

Májműködés- klinikai laboratóriumi vonatkozások

Kristóf Katalin

Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet,
Mikrobiológiai Laboratórium

A máj fő funkciói

- **Szénhidrát anyagcsere**
 - Glyconeogenesis
 - Glikogénszintézis és lebontás
- **Zsíryanycsere**
 - Zsírsvszintézis
 - Koleszterinszintézis és kiválasztás
 - Lipoprotein szintézis
 - Keto-genezis
 - Epesav szintézis
 - D-vitamin 25-hidroxlációja
- **Fehérje anyagcsere**
 - Plazmafehérjék szintézise(alvadási faktorok)
 - Urea szintézis
- **Hormonanyagcsere**
 - Szteroid hormonok anyagcsereje és kiválasztása
 - Polipeptid hormonok anyagcsereje
- **Gyógyszerek és idegen vegyületek**
 - Anyagcsere és kiválasztás
- **Raktározás**
 - Glikogén
 - A-vitamin
 - B12 vitamin
 - Vas
- **Bilirubin anyagcsere és kiválasztás**

Májbetegségek

- Vírusos májbetegségek
- Alkoholos májbetegségek
- Autoimmun kórképek
- Gyógyszeres májkárosodás
- Örökletes májbetegségek
- Az intrahepatikus epeutak betegségei
- A máj ereinek betegsége
- A máj daganatos betegségei

A májkárosodás fő mechanizmusai

Zsírmáj

Alkoholos és nem-alkoholos

Hepatitis

Akut és krónikus

Vírusos, toxikus, stb.

Cholestasis-epepangás

Primer biliaris cirrhosis stb

A májkárosodás végső stádiuma

A májsejtek károsodása, pusztulása

Az epeutak betegségei

A májparenchyma sejtjeinek fokozatos csökkenése

Collagén kötőszövet felszaporodása

A máj szerkezetének felbomlása

Cirrhosis kialakulása

A májbetegségek diagnosztikája

- Anamnézis
- Fizikális vizsgálat
- **Labor vizsgálatok**
- Képalkotó
- Endoszkópia
- Szövettan

Egyszerű májfunkciós tesztek

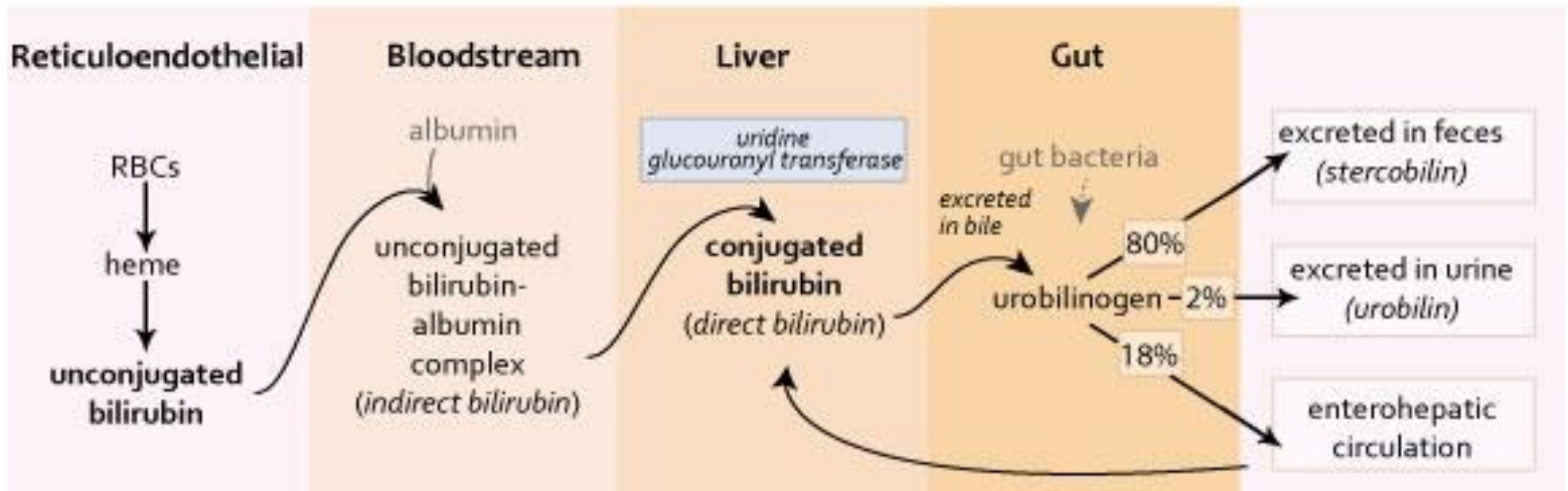
- Bilirubin
- Transzaminázok
- Alkalikus foszfatáz
- Albumin
- Gamma-globulinok
- Protrombin idő

	Akut hepatitis	Krónikus aktív hepatitis	Krónikus perzisztáló hepatitis	Cirrhosis	Cholestasis	Malignitás és infiltrációk
Bilirubin	N - ↑↑	N - ↑	N	N - ↑	↑ - ↑↑↑	N
Transzaminázok	↑↑↑	↑↑	↑	N - ↑	N - ↑	N - ↑
Alkalikus foszfatáz	N - ↑	N*	N	N - ↑↑	↑↑↑	↑↑
Albumin	N	N - ↓	N	N - ↓	N	N - ↓
gamma-globulinok	N	↑	↑	↑	N	N
protrombinidő	N - ↑**	N - ↑	N	N - ↑**	N - ↑*	N
* korigálja a parenterális K vitamin						
** nem korigálja a parenterális K vitamin						

Esetünk

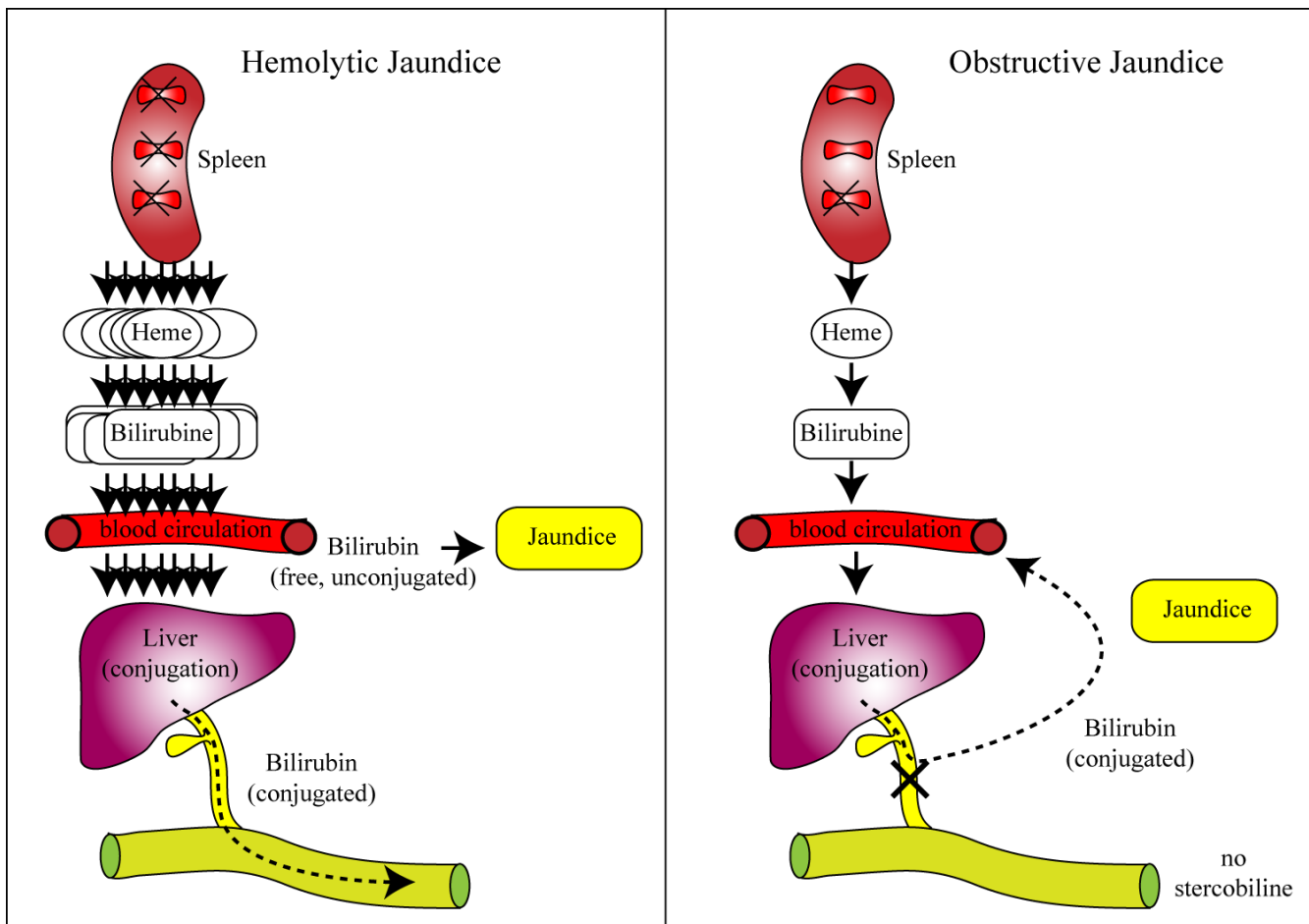
- Kislány, I/1 zavartalan terhességből 37. gesztációs hétre, s.c. született, 3300 grammal 2018.05.13.
- Idő előtti burokrepedés miatt 3 napig antibiotikum-kezelésben részesült, melyet a negatív gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek és klinikai tünetmentesség miatt leállítottak
- 4. napon észlelték icterusát

Bilirubin



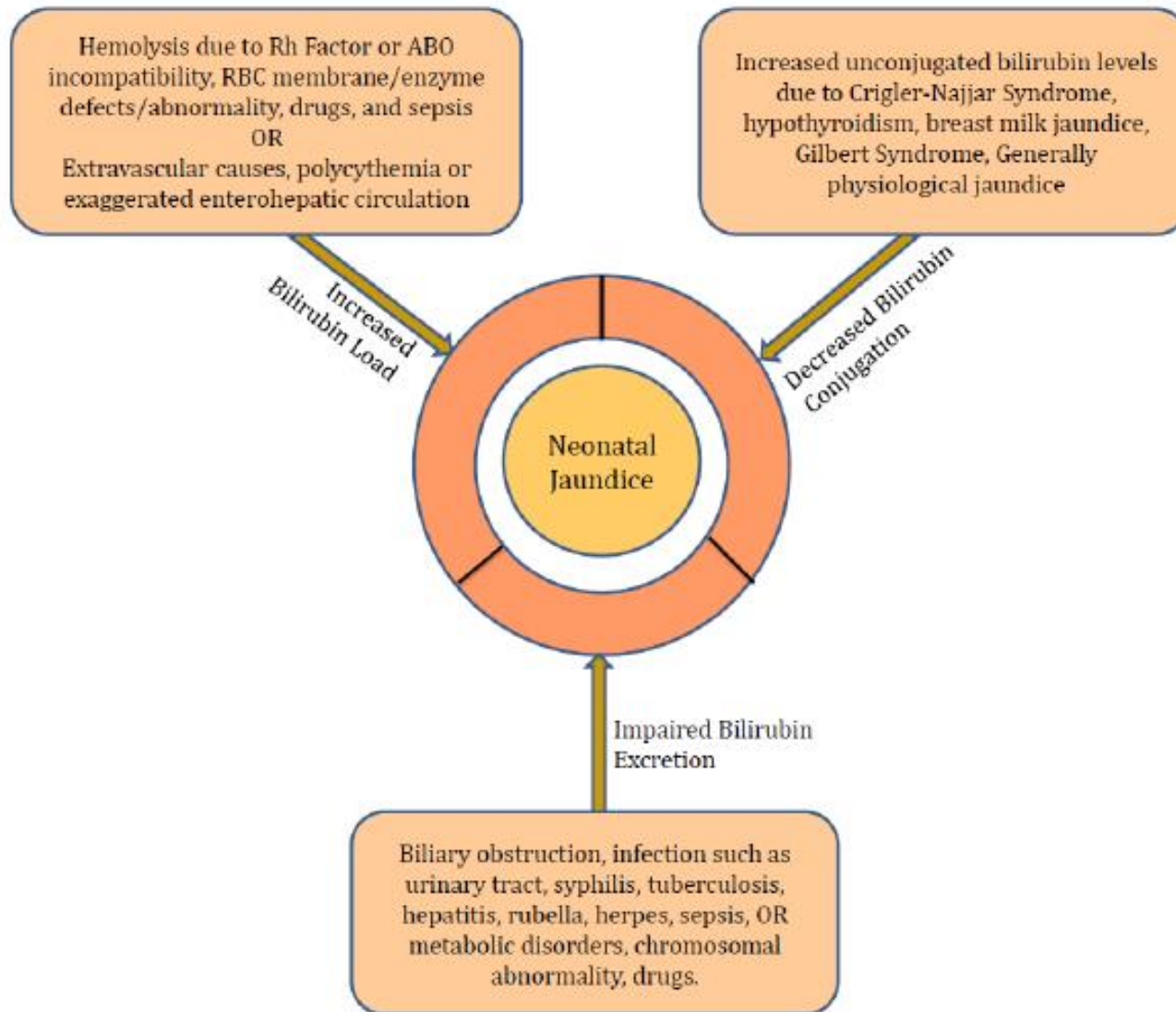
Naponta ~ 300 mg bilirubin képződik

- **Konjugálatlan bilirubin** nem vízoldékony, a véráramban albuminhoz kötve található
- **Konjugált bilirubin** vízoldékony, kiválasztódik az epecsatornába, majd a vékonybélbe kerül
- Bélben a baktériumok által **urobilinogénné** alakul (színtelen)
 - Egy része felszívódik, a portális keringésbe kerül; egy része a keringésen keresztül kiválasztódik a vizelettel (**urobilin**:sárgás szín)
 - Nagy része **stercobilinné** oxidálódik, széklettel kiválasztódik (barna pigment)



Sárgaság: a szövetek bilirubin-lerakódás hatására keletkező sárga elszíneződése

Klinikailag csak akkor észlelhető, ha a referencia-tartomány felső határának 2,5-szeresére nő



	05.15.	05.17.	Ref.
Összbilirubin	293	290	3-20 $\mu\text{mol/L}$
Direkt bilirubin	33	43	0-5 $\mu\text{mol/L}$

=> Kétfény kezelés

	05.15.	05.17.	05.19.	05.20.	Ref.
Összbilirubin	293	290	265	244	3-20 µmol/L
Direkt bilirubin	33	43	49	57	0-5 µmol/L
GGT			1733		<70 U/ml
LDH			913		200-400 U/ml

Kivizsgálás újszülött osztályon (05.20.-05.25.)

- Emelkedett GGT, direkt bilirubin, ferritin szint
- Vizeletvizsgálat: tünetmentes bakteriúria (*E. coli*)
- Újszülöttkori anyagcserezűrés:negatív
- CMV antigenémia: negatív
- CF genetika: negatív
- Hasi UH: kontrahált epehólyag, de ennek megítélése bizonytalan volt
- Ursofalk terápia (epepangás miatt)

=> Sárgasága csökkent, kielégítő súlygyarapodással hazabocsátották

GGT=Gamma glutamil-transzferáz

Lokalizáció

- Vesében, hasnyálmirigyben, májban: különösen az intrahepatikus epeutak hámfájában mutatható ki
- Az enzim a sejtmembránok külső felületén helyezkedik el: A γ -glutamil csoport átvitelét katalizálja a peptidekről másik peptidre vagy aminosavra.

GGT \uparrow :

- **intra-, extrahepatikus cholestasis**
- máj parenchyma károsodás, májcirrhosis
- májmetastázisok, vírushepatitisek
- **alkoholabúzusban (az emelkedés oka főleg enzimindukció)**
- gyógyszerhatás (pl. ovulációgátlók, antiepileptikumok, analgetikum)
- pancreas betegség
- Prostata nagy koncentrációban tartalmazza, tumorában jelentős emelkedés
- Vizeletben mérhető GGT-aktivitás a vese proximális tubulusainak károsodására vezethető vissza

LDH és izoenzimei

Tejsav-dehidrogenáz = laktát-dehidrogenáz

- 4 alegységből épül fel,
- az alegységeknek 2 formája: H és M. Ezek különböző variációkban kapcsolódva alkotják az öt izoenzimet

LDH 1	HHHH	}	szív, vese, vvt
LDH 2	HHHL		
LDH 3	HHLL		endocrin mirigyek, tüdő
LDH 4	HLLL		thrombocyta, uterus, tumor
LDH 5	LLLL		máj, izomszövet

Lokalizáció

Megtalálható minden szövetben, a sejtek citoszoljában

LDH ↑

- Szívbetegségben: szívinfarktusbán 6-12 óra múlva
- Izombetegségek: izomdystrophia → LDH 5 ↑, majd csökken ⇒ izomvesztés
- **Máj-, epeutak betegségeiben**
- Fokozott vvs-lebontás esetén: haemolyticus anaemia
- Anaemia perniciosa
- Thrombocytosisok, thrombopeniák
- Leukaemia, malignus lymphoma, tumorok
- ! Vesebetegségben a tubulussejtekből az LDH a vizeletbe kerül, a Se-LDH nem emelkedik.

Esetünk folytatása...

2018.06.06. Kontrollvizsgálat

UH: epehólyag látható

Székelete világos!

2018.06.18. Kontrollvizsgálat

Székelete acholiás!

2018.07.04.

UH: kis epehólyag

BRIDA izotópos vizsgálat: belekben 24 h múlva
sem jelent meg aktivitás

Esetünk folytatása...

=> **Epeút atrézia gyanúja miatt Klinikára utalják**

How is biliary atresia diagnosed?

BA is diagnosed early in infancy.

Combination of clinical, laboratory, and radiological studies

Stool color is a key to early detection.

Clinical Presentation

- No symptoms at birth
- By 2-6 weeks of age:
 - Yellowing of the skin
 - Pale stools
 - Large liver and spleen
 - Abnormal liver tests

Stool Color Card



	07.10.	Ref.
Összbilirubin	164	3-20 µmol/L
Direkt bilirubin	95	0-5 µmol/L
GGT	1715	<70 U/ml
LDH	272	200-400 U/ml
GOT	150	<80 U/ml
GPT	122	<50 U/ml
ALP	666	80-440 U/ml
Összfehérje	53	50-70 g/L
Albumin	40	35-42 g/L

Esetünk folytatása...

- Pajzsmirigy hormonszintje norm.
- Verejtéktesztje neg.
- Alfa-1 antitripszin értéke norm.
- Vírusszerológia vizsgálatok: akut fertőzést nem igazoltak
- Autoimmun panel: negatív

	07.10.	Ref.
WBC	8,9	6.0-12.0 G/L
Hemoglobin	84	100-130 g/L
Hematokrit	0,26	0,29-0,40 L/L
RBC	2,7	3,1-4,5 Tera/L
MCV	97,1	73,0-108,0 fL
Thrombocita	388	200-400 G/L
Neutrophil	32,9	15,0-60,0 %
Lymphocita	50,3	20,0-70,0%

Possible etiologies		
Predominantly hepatocellular pattern (AST/ALT elevation)	Predominantly cholestatic or infiltrative pattern (alkaline phosphatase elevation)	Isolated hyperbilirubinemia
<ul style="list-style-type: none"> Alcohol-related liver disease (acute and chronic) Viral hepatitis Other infections (CMV, HSV, EBV, HIV, TB) Nonalcoholic fatty liver disease* Hemochromatosis* Wilson disease Alpha-1 antitrypsin* deficiency Autoimmune hepatitis Drugs/toxins Cardiovascular pathology (including systemic hypotension) Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome Acute fatty liver of pregnancy Nonhepatic source (e.g., cardiac, or muscular source) 	<ul style="list-style-type: none"> Choledocholithiasis Malignancy (hepatocellular carcinoma, lymphoma, liver metastases, biliary or pancreatic) Primary biliary cholangitis Primary sclerosing cholangitis Intrahepatic cholestasis of pregnancy HIV Granulomatous disease (e.g., TB) Drugs/toxins Nonhepatic source (e.g., bone, renal, or intestinal source) 	<ul style="list-style-type: none"> Congenital syndrome (e.g., Gilbert) RBC source (e.g., hemolysis, intra-abdominal bleeding, hematoma)

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; * tests may be normal

Cholestatikus enzimek: ALP és GGT

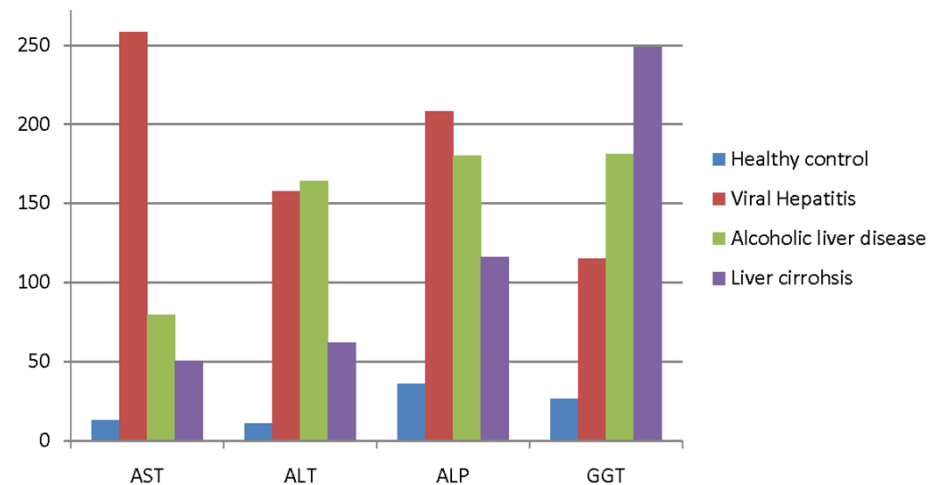
ALP: intra- és extrahepatikus epeutak betegségei, epeúti elzáródás, gyulladás, májtumor, de izoláltan csontbetegség esetén is

GGT: epeúti betegségek, mint az ALP esetén, de lehet toxikus, alkoholos májkárosodás esetén is.

Necrosis enzimek- hepatocelluláris károsodás: GOT, GPT

GPT/ALT: specifikusabb, mint a GOT

GOT/AST: más szervekben is van, így kevésbé specifikus a májbetegségre.



Alkalikus foszfatáz

- Alkalikus pH optimumú, foszfátésztereket hidrolizál, optimális pH-ja ~10
- előfordul: vékonybél-nyálkahártyájában, csontokban, májban és epeutakban, placentában, vese tubulushámban
- 3 izoenzime található meg:
 - Specifikus található a vékonybél nyálkahártyájában és a placentában
 - összes többi szövetben a harmadik izoenzim található
 - A csontokban, **májban**, és vesében található enzimek fehérjeszerkezete azonos, de szénhidrát részük szerвенként eltérő.
 - Az aspecifikus izoenzimek különböző formái elválaszthatók egymástól (elektroforézissel vagy eltérő hőstabilitásuk alapján)

Máj eredetű a citoszolban és a membránhoz kötődve fordul elő

- Funkciója: lipidtranszport, ill. a foszfolipid szintézis
- Kolesztázisnál az enzim indukció nő
 - Oka: 1. szintézisfokozódás
 - 2. mobilizáció az epesav hatására,
 - 3. a májsejtek polaritásának megváltozása miatt (szekréció irány), így direkt kerül az érpályába.

Klinikai jelentőség

ALP ↑

- Gyermekeknél és fiataloknál növekedés folyamán (más ref.tartomány!)
- Csontbetegségben: ostitis deformans (Paget kór), osteosarcoma, csontmetastásisok, rachitis, osteomalácia, hyperparathyreoidismus
- Máj-epeutak betegségeiben:
 - intra- és extrahepaticus obstructio
 - intrahepaticus pangással járó májmetastasisok
 - akut hepatitis
 - májparenchyma-károsodás
- daganatos betegség
- terhesség (3. trimeszter)
- gyógyszerhatás (antiepilepticumok, analgetikumok, neuroleptikumok, sulphonyurea készítmények, antidepresszívumok, halothan)
- (Vesebetegségeken az ALP a vizeletbe kerül, Se ALP nem emelkedik)

Aminotranszferázok

AST/GOT: Aszpartát-aminotranszferáz = glutamát-oxálacetát-transzamináz

- Sejtek citoplazmájában, mitokondriumban → szív, máj, vázizom

ALT/GPT: Alanin-aminotranszferáz = glutamát-piruvát-transzamináz

- mitokondriumban → máj

A transzaminázok közül az ALT(GPT) specifikusabb májenzim mint az AST (GOT).
A lassúbb eliminációja miatt az GPT tovább marad emelkedett a szérumban mint az GOT (De Ritis koefficiens>1,0).

! A hemolízis kerülendő, mivel a vörösvértestek a szérumhoz képest 7-15-szörös transzamináz koncentrációjúak. A szérum minta akár 3-4 napig is tárolható jelentős aktivitás csökkenés nélkül + 4° C-on, hosszabb idejű tároláshoz a fagyasztás ajánlható.

A transzaminázok változásai májbetegségekben

- A két enzim nem azonos módon viselkedik a különböző betegségekben, amit a De Ritis koefficienssel (GOT/GPT) a diagnosztikában is használhatunk. Ennek referens értéke 1,0 körüli.
- **Hepatitis:**
 - 20-50- szeres (akár 100X) emelkedés, ami korábban kezdődik mint az icterus
 - Az enzim aktivitás a maximumát a 7-12. napon éri el, és komplikáció nélkül 3-5 hét múlva jut vissza a referens tartományba,
 - **GPT/GOT >1,0.** Hepatitisben a májsejtek reverzibilis károsodása során főként a citoszolban lokalizálódó enzimek aktivitása növekszik a szérumban (GOT<GPT)
- **májsejt necrosisban:**
 - a szérumban GOT>GPT mivel már a mitokondriumból is kiáramlik a **GOT**.
- **Extrahepaticus cholestasisban** mérsékelt emelkedés tapasztalható.
- **Cirrhosisban** a referens érték mintegy 5-szöröse az emelkedés, és GPT<**GOT**.
- **Primer vagy metastaticus máj carcinoma:** 5-10-szeres emelkedés, általában GOT>GPT.

A transzaminázok változásai különböző megbetegedésekben

- **Acut myocardialis infarctus:** GOT emelkedett, GPT csak akkor, ha a betegség következményeként májkárosodás (hypoxia) is kialakul.
 - GOT↑: szívinfarktusbán 4-8 óra múlva mutatható ki, maximumát a 48. órára éri el
- **Szíveredetű keringési elégtelenség:** erősen emelkedett mindkét enzim aktivitása.

(Megfelelő terápia esetén, pár nap alatt visszatérnek az enzimek a referens tartományba.)

- **Izom betegségekben** (dystrophia, dermatomyositis) 1-8-szoros emelkedés mérhető.
- Az enzimek mérsékelt emelkedését eredményezik:
 - a tüdőembolia
 - acut pancreatitis
 - Gangrena
 - Hemolízis
 - alkohol fogyasztás
 - gyógyszerek (szalicilát, ópiát, ampicillin)

Esetünk folytatása...

2018.07.10.

- Pajzsmirigy hormonszintje norm.
- Verejtéktesztje neg.
- Alfa-1 antitripszin értéke norm.
- Autoimmun panel: negatív
- **Vírusszerológia vizsgálatok: akut fertőzést nem igazoltak**
 - Toxoplasma IgG: negatív, IgM:negatív
 - CMV IgG: pozitív (59,6 IU/ml – cut-off:14), IgM:negatív
 - Rubeola IgG: pozitív (24,6 IU/ml – cut-off:10), IgM:negatív
 - HSV 1 IgG: negatív, IgM:negatív
 - HSV 2 IgG: negatív, IgM:negatív
 - VZV IgG: pozitív (1716 IU/ml – cut-off:165), IgM:negatív
 - Human parvovírus B19 IgG: negatív, IgM:negatív
 - CMV PCR: negatív

- UH: hepatomegália (, ascites (2-3 mm)

Hosszas éhezés után is csak 13mm hosszú, szabálytalan epehólyag ábrázolódott

⇒ **2018.07.13. MŰTÉT (Kasai: hepato-porto-enterostomia)**

(műtéti leírás: máj nagyobb, tömött; epehólyagba fiz. sóoldatot nem lehetett fecskendezni; a ductus choledochus és hepaticusok helyén heges kötegek; májsejtekben és sinusokban epepangás)

- Műtét előtti napon választott vvt. Koncentrátumot kapott, műtét után szteroidot

! Műtét után minden rendben, kezdeti acholiás széklete festenyzetté vált

Esetünk folytatása...

	07.19	07.23.	08.08.	Ref.
Összbilirubin	180	190	99	3-20 µmol/L
Direkt bilirubin	103	97	56	0-5 µmol/L
GGT	2410	2011	1441	<70 U/ml
LDH	285	353	246	200-400 U/ml
GOT	189	262	174	<80 U/ml
GPT	130	250	292	<50 U/ml
ALP	477	489	344	80-440 U/ml
Összfehérje	52	61	64	50-70 g/L
Albumin	34	40	40	35-42 g/L

	07.19	07.28.	08.08.	Ref.
WBC	9,6	6,3	8,3	6.0-12.0 G/L
Hemoglobin	97	100	115	100-130 g/L
Hematokrit	0,3	0,32	0,34	0,29-0,40 L/L
RBC	3,2	3,4	3,7	3,1-4,5 Tera/L
MCV	94,1	96,1	93,3	73,0-108,0 fL
Thrombocita	389	512	307	200-400 G/L
Neutrophil	29,9	42,3	53,2	15,0-60,0 %
Lymphocita	57,4	43,5	35,2	20,0-70,0%

Egyéb mérési eredmények

- A máj szintetikus kapacitása:
 - Fehérje, albumin szint: norm.
 - Prothrombin szint: norm.
 - Kolinszteráz szint: norm.
- Méregtelenítő kapacitás
 - Ammonia szint: norm.

Vasanyagcsere, rézanyagcsere

- Vas, transferrin, transferrin szaturáció, ferritin, genetika
 - Fe: 7-8 µmol/l (ref.:7-20)
 - TVK: 52-65 µmol/l (ref.:20-80)
 - Se transferrin szaturáció: **12-14 %** (ref.:15,0-40,0)
 - Ferritin: **383,8µmol/l** (ref.:50-200)
- (Vizelet rézürités (24 h), coeruleoplazmin, genetika)

Esetünk folytatása...

2018.08.25.-09.06.

Más klinikán kezelték ascendáló cholangitis, szepszis miatt – kombinált antibiotikum terápia mellett gyógyult

2018.10.01-10.10.

Más klinikán kezelték

Láz, bágyadtság, híg székletürítések, elégtelen per os bevitel miatt került.

(CRP:162mg/l; PCT:44 ug/l, creatinin:106 umol/l, GOT:132 U/ml, GPT: 170 U/ml, direkt bilirubin:174 umol/l, INR:2,63)

- kombinált antibiotikum kezelés, ennek ellenére diurézis nem indult be, testszerte ödéma => ITO
- Atb. Kezelés folytatása, folyadékbevitel megszorítása, vízhajtó
- Alacsony albumin és összefehérje szintje miatt egyszer fehérje frakció
- ...lassú javulás

Vizelet CMV: PCR pozitív (további vizsgálatok még átadáskor folyamatban:szérum PCR, antigenémia) => Gancyclovir terápia is indult

Vírus hepatitisek

Hepatitis vírusok:

HAV, HBV, HCV, HDV, HEV

Nem direkt hepatitis vírusok:

Adeno-,

Herpes-,

CMV,

EBV,

Coxsackie B-,

Rubeola-,

Entero-,

Kanyaró-,

Sárgaláz vírus

Bakteriális hepatitisek

szifilisz

leptospirózis

Q-láz

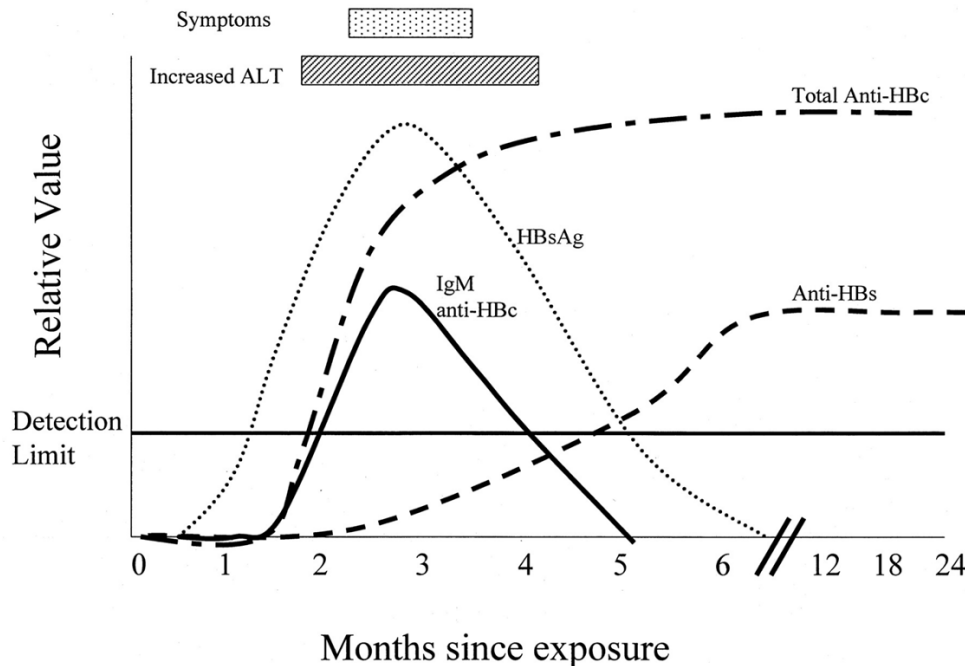
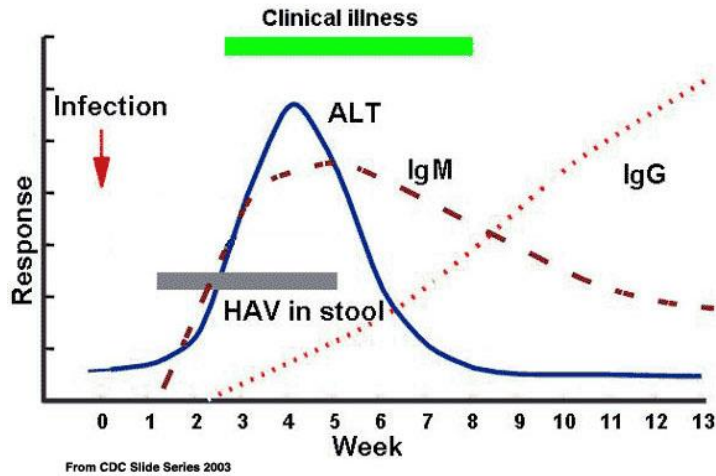
tuberculosis

brucellosis

tularémia

legionellosis

pestis...



Esetünk folytatása...

2018.10.15.-10.26.

Más klinikáról szállították át, máj-transzplantációs kivizsgálás céljából

	10.10.	10.15.	10.25.	10.26.	Ref.
Összbilirubin	209	175	160	167	3-20 µmol/L
Direkt bilirubin	116	96	87	93	0-5 µmol/L
GGT	452	429	342	220	<70 U/ml
LDH	287	322	254	248	200-400 U/ml
GOT	190	215	159	130	<80 U/ml
GPT	97	118	104	108	<50 U/ml
ALP	720	1000	953	793	80-440 U/ml
Összfehérje	63	70	66		50-70 g/L
Albumin	33	35	35		35-42 g/L
CRP	11,6	7,1	70	63	0,0-10,0 mg/L

10.18. UH:

hepatosplenomegália,

Ascites nem látható

- Creatinin-értékei normál tartományban
- Alacsony D vitamin szint => pótlás
- Normál pajzsmirigyhormon szintek
- Normál ammónia szint

	10.10.	10.18.	10.25.	10.26.	Ref.
WBC	11,4	8,5	11,4	8,6	6.0-12.0 G/L
Hemoglobin	87	88	101	96	100-130 g/L
Hematokrit	0,28	0,28	0,31	0,3	0,29-0,40 L/L

Vírusszerológiai vizsgálatok

10.19.

CMV IgG: pozitív (115 IU/ml – cut-off:14), IgM:pozitív(30 IU/ml – cut-off:22),

CMV IgG aviditás: 0,26 határérték körüli (hé:0,25)

HSV 1 IgG: pozitív (4,81– cut-off:1,1), IgM:pozitív(1,55 – cut-off:1,1)

VZV IgG: pozitív (850 IU/ml – cut-off:165), IgM:negatív

HIV Ag&Ab: negatív

HBsAg: negatív

aHCV: negatív

aHAV total: pozitív; IgM: negatív

CMV PCR: pozitív (437/ml)

10.29. CMV PCR negatív

Esetünk folytatása...

Diagnózisok:

Extrahepatikus biliaris atresia

Cholangitis in obs.

CMV hepatitis

Hepatosplenomegália

Portális hipertenzió

Ascites

D-hypovitaminosis

Anaemia

Direkt hyperbilirubinaemia

Májtranszplantációra vár...