrolobuláris elhelyezkedésű. Ugyanakkor jellegzetes a „Mallory” részecskék jelenléte egyes hepatocitákban. Emellett, vírusos hepatitiszhez társulva az alkohol súlyosbítja a necroinflammatorikus aktivitást és a fibrosist [2, 5, 9, 20].

A biopsziás mintákon a necroinflammatorikus aktivitás nem különbözött szignifikánsan a B és C csoportnál, viszont mindkét esetben az alkoholfogyasztás jelentősen emelte ennek mértékét. A fibrosist szintén lényegesen súlyosbította a vírusfertőzéshez társuló alkohol, itt viszont szignifikáns különbség mutatkozott a két vírus között is: a HCV esetében a fibrosis fokozottabb volt. Emellett, az alkoholfogyasztók körében a fibrosis jellegzetesen centrolobulárisan is megjelent, szignifikánsan magasabb arányban mint az alkoholt nem fogyasztóknál. Érdekesképpen megjegyezzük, hogy a C csoportban a centrolobuláris fibrosis egyáltalán nem fordult elő, viszont a C+alk csoportban 100%-ban jelen volt.

A steatosis döntően makrovezikuláris formában jelentkezett, az irodalmi adatoknak megfelelően szignifikánsan magasabb arányban a HVC esetében mint a HBV-nél. Ez utóbbinál viszont az alkoholos csoportban jelentősen megugrott a steatosis előfordulása, ami nem volt elmondható a C illetve C+alk csoportról. Tehát, az alkohol fokozza a steatosist, viszont a HCV önmagában is legtöbbször előidézi ezt, tehát a társuló alkoholfogyasztás már nem változtat rajta lényegesen. Az makrovezikuláris steatosis előfordulása a C csoportban a vártnak megfelelően alakult (71,11%), viszont a B csoportban duplája volt annak, amit a nagyobb tanulmányok említene (55,1%) [1, 13, 14]. Ez valószínűleg azzal magyarázható, hogy a steatosis kialakulásában szerepet játszhatnak olyan tényezők is, mint a zsír- és cukoranyagcsere zavarok.

A „matt üveg”-szerű hepatociták a vártnak megfelelően a B csoportban fordultak elő nagyon gyakran, az alkohol egyik vírus esetében sem változtatott az arányon.

Az irodalmi adatok szerint a limfocita aggregátumok megjelenése kimondottan jellemző a C hepatitiszre. Ezt betegeink körében is megfigyeltük. A limfocita aggregá-

tumok a C csoportban nemcsak a B csoporténál, hanem a C+alk csoporténál is magasabb arányban fordultak elő.

A kis epeutak proliferációja, illetve ezek epitheliának károsodása szignifikánsan nagyobb volt a C csoportban mint a B-ben, ugyanakkor mindkét csoportnál ezen elváltozások súlyosabbak voltak az alkoholfogyasztóknál. Hasonlóképpen alakult a helyzet ami az intrahepatikus epepangást illeti, bár itt a C és C+alk csoportok között nem volt statisztikailag szignifikáns a különbség, hiszen a sztázis a C csoport betegeinek csaknem felénél jelen volt.

Az egyes paraméterek csoportonkénti változása mellett figyelmet fordítottunk bizonyos laboratóriumi illetve szövettani eltérések egymáshoz való viszonyára is, ugyanazon csoporton belül. Egyrészt arra kerestük a választ, hogy a laboratóriumi elváltozások milyen mértékben tükrözik a hisztológiai képet, másrészt pedig, hogy az egyes szövettani jellemzők között milyen összefüggés van.

Egyes szerzők szerint az ALT növekedése fokozottabb nekroinflammatorikus aktivitást jelez, a GGT értéke pedig a steatosisal, fibrosisal illetve az epepangással áll összefüggésben, bár ez utóbbira vonatkozó irodalmi adatok ellentmondásosak [1, 3, 18]. Emellett a steatosis jelenléte fokozhatja a nekroinflammációt és a fibrosist [1, 19].

Tanulmányunkban az ALT értéke szignifikáns összefüggést mutatott a nekroinflammatorikus aktivitással úgy a B ($p=0,0193$) mint a C ($p<0,0001$) csoportban. Érdekes módon, ez utóbbinak az átlagértéke nem különbözött jelentősen a két csoportnál, viszont az ALT átlaga igen, tehát a C csoportnál minden bizonnyal kisebb mértékű gyulladás mellett is lehet nagyobb ALT. Vizsgálva az ALT értékek és a steatosis közötti összefüggést, észrevettük, hogy a B csoportban nem, viszont a C csoportban erős korreláció áll fenn közöttük ($p<0,0001$). Tehát C hepatitisz esetén az emelkedett ALT nemcsak aktív gyulladásra, hanem steatosisra is utalhat.

A GGT értéke, az irodalmi adatokkal ellentétben, betegeinknél nem mutatott jelentős összefüggést sem a steatosisal, sem az epepangással, a fibrosisal is csupán a B csoportnál ($p=0,011$).

Ami a steatosis és a gyulladás valamint a steatosis és fibrosis viszonyát illeti, nem sikerült kimutatnunk közöttük statisztikailag szignifikáns összefüggést. Viszont valószínű, hogy a steatosis jelenléte időben fokozhatja ezeket, aminek bizonyításához hosszútávú tanulmányra lenne szükség. Megvizsgáltuk még a necroinflammatio és fibrosis egymáshoz való viszonyát, ezek mindkét csoportban erős összefüggést mutattak ($p<0,0001$).

Következtetések

Tanulmányunk eredményei nagyrészt megegyeznek az irodalmi adatokkal. Így betegeinknél is jellemző volt a máj-eredetű transzaminázok mérsékelt növekedése, legnagyobb mértékben az ALT-é, alkoholfogyasztás esetén illetve C hepatitiszben a GGT jelentős emelkedése. A szérumbilirubin illetve az alkalikus foszfatáz csak előrehaladott esetben nőtt.

A kórszövettani elváltozások közül, az irodalmi adatokkal összefüggésben, a hepatociták „matt üveg”-szerű megjelenése a B vírusra volt jellemző, de néhány esetben a C vírusnál is előfordult. A steatosis, ennek is főleg a makrovezikuláris formája gyakran jelentkező C vírusfertőzésben, ugyanakkor ez gyakrabban előfordult ha a B vírusfertőzéshez alkoholfogyasztás is társult. A limfoid aggregátumok megjelenése kimondottan a C vírusra volt jellemző, ezt nem befolyásolta az alkohol, ami szintén megegyezik az irodalmi adatokkal. A fibrosist az alkoholfogyasztás mindkét etiológia esetén súlyosbította, viszont ennek hiányában C vírus eredet esetén kifejezettebb volt a kötőszövetesedés mint B vírus esetén. A centrolobuláris fibrózis, az irodalmi adatokkal összhangban, az alkohol társulásakor jelent meg, különben inkább a periportal elhelyezkedés volt jellemző. Hasonlóképpen, a kis epeutak elváltozásai illetve az intrahepatikus epepangás a várt esetekben, vagyis a C vírus jelenlétében mutatkozott, viszont mindkét vírus esetén fokozódott alkohol hatására.

A nekroinflammatorikus aktivitás, amint vártuk, szoros összefüggött a fibrosisal.

Tanulmányunk néhány eredménye viszont eltér az irodalom adataitól. Így például nem sikerült kimutatni szoros összefüggést a GGT értéke és a steatosis, illetve fibrosis között. Betegeinknél a GGT növekedése valójában csak az alkoholfogyasztással függött össze.

Ez azonban hosszútávú vizsgálat során (több éves követés) változhatna, a jelentős steatosis évek alatt bizonyára fokozná a gyulladást és/vagy a fibrosist.

Az ALT emelkedése bizonyos mértékben tükrözte a gyulladás és necrosis mértékét, illetve C hepatitisznél ez a steatosisal is összefüggött.

Mivel napjainkban mind a B mind a C hepatitisz egyre gyakoribb, tanulmányunk időszíriége vitathatatlan úgy országos mint világviszonylatban. Ma különösen jelentős a C hepatitisz poszttranszfúziós megjelenése illetve szervátültetések során való terjedése, különös tekintettel a poszttranszplanttal járó immunszuppresszióra, ami segíti a folyamat idültté válását. Emellett földrajzi régiókra jellemző azon genotípus gyakorisága, amely hajlamosabb az innterferon rezisztenciára. A gyakran társuló alkoholfogyasztás pedig súlyosbítja a kórlefolyást és rontja a kezelés hatékonyságát.

A kezelés bevezetéséhez illetve hatásának ellenőrzéséhez elengedhetetlenül fontos a helyes labordiagnosztika illetve májbiopszia. Vannak már próbálkozások, amelyek az invazív májbiopsziát helyettesíteni próbálják bizonyos laboratóriumi markerekkel, ezért egyre fontosabbá válik a biokémiai és kórszövettani eltérések közötti összefüggések megtalálása. Ennek ellenére napjainkban a szövettani vizsgálat elengedhetetlen a pontos diagnózishoz és a kezelés hatékonyságának követéséhez.

Irodalom

- Adinolfi M.L., Gambardella M., Andreana A. et al. - *Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity*, Hepatology, 2001, 33:1358-1364.
- Balasubramanian S., Kowdley K.V. - *Effects of Alcohol on Viral Hepatitis and Other Forms of Liver Dysfunction*, Clin Liver Dis, 2005, 9: 83-101.
- Benini F., Graciella Pigozzi M., Baisini O. et al. - *Increased serum gamma-glutamyl-transpeptidase concentration is associated with nonalcoholic steatosis and not with cholestasis in patients with chronic hepatitis C*, J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22: 1621-1626.
- Consensus Conference - *Treatment of hepatitis C, Guidelines*. Gastroentérol Clin Biol, 2002, 26:B312-320.
- Crawford J.M. - *Liver and Biliary Tract*, In: Robbins and Cotran (ed): Pathologic Basis of Disease, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, 877-937.
- Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. - *Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors*, J Hepatol, 2008, 48:335-352.
- Grigorescu M. - *Hepatita cronică virală B*, In: Pascu O.(ed): Esențialul în gastroenterologie și hepatologie, Editura Național, București, 2005, 306-311.
- Hoofnagle J.H., Doo E., Liang T.J. et al. - *Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop*, Hepatology, 2007, 45:1056-1075.
- Iezzoni J. C. - *Diagnostic Histochemistry in Hepatic Pathology*, In: Wick M.R. (ed): Diagnostic Histochemistry, Cambridge University Press, New York, 2008, 152-168.
- Ionita A., Oproiu A. - *Hepatitele cronice*, In L. Gherasim (ed): Medicină Internă, Editura Medicală, București, 2002; vol 3, 765-830.
- Liaw Y.F. - *Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma*, Semin Liver Dis, 2005, 25:40-47.
- Lok A.S., McMahon B.J. - *Chronic hepatitis B*, Hepatology 2007, 45:507-539.
- Lonardo A., Loria P., Adinolfi L.E. et al. - *Hepatitis C and steatosis: a reappraisal*. J Viral Hepat, 2006; 13: 73-80.
- Lonardo A., Adinolfi L.E., Loria P. et al. - *Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease*. Gastroenterology 2004; 126: 586-597.
- Marcellin P. - *Hepatitis B and Hepatitis C in 2009*, Liver International, 2009, 29:1-8.
- Marcellin P., Pequignot F., Delarocque-Astagneau E. et al. - *Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption*, J Hepatol, 2008, 48: 200-207.
- Moucari R., Asselah T., Cazals-Hatem D. et al. - *Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with specific genotypes, viral replication and liver fibrosis*, Gastroenterology 2008, 134: 416-423.
- ***National Institute of Health - *Chronic Hepatitis C: Current Disease Management*, NIH Publication, 2006.
- Patel K., Zekry A., McHutchison J. - *Steatosis and Chronic Hepatitis C Virus Infection: Mechanisms and Significance*, Clin Liver Dis, 2005, 9: 399-410.
- Rubin R., Rubin E. - *The Liver and Biliary System*, In: Rubin E, Reisner H.M. (ed): Essentials of Pathology, fifth edition, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2009, 309-339.
- Thomas D.L., Seeff L.B. - *Natural history of hepatitis C*, Clin Liver Dis, 2005, 9:383-398.
- ***World Health Organization - *Epidemic and Pandemic Alert and response: Hepatitis C*, 2002.
- ***World Health Organization: *Hepatitis B*, 2008.
- Zarski J.P., Marcellin P., Leroy V. et al. - *Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases*, J Hepatol, 2006, 45:355-360.