

Laboratóriumi diagnosztika szerepe a májbetegségekben

Miben tud segíteni a laboratórium a májtranszplantáció előkészítésében és a betegek követésében?

Dr. Varga Marina
SE, Transzplantációs és Sebészeti Klinika

Transzplantációs medicina – multidiszciplináris szakma

- Belgyógyászat (hepatológia)
- Sebészet
- Aneszteziológia – intenzív terápia
- Képképző medicina
- Laboratóriumi orvostan
- Transzfuziológia
- Mikrobiológia

Májtranszplantáció

Mo-n évente 7000 ember hal meg krónikus májbetegségben, az időben elvégzett májtranszplantáció hosszú távú túlélést biztosíthat.

Indikációk:

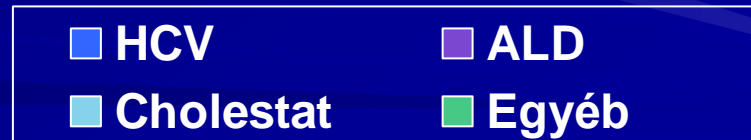
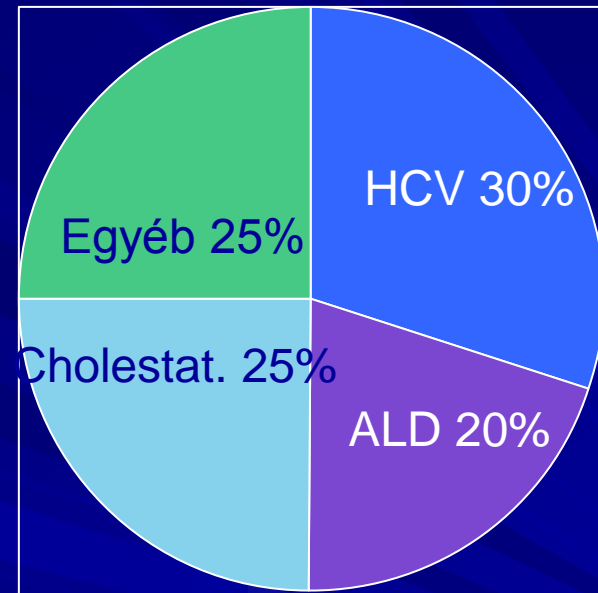
- Parenchymás betegségek –
vírushepatitiszek (HCV, HBV), alkoholos, cryptogén, autoimmun betegségek,
- Cholestatikus betegségek –
PBC, SBC és PSC,
- Egyéb - metabolikus betegségek, traumák, tumorok

Gyermekkorban – veleszületett biliaris atresia, enzimdefektusok

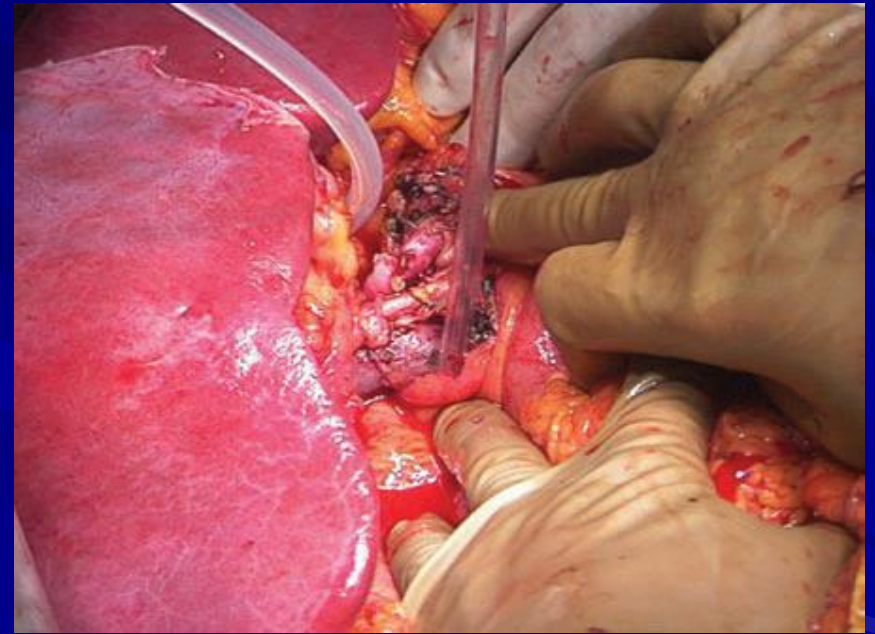
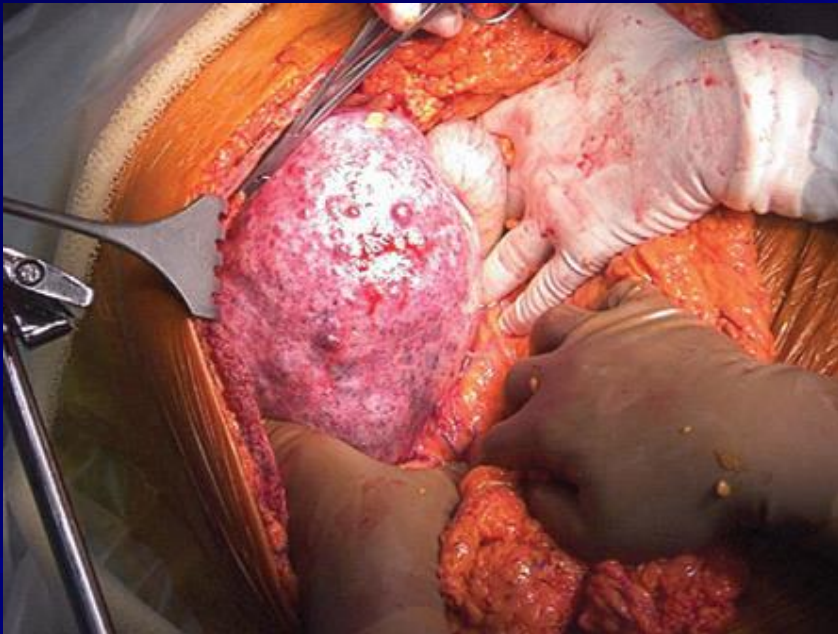
Akut májelégtelenség - vírusok, gyógyszerek, növényi toxinok, drogok, ismeretlen eredet (8-10%)

Májtranszplantáció Magyarországon

- 1995-óta több, mint 730 LTx történt
- 5-éves túlélés 82%
- Előző években 40-45 Tx/év, 2014-től 100-120 Tx/év (Eurotransplant tagok vagyunk)
- Betegek 70% - MELD 15,3



Májtranszplantáció előtt és után



Dr. Kóbori László anyagából

LTx listárahelyezés – mikor lehet és kell listára helyezni beteget

- Child-Pugh score
- **MELD (PELD) score**
- King's College kritériumok - akut
- Clichy kritériumok – akut
- Milano (San Francisco) kritériumok – tumor esetén

Child-Pugh Score

Cirrhosisban szenvedő betegek prognózis megítélésére alkalmazzák, transzplantációs javaslat

- Encephalopathia (1-nincs, 2-enyhe/közepes, 3-súlyos)
- Ascites (1-nincs, 2-enyhe/közepes, 3-súlyos)
- Bilirubinaemia (1= <34 , 2= $34-50$ 3= $>50\mu\text{mol/L}$)
- Albuminaemia (1= >35 2= $28-35$ 3= $<28\text{g/l}$)
- Prothrombin (1= $<1,7$ 2= $1,7-2,2$ 3= $>2,2$ INR)

Összpontszám (A= <7 , B= $7-10$, C= >10)

A tünetek alapján Child-Pugh klasszifikáció szerinti stádiumbesorolás készül:

ha a score magasabb, mint B-7 → májtranszplantáció javasolt

MELD-score

- MELD Score (Model For End-Stage Liver Disease) (12 éves kortól)
Mmájbetegség stádium megítélése transzplantációs javaslat szempontjából.

Objektív paraméterekre épül:

- bilirubin
- prothrombin
- creatinin

(MELDNa/MELD-Na Score for Liver Cirrhosis – Na)

$$\text{MELD Score} = (0.957 * \ln(\text{Serum Cr}) + 0.378 * \ln(\text{Serum Bilirubin}) + 1.120 * \ln(\text{INR}) + 0.643) * 10$$

- **7 – 40 pont**

13-14 felett indokolt a májTx

20-30 felett a prognózis rossz

Listárahelyezésnél különbséget kell tenni alapbetegségnek megfelelően (HCV cirrhosis, tumor, anyagcsere betegségek)

Transzplantációs központokban (Mo-n is) leggyakrabban alkalmazott számítás máj-Tx előtt *

Peld-score

PELD Score (Pediatric End-Stage Liver Disease) (12 évesnél fiatalabb
- a MELD pediátriai változata)

- bilirubin
- prothrombin
- creatinin
- kor
- Van-e elmaradás a növekedésben
(Igen/Nem)

Tx listárahelyezési kritériumok tumor esetén

Májtranszplantáció alkalmasság megítélése HCC esetén.

1. Milan kritériumok

- Egy tumor (≤ 5 cm) vagy max. 3 tumor (≤ 3 cm)
- Nincs extra-hepatikus érintettség
- Nincs nagyér érintettség

2. UCSF (San Francisco) kritériumok:
- egy tumor – 6,5 cm
 - max. 3 tu. – 4,5 cm

OLTx után az 5 éves túlélés: 79% versus 64%

Akut májtranszplantációs listára helyezés

Akut májelégtelenség (75%-os mortalitás) okai: vírusok, gyógyszerek, növényi toxinok, drogok, ismeretlen ok.

Akut high-urgency májlistára helyezés:

- King's College kritériumok alapján

ACETAMINOPHEN-INDUCED ALF

Arterial pH <7.3 (regardless of HE)

OR all 3 of the following

- INR >6.5
- Creatinine >300 $\mu\text{mol/l}$
- HE grade 3-4 Hepatikus encephalopathia

NON-ACETAMINOPHEN-INDUCED ALF

INR >6.5 (regardless of HE)

OR 3 of 5 of the following (regardless of HE)

- Age <10 or >40 years
- Etiology: indeterminate, drug-induced
- Time interval icterus to encephalopathy > 7 days
- INR >3.5
- Bilirubin >300 $\mu\text{mol/l}$

Milyen célból végzünk laboratóriumi vizsgálatokat?

- A májbetegség megállapítása,
- A májkárosodást kiváltó ok meghatározása,
- A májkárosodás súlyosságának megítélése után MájTx listára helyezés,
- Transzplantáció közben – műtéti követés,
- Transzplantáció után közvetlenül, később követés

Hepatobiliáris betegség dg. – alap statikus tesztek

Teszt	Mit mutat?
Aspartát aminotranszferáz (AST)↑	Hepatocelluláris károsodás
Alanin aminotranszferáz (ALT) ↑	Hepatocelluláris károsodás
Alkalikus foszfatáz ↑	Cholestasis
Gamma-gutamiltranszferáz(GGT) ↑	Cholestasis, toxikus hatások
Bilirubin ↑	Konjugáció, kiválasztó funkció↓
Prothrombin (alvadási faktorok)	Szintetikus funkció károsodás
Kolinészteráz ↓	Szintetikus funkció károsodás
Albumin ↓	Szintetikus funkció károsodás
Gamma-globulin	Krónikus hepatitis, cirrhosis

Az alap statikus paraméterek előnyei és hátrányai

Jól tükrözik a jelen állapotot és jól kivitelezhetők, de vannak korlátaik:

- Nincs prognosztikai értékük
- Az alkalmazott terápia befolyásolja az eredményeket
- ALT, AST, ALP, bilirubin nem csak máj-specifikus
- A csökkenő értékek akkor informatívak, ha a metabolikus funkció is helyreáll
- Kolinészteráz hosszú felezési ideje miatt nem alkalmas a gyors állapotváltozás megítélésére

Ritkán alkalmazott speciaális statikus tesztek

Teszt	Mit mutat?
Hialuronsav Metalloproteáz Prokollagén-III peptid	Endotheliális sejtfunkció, a perfúzió, a fibrózis súlyosságának markerei. (Alkoholos betegségben, Tx követően)
Ketontest ratio az artériás vérben	Mitokondriális funkció markere (Tx követően)
Alfa-glutation S-transzferáz (GST)	Hepatocelluláris károsodás (Tx követően), rövid felezési idő – 60'

Van némi prognosztikai értékük, de nem specifikusak és drágák.

Dinamikus tesztek a májfunkció megítélésére

Clearance félidő mérés	<ul style="list-style-type: none">▪ Indocyanin-zöld (ICG)▪ Coffein
Eliminációs kapacitás	Galaktóz
Metabólikus formációs ráta mérése	<ul style="list-style-type: none">▪ CO₂-kilégzés tesztek (a máj oxidatív funkció megítélése)▪ Metabolitok a szérumban (Lidokain-MEGX, midazolam - CYP3A4 funkció)

Tx előtt és után, intenzív terápiás osztályokon alkalmazzák

Indocyanine green (ICG)– a máj funkcionális vizsgálata - Tx előtt és után

Non-invazív puls-densitometrikus ICG mérés (PDRICG):

- csak a máj dolgozza fel,
- 5 mg/kg ICG-t 10-15 ml sósz oldatban centrális vénás kanülbe beadjuk,
- plazma disappareance rátát mérünk (PDR) pulsoxyméterrel

Norm range: 40-50%

1.postTx napon 20 % felett – jó prognózis

További laboratóriumi vizsgálatok a májbetegség diagnosztikájában

- Vírushepatitiszek kimutatása (HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV – leggyakrabban – szerológia és NAT)
- Immunológiai vizsgálatok – autoimmun betegségek (szervspecifikus At, antifoszfolipid At)
- Toxikológiai vizsgálatok (alkohol, gyógyszer-drog, vegyszer)
- Genetikai vizsgálatok (anyagcsere betegségek – pl. Wilson kór, glycogenosis)

APRI score számítás

Krónikus májbetegség következménye a cirrhosis, amely összetevője a májfibrosis.

A májfibrosis stádiumának ismerete prognosztikai értékű – kezelés indikátora.

- Májbiopszia - „arany standard”, de invazív eljárás
- Direkt májtömöttség mérés **transziens elasztográfia** (FibroScan –F1-F4), de ascites és elhízás esetén nem értékelhető jól
- „Indirekt” fibrosismarker májcirrhosisban – **APRI**
(aszpartát-aminotranszferáz/thrombocytá hányados – Wai szerint)

$$\frac{\text{AST (GOT)/GOT nomális felső határ} \times 100}{\text{thrombocytaszám (10}^9\text{)}}$$

Nincs fibrosis: <0,5

Fibrosis: 0,5-1,5

Fibrosis-cirrhosis: >1,5

