

MÁJPATOLÓGIA (1)

Prof.Dr.Schaff Zsuzsa
Semmelweis Egyetem
II.sz.Pathologiai Intézete
Budapest
2021. február

MÁJPATOLÓGIA (1)

- A máj szerkezete
- A májbetegségek diagnózisa
- A májkárosodás általános jellemzői
- A máj veleszületett anyagcserezavarai, enzimopathiák
- A máj fertőzőes megbetegedései
 - Vírushepatitis
- Krónikus hepatitis
 - a **/++-gal jelölt képek információi alapvető fontosságúak.
 - Az x-el jelöltek nem képezik a vizsgaanyagot, csak érdeklődőknek
 - A nem jelöltek ismeretét saját belátásra bízom

Hepatocyta-trabecula, a nyíl az epecapillarisra mutat, mely végigfut a felszínen

Sinusoid

Kupffer sejt



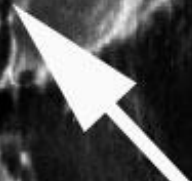
Normális máj scanning elektronmikroszkópos képe

hepatocyta

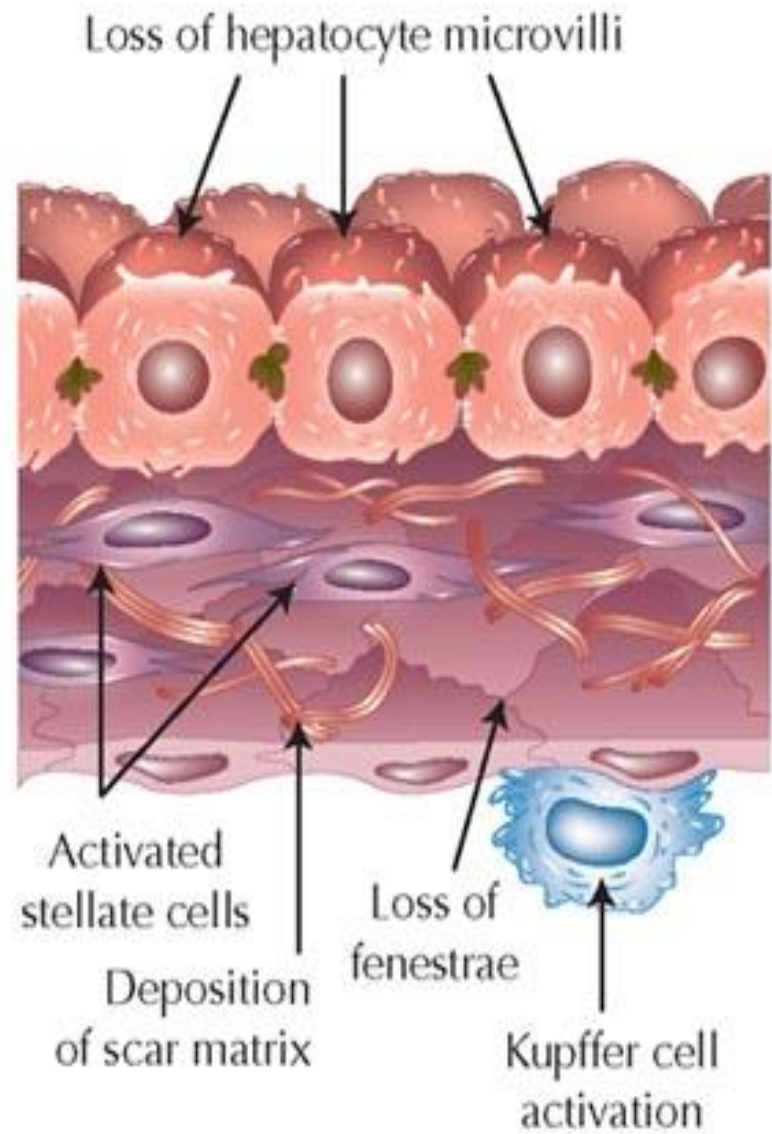
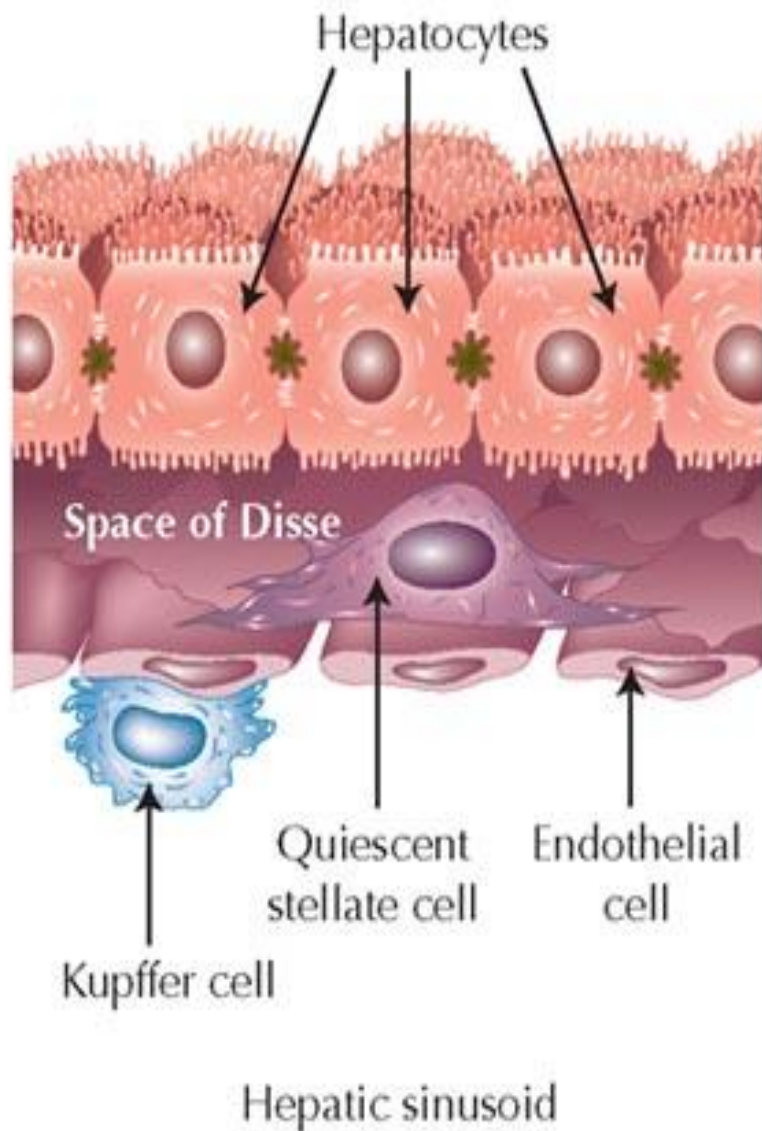
sinusoid



epecapillaris

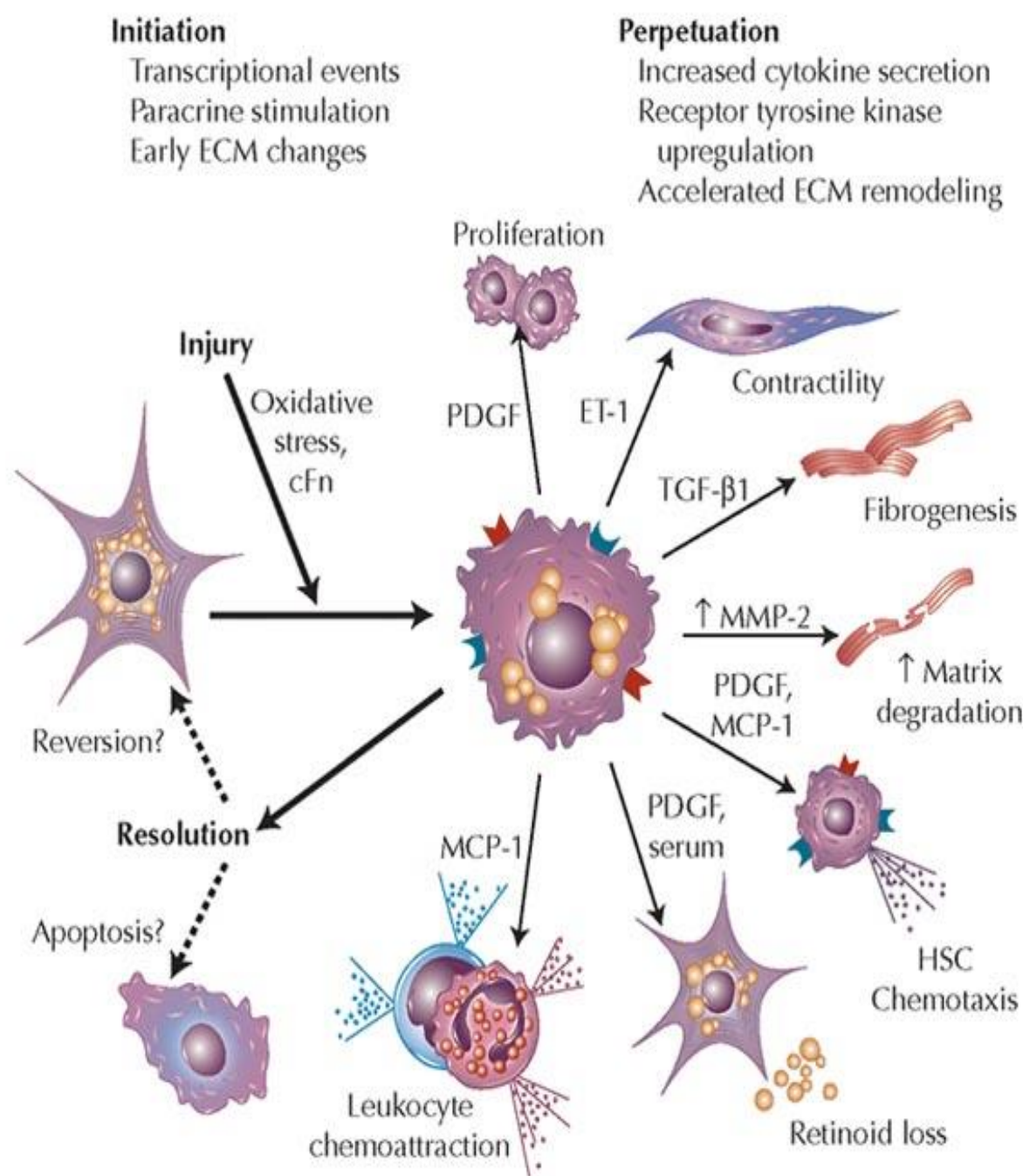


Normal liver → Liver injury



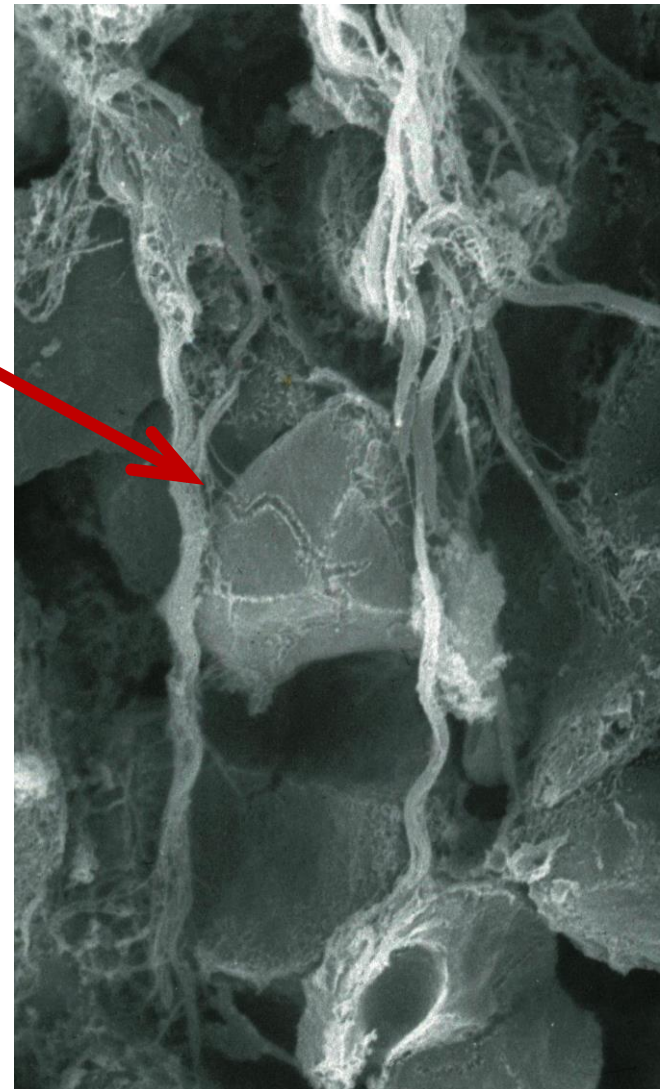
„Csillagsejtek”

„Stellate cell”



A májsejtek típusai (**)

- Parenchymasejtek
 - Hepatocyták
 - Biliaris hámsejtek
(cholangiocyták)
- Nem parenchymalis májsejtek
 - Endothel
 - Kupffer
 - Csillag (Ito, fat storing)
 - Pit



A májszerkezet „alapegységeiről” alkotott elképzelések (++)

- Lobulus
- Acinus

A MÁJBETEGSÉGEK FELOSZTÁSA (++)

- Diffúz
- Gócos

A máj alapvető reakciói (++)

- Reverzibilis elváltozások
 - Adaptív elváltozások
 - Degeneráció
 - Intracellularis anyag tárolás
- Irrereverzibilis elváltozások
 - Sejthalál: nekrozis, apoptózis
- Regeneráció/proliferáció
- Gyulladás
- Fibrózis
- Daganatos átalakulás

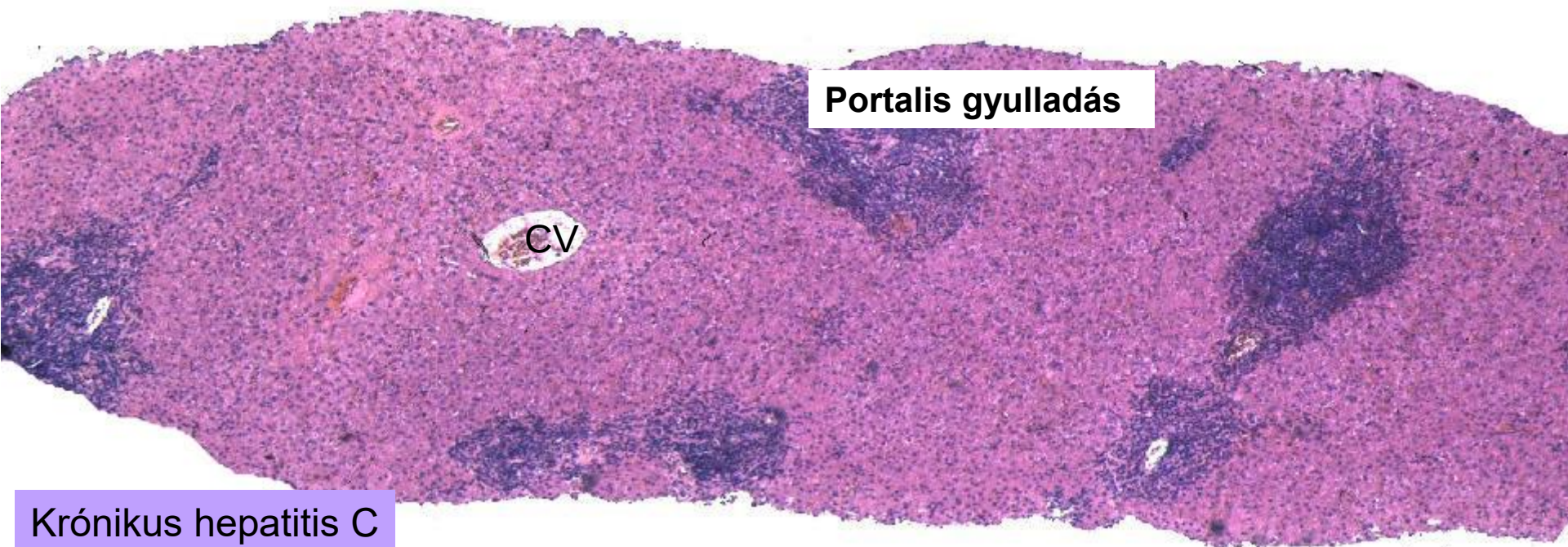
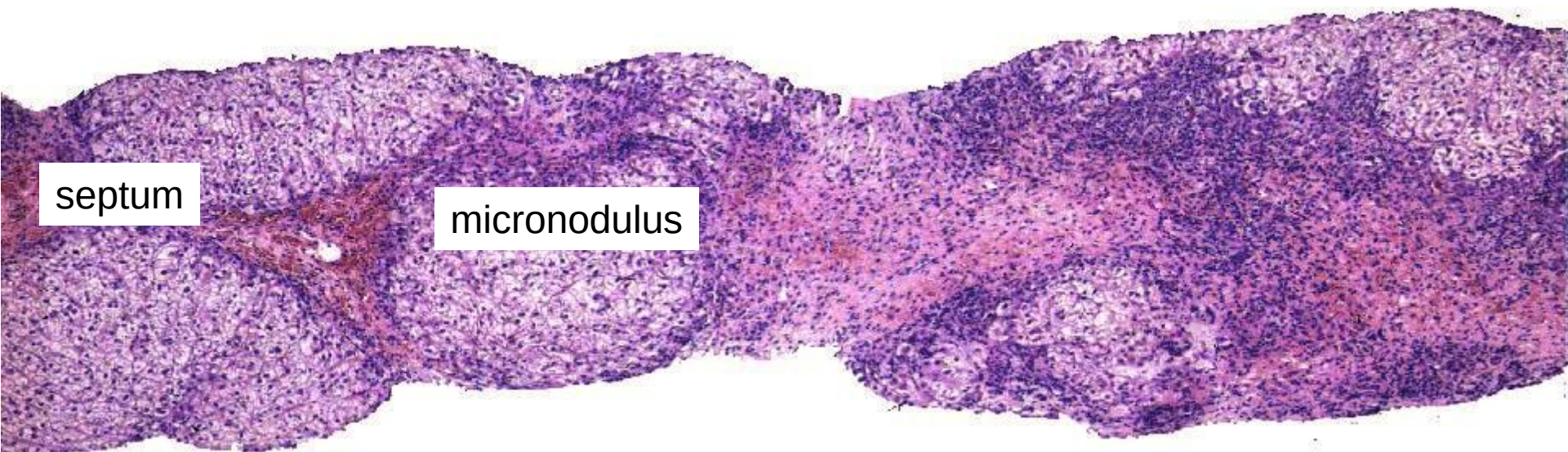
Patológiai módszerek a májbetegségek diagnosztikájában (**)

- **Vastagtű aspirációs biopszia**
 - Hisztológia feldolgozás
 - Metszet: H&E, PAS, ePAS, Berlini kék, ktsz-i festés, Shikata féle orcein, stb, immunhisztokémia (szükség esetén)
- **Vékonytű aspirációs biopszia**
 - cytológia
 - hisztológia (ritkán, nagyobb szövetfoszlányok esetén)
 - Kenet: H&E, Giemsa, immunhisztokémia (szükség esetén)
- **Sebészi biopszia (műtét során)**
 - hisztológia



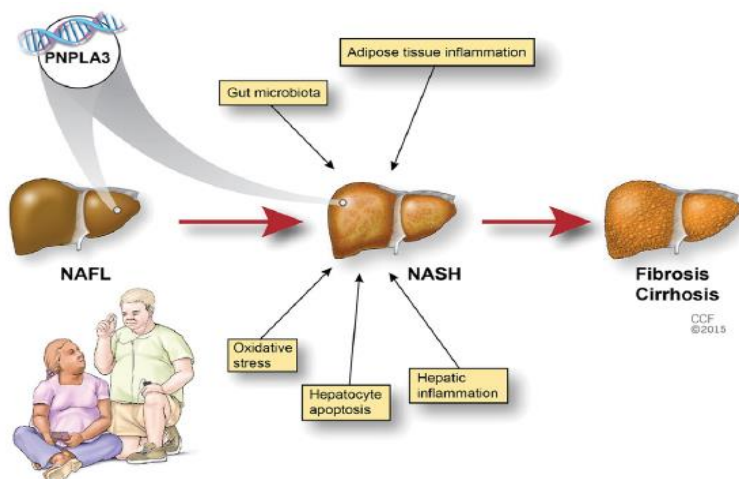


Micronodularis cirrhosis. HE festés



Gyermeckori májbetegségek felnőttkorban

- A krónikus hepatobiliaris megbetegedésben szenvedő gyermekek nagyobb számban érik meg a felnőttkort
 - Szükséges az „átmeneti periódus”-ban előforduló májbetegségek ismerete (10 évtől, 14-18 év között)
 - A „felnőtt” hepatológusoknak ismerni kell ezen betegek kezelését
- **41 millió 5 év** alatti gyermek obes vagy túlsúlyos
 - **340 millió 5 – 19 év** közötti gyermek obes vagy túlsúlyos
 - A számok országonként változnak
 - (WHO 2016, J.Hepatol. 2019)



Joshi et al. J.Hepatol. 2017. 66:631-644, Nuzio et al. ClinRes.Hep.Gastroent. 2014. 38:277-283, Crespo et al. Metabolism 2016

Gyermekkori májbetegségek felnőttkorban

JOURNAL OF HEPATOLOGY

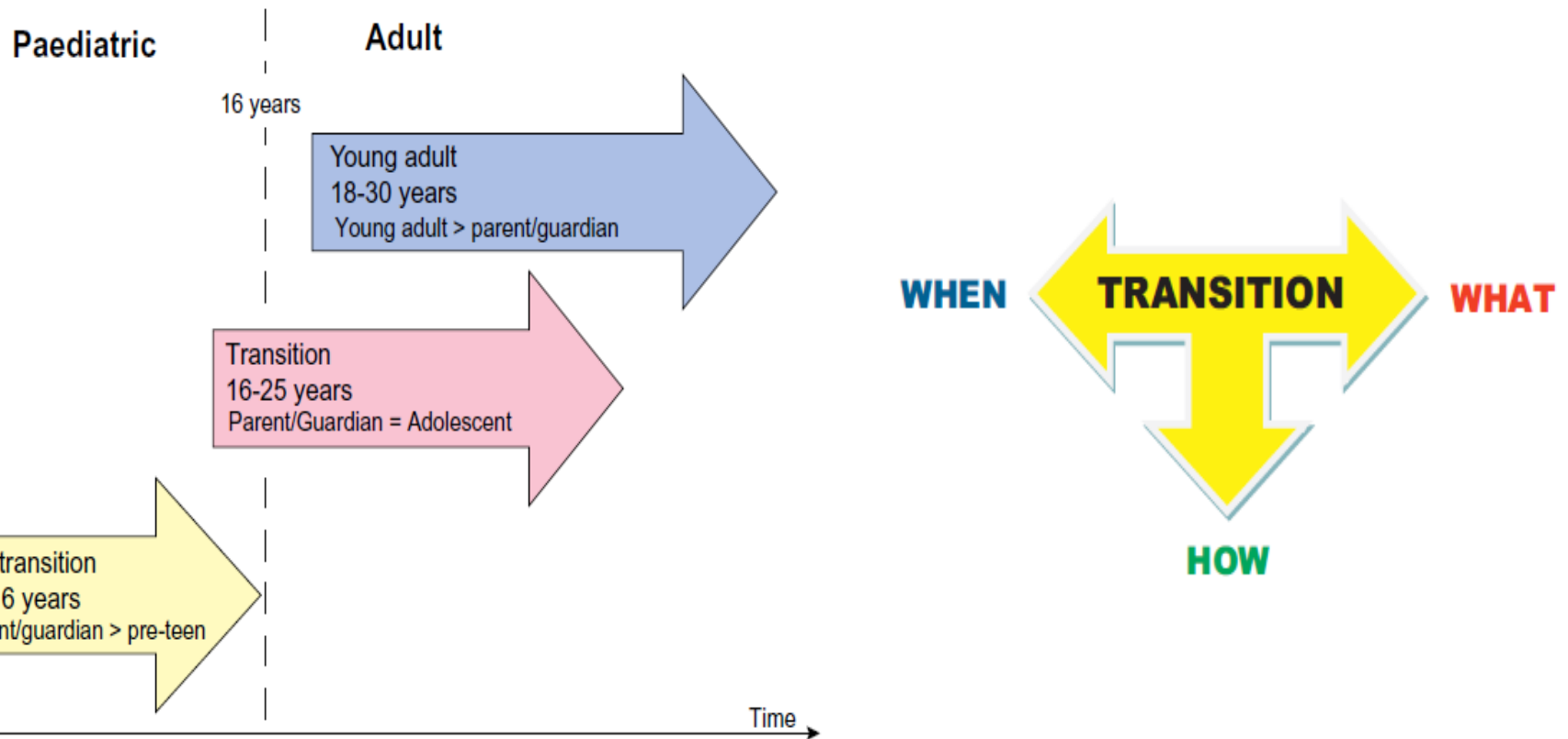


Fig. 1. The transition process.

A krónikus májbetegségek kórokai gyermek vs felnőttkorban

Krónikus májbetegség gyermekekben

- „Sebészi” cholestasis
 - Biliaris atresia (post-Kasai),
 - Epeút tárgulat, cysta
- Genetikus-Metabolikus májbetegség
 - Familialis intrahepaticus cholestasis (PFIC), BSEP- Epesav szintézis zavar, Alagille szindróma,
 - alpha-1 antitrypsin hiány,
 - Crigler-Najjar szindróma,
 - Wilson kór, tyrosinaemia, glycogen és egyéb tárolási betegségek, mitochondrialis betegségek, LAL stb
- Autoimmun májbetegségek
 - Autoimmun hepatitis
 - Primer szklerotizáló cholangitis (PSC)
- NAFLD, NASH
- Vírus hepatitis B és C
- Orthotopikus májtranszplantáció

Krónikus májbetegség felnőttekben

- NAFLD, NASH
- Alkoholos és toxikus májbetegség
- Vírus hepatitis B és C
- Autoimmun májbetegségek
 - Autoimmun hepatitis
 - Primer szklerotizáló cholangitis (PSC)
 - Primer biliaris cholangitis (PBC)
- „Grown ups with childhood liver disease” (metabolikus májbetegségek)
- Egyebek

Dhawan et al. Arch.Dis.Child. 2017. 102:8-9

Vajro et al. Dig.Liver Dis. 2014. 46:295-301,

Nuzio et al. ClinRes.Hep.Gastroent. 2014. 38:277-283

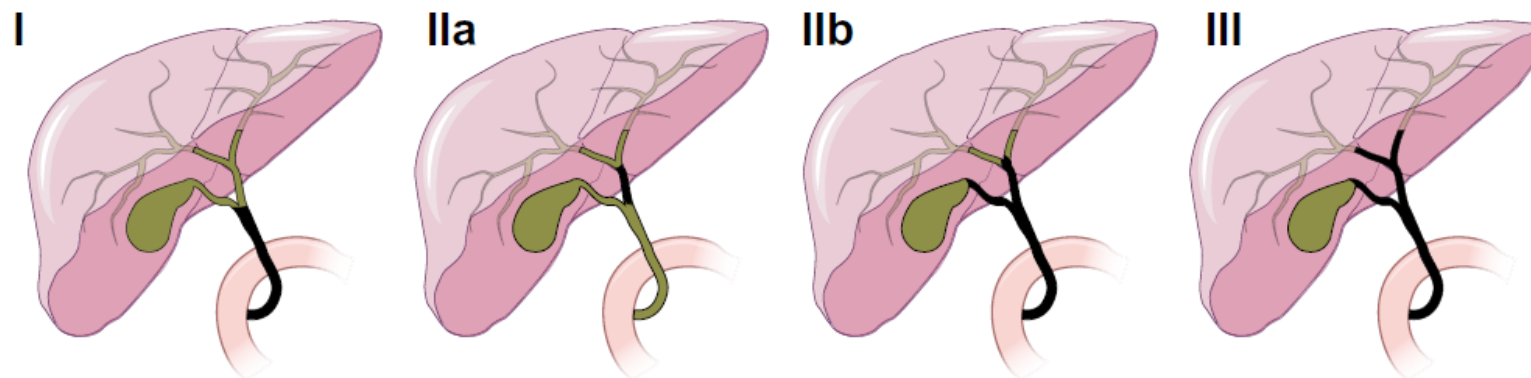


Fig. 2. Classification of biliary atresia. Type I, bile ducts are patent from the porta hepatis to the common bile duct and cystic duct; Type IIa, bile ducts are patent to the common hepatic duct; Type IIb, the cystic, common duct are obliterated; Type III, obstruction from the extrahepatic bile ducts to the porta hepatitis (>90% cases).

Table 3. Long-term outcomes in patients with biliary atresia post-Kasai portoenterostomy.

Author	N	Transplant free survival at 20 years (%)	Study period
Lykavieris <i>et al.</i>	271	23	1968–1983
Chardot <i>et al.</i>	403	30	1986–2009
Shinkai <i>et al.</i>	28	44	1970–1986
De Vries <i>et al.</i>	104	43	1977–1988
Nio <i>et al.</i>	80	49	1970–1986

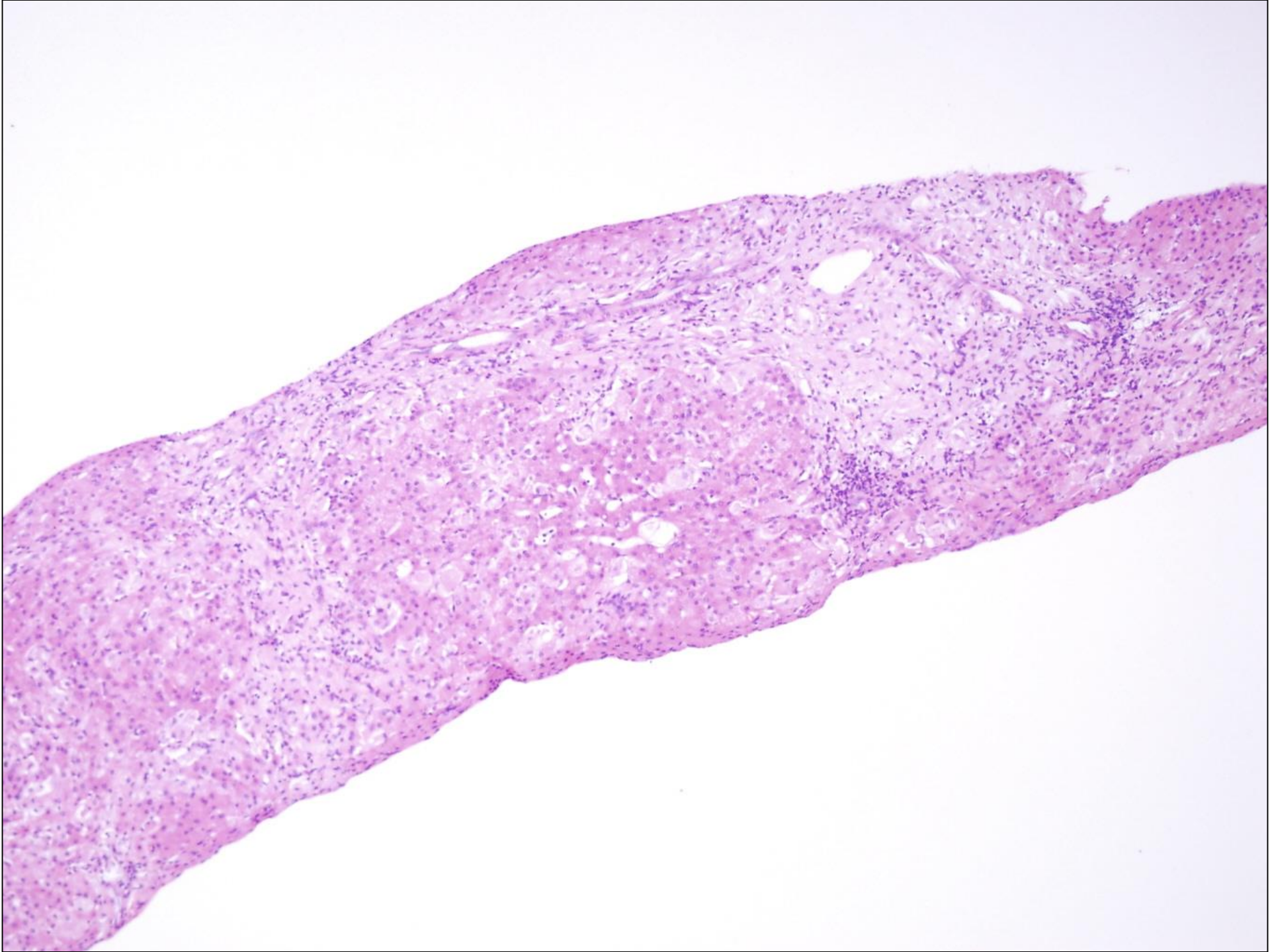
A máj veleszületett anyagcserezavarai, enzymopathiák (1) (**)

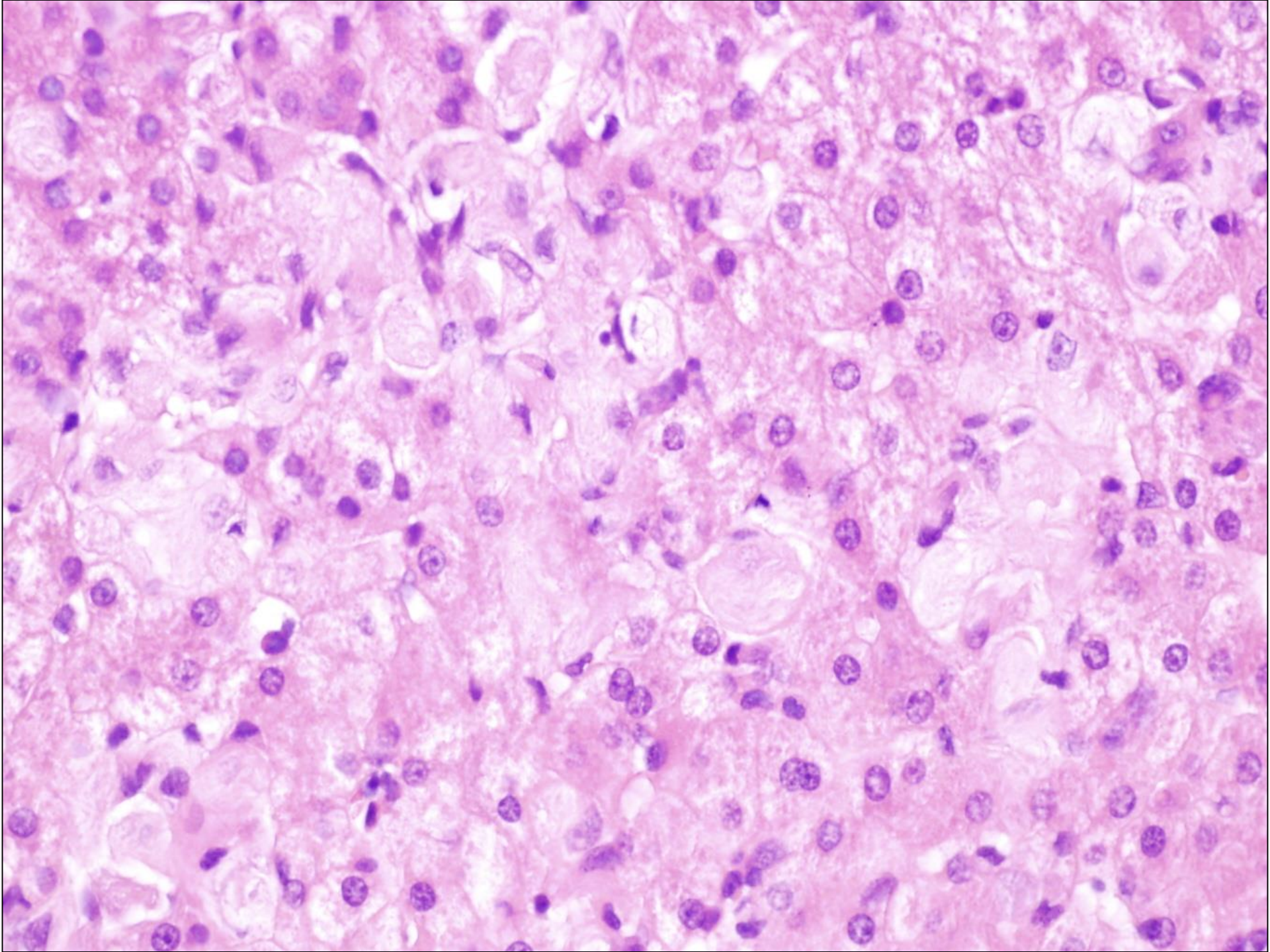
- **Haemochromatosis (Fe)**
 - bronzdiabetes
- **Wilson kór (Cu) (AR)**
 - Máj (CAH, cirrhosis), agy (kp.magvak), szem (Kaiser-Fleishergyűrű)
- **Alfa-1-antitripszin hiány (AR)**
 - Szérum AAT alacsony, máj (dPAS+ globulusok, cirrh), tüdő (emphysema), CAVE dohányzás!!! PiMM (normális), Z,S kóros
- **Tyrosinaemia (AR)**
 - Tirozinbontó enzim hiba, HCC!
- **Glycogenosisok (AR)**
 - I., (Gierke kór) III., IV., VI típusban érintett a máj (hepatomegalia, zsírmáj, fibrosis, cirrhosis, adenomatosis, HCC)
- **Galactosaemia**
 - Cataracta, hepatomegalia, cirrhosis- Szűrés!!! Galaktóz, laktózmentes diéta!
- **Gaucher kór** (glükozil-ceramid-lipidosis)
 - Leggyakoribb enzymopathia , genetikai heterogenitás, Gaucher-sejtek (!!!). I.: fiatal, máj II.: csecsemő-gyermekkor, cerebrális tünetek III.: idegrendszeri és májtünetek, fiatal

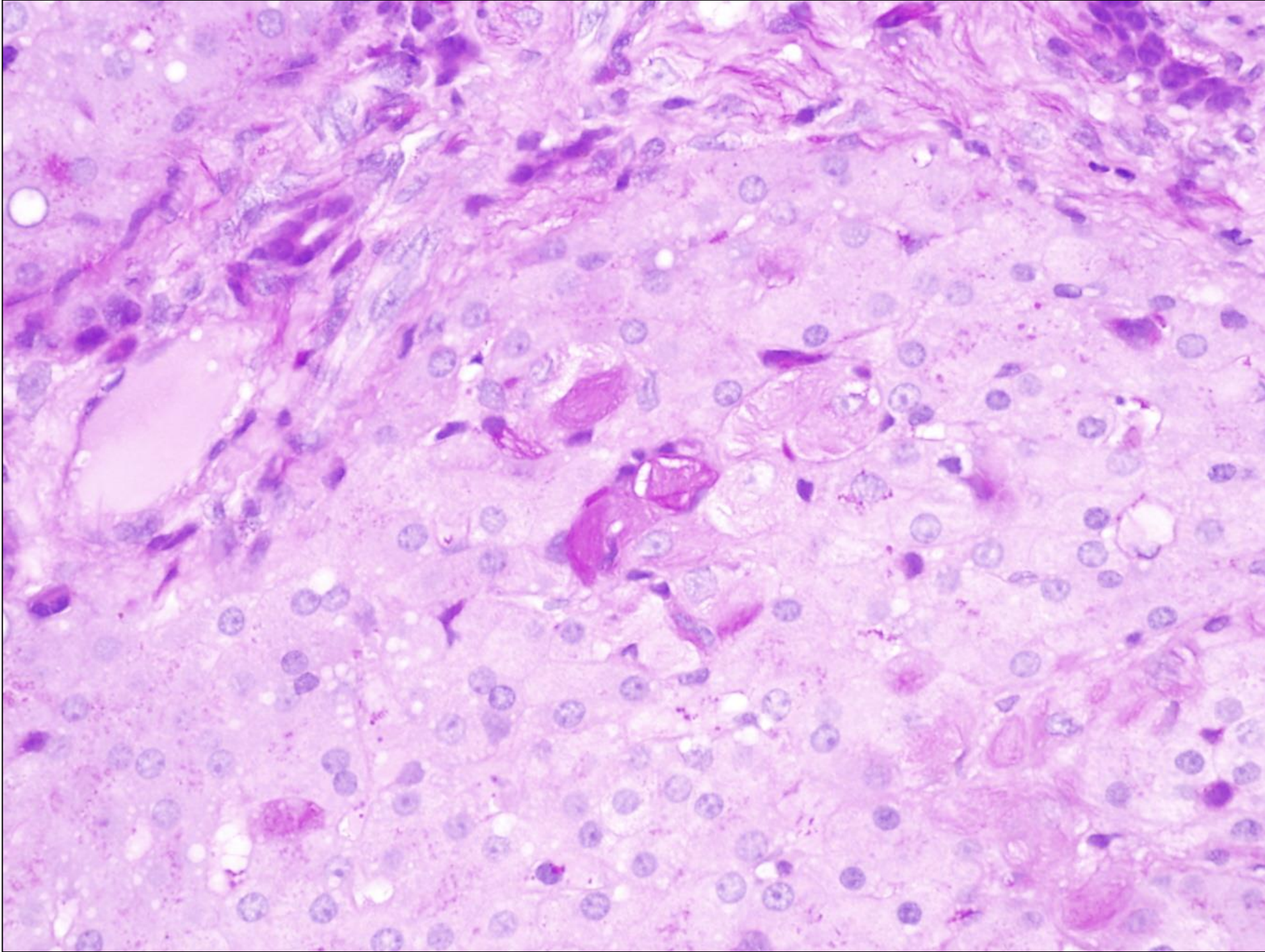
6.Eset

3 éves fiú (10695/04)

- Nagyfokú splenomegalia, pancytopenia
- Vírus szerológia: negatív
- Csontvelő aspiráció (más intézményben): negatív
- Klinikai diagnózis: haematológiai kórkép?







6.Eset

Diagnózis

- Gaucher kór



Wilson disease

A máj veleszületett anyagcserezavarai, enzymopathiák (2) (**)

- Porphyriák

- **Primer** (örökletes enzimhiba), **szekunder** (májbetegségek, diabeteszes acidózis, mérgezés stb)
- **Akut intermittáló porphyriák** (sokáig tünetmentes, külső hatásra manifesztálódhat, bőrtünet nincs, „rohamok”, GI és pszihés tünetek (!!!), endocrin zavarok (*hyponatraemia!*), hiszt: *UV fényben*, fagyasztott anyagban *fluoreszc.*, vizelet, széklet vizsgálata)
- **Porphyria cutanea tarda** (fokozott fényérzékenység, bőrtünetek, májkárosodás: FE, steatosis, porf.prekurzor, UV fluoreszcencia)

A máj veleszületett anyagcserezavarai, enzymopathiák (3) (**)

- **Hereditær hyperbilirubinaemiák**

- *Nem konjugált*

- **Crigler-Najjar-szindróma**

- I.: fatális (AR) II.: enyhébb lefolyás(AD)

- **Gilbert-szindróma** (AD) (fluktuáló icterus, „inkább sárga, mint beteg”, „ép” máj)

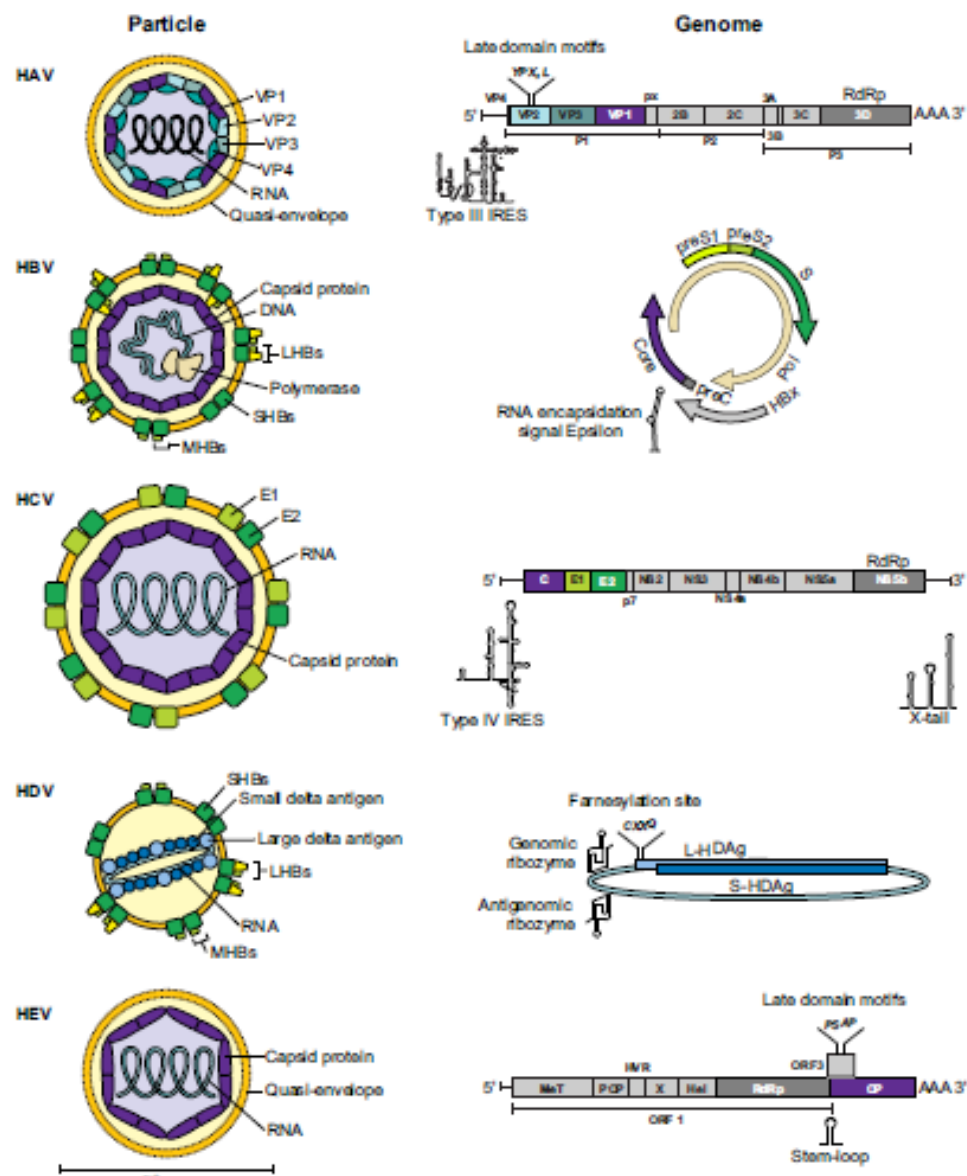
- *Konjugált*

- **Dubin-Johnson-szindróma** (AR) (fluktuáló icterus, sötétbarna máj, durva pigmentrögök)

- **Rotor-szindróma** (AR) (enyhe icterus, lizoszoma szaporulat, egyébként ép máj)

NAFLD and NASH in children

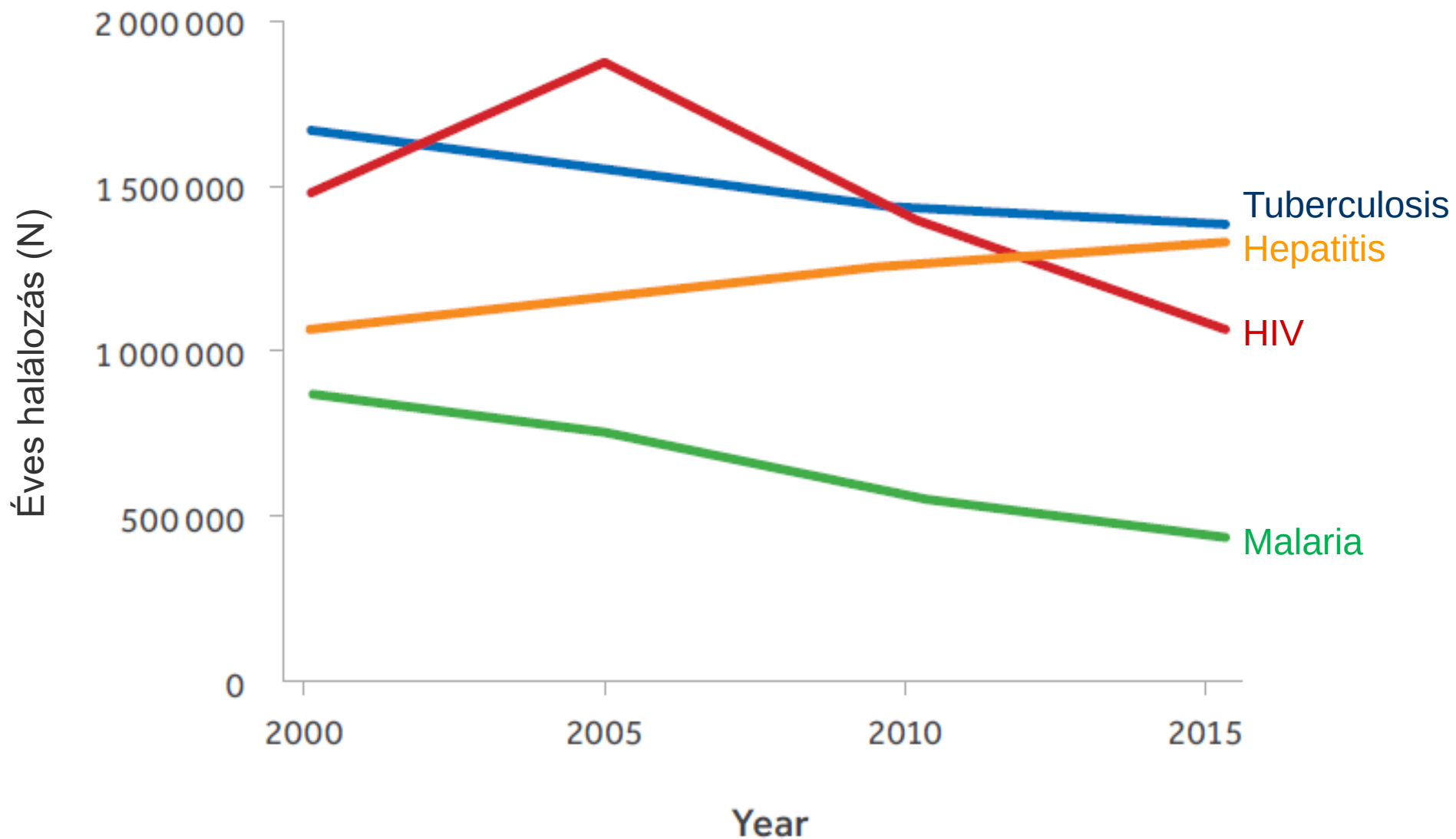
- Increasing prevalence (10%)
- Progression to cirrhosis is documented
- Histology is different
 - Microvesicular steatosis is predominant acinar zone 1 pattern, or azonal
 - Ballooning, Mallory-Denk bodies are rare
 - Portal inflammation more common
 - Fibrosis in acinar zone 1



Hepatotrop vírusok (**)

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV	
Család	Picornia	Hepadna	Flavi, Hepaci	Satellit	Hepe	
Genome	ssRNA	dsDNA	ssRNA	ssRNA	ssRNA	
Virion	27 nm	42 nm	55-65 nm	36 nm	27-34 nm	
Krónikus	-	+	+	+	-/+	

A vírushepatitisekhez kapcsolódó halálozás növekvő tendenciát mutat



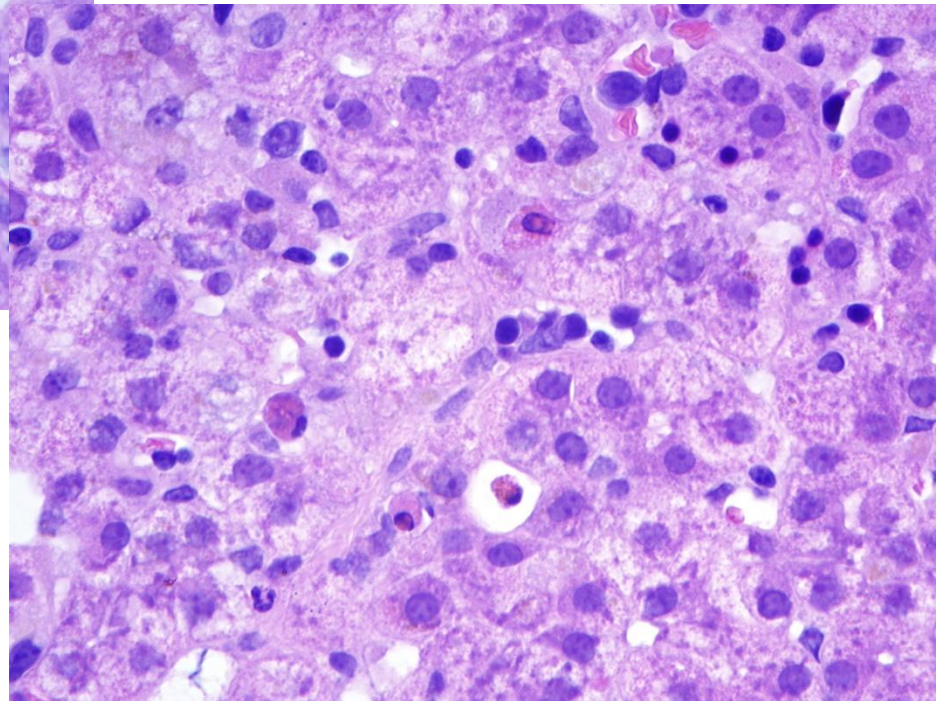
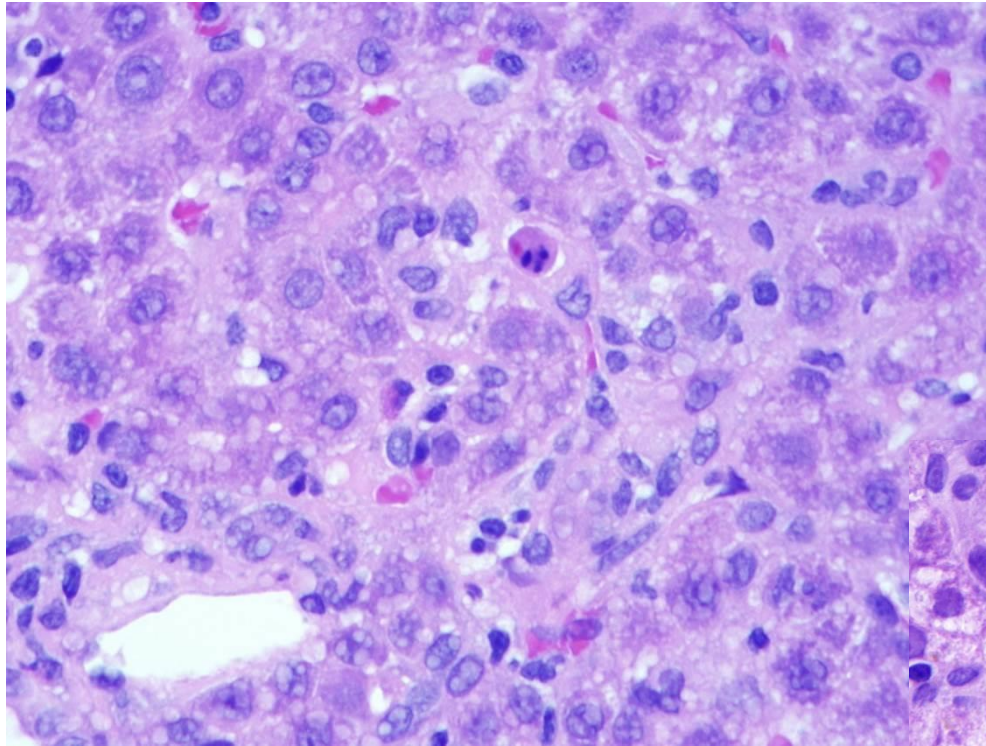
Vírushepatitis

- Globális prevalencia
 - HBV: 257 millió (3,5%)
 - HCV: 71 millió (1%)
- Földrajzi különbségek
 - HBV: <1 – 20%
 - HCV: <1 – 10%
- Krónikus fertőzés
 - HBV: appr. 10%
 - HCV: appr. 70-80 %

Egyéb, hepatitist okozó vírusok

- CMV
- EBV
- HHV-6, -7
- Human parvovírus B19
(kicsiny, ssDNS vírus)
- TTV
(burok nélküli DNS vírus)

Akut vírushepatitis



HBV

- 257 millió krónikus HBV fertőzött
- A világ lakosságának 3,5%-a

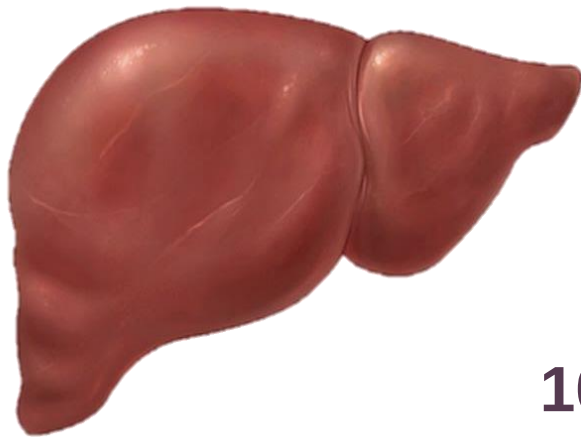
WHO Global Hepatitis Report 2017



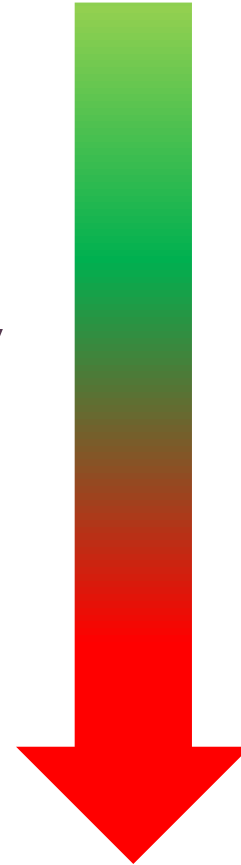
- **257 millió krónikus HBV fertőzött**
- **0,1%-6,2% között**
- Távol-Kelet: 6,2%
- Afrika: 6,1%
- Kelet-Mediterráneum: 3,3%
- Dél-Kelet Ázsia: 2,0%
- Európa: 1,6%
- Amerika: 0,7%

WHO Global Hepatitis Report 2017





10-20 év



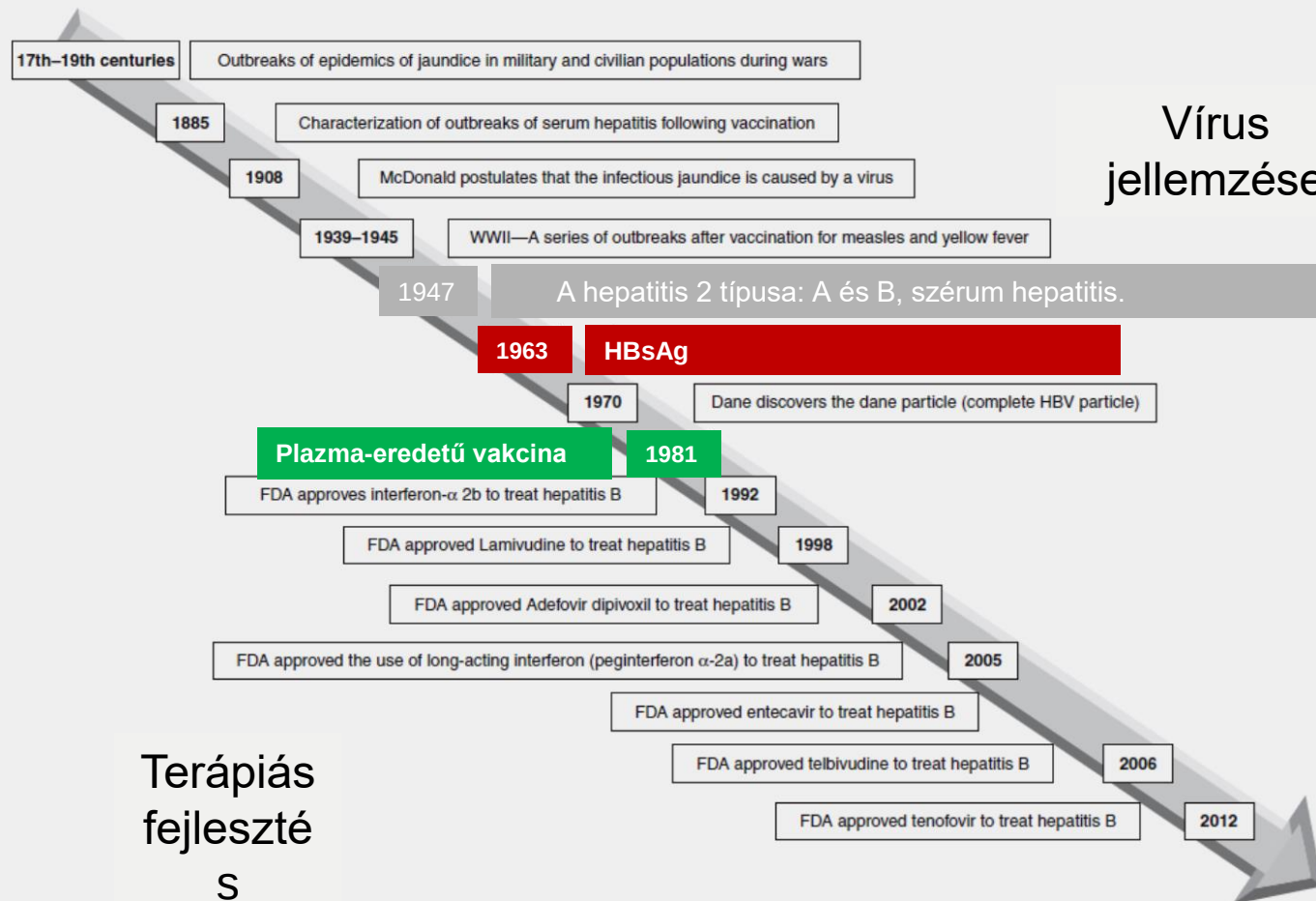
HBV

10%
krónikus
májgyulladás

Májzsugor

Májrák

Milestones in hepatitis B virus (HBV) research and treatment



Védekezés a HBV-fertőzés ellen

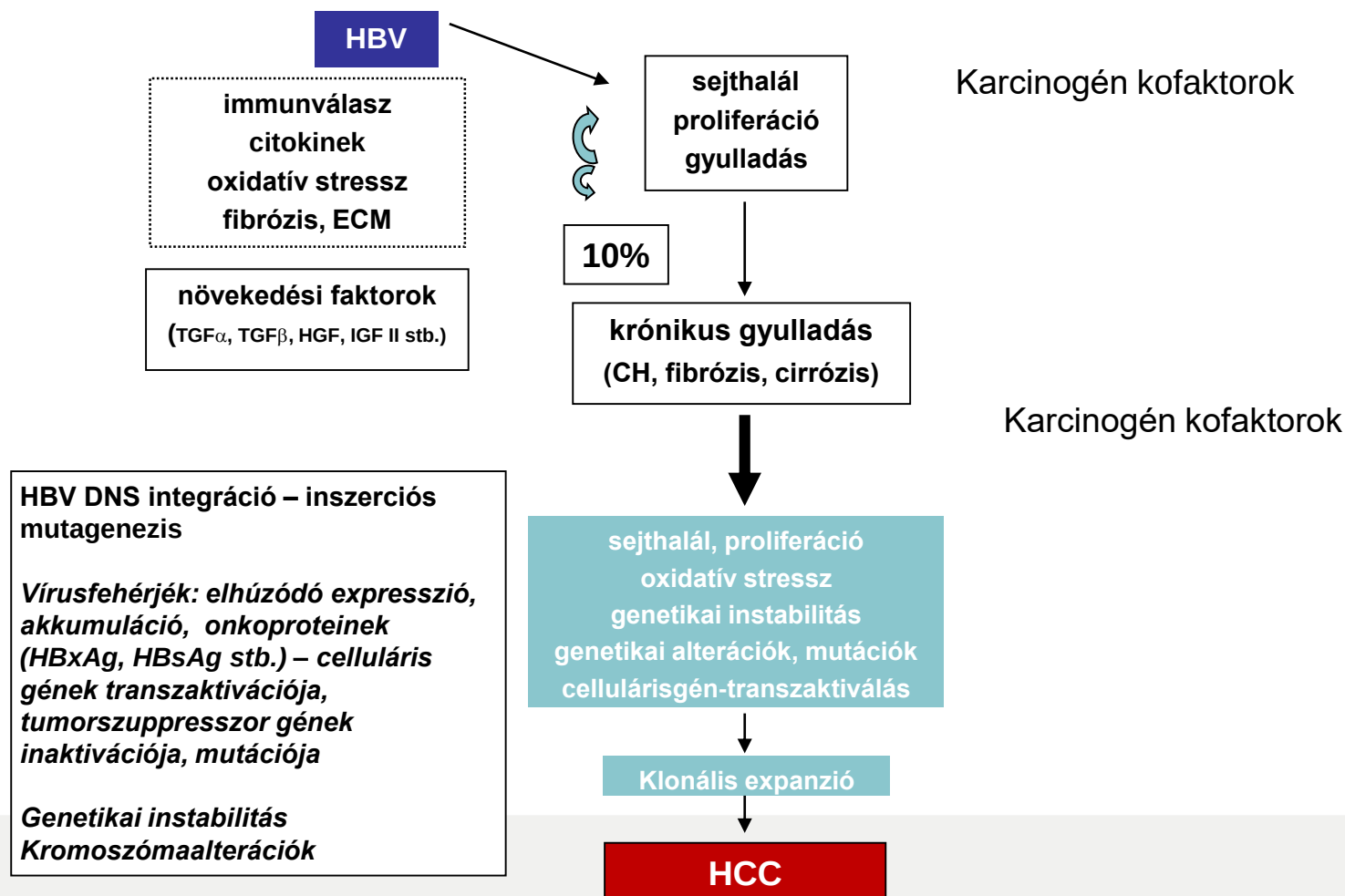


Védekezés a HBV-fertőzés ellen

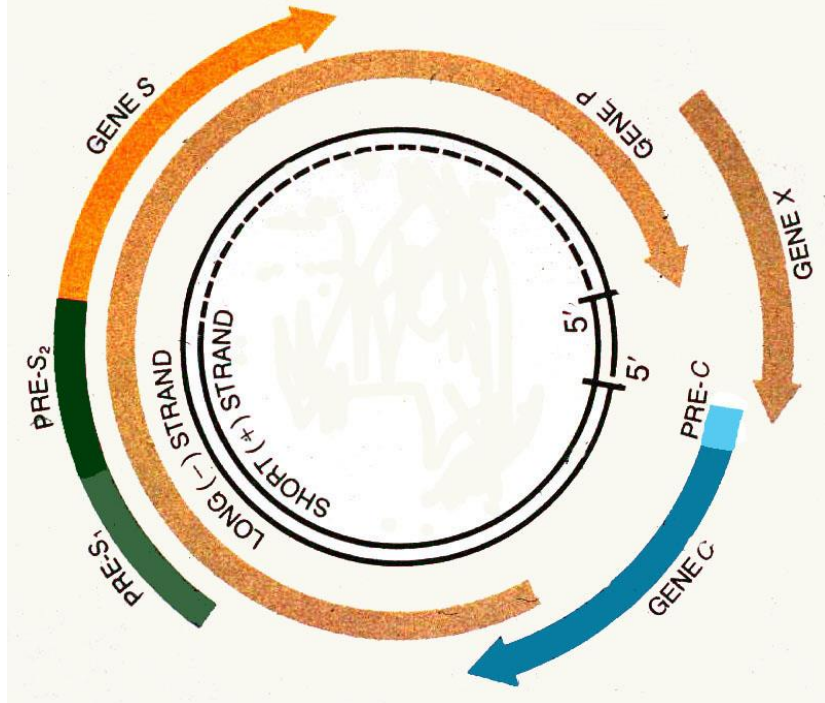
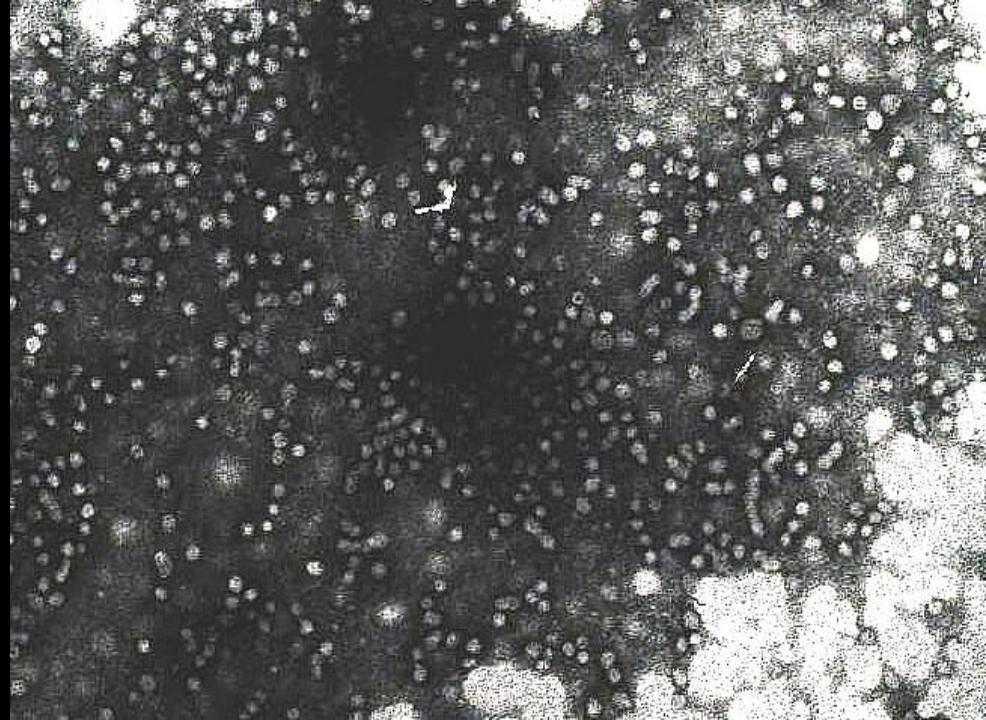
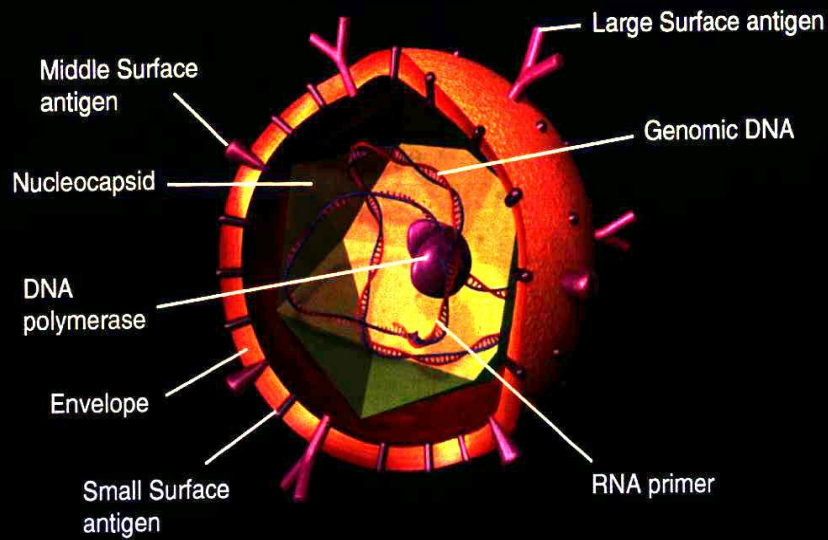


állami

A HBV-indukált humán HCC patomechanizmusa



Hepatitis B Virus



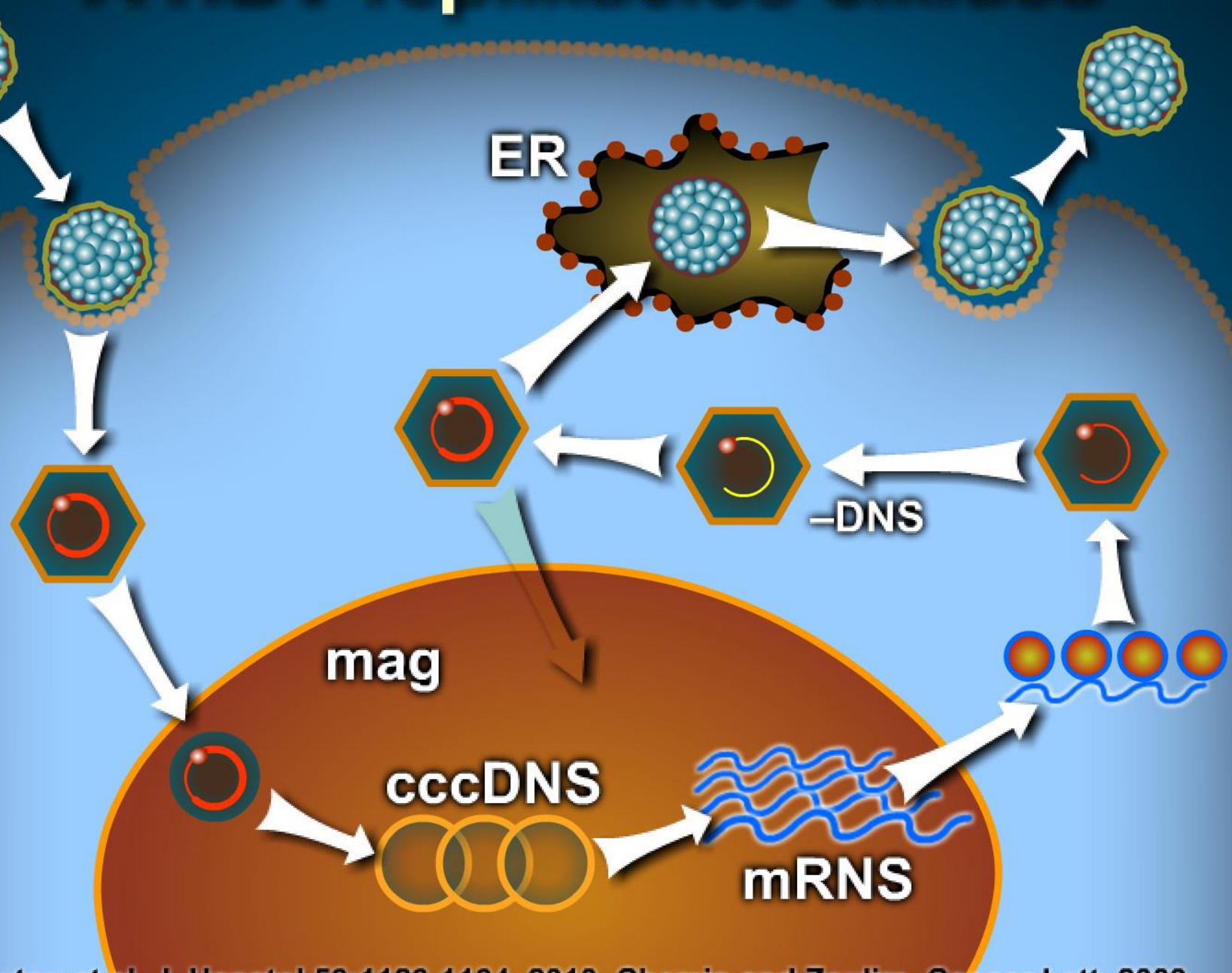
Hepadnaviridae

dsDNA ()**

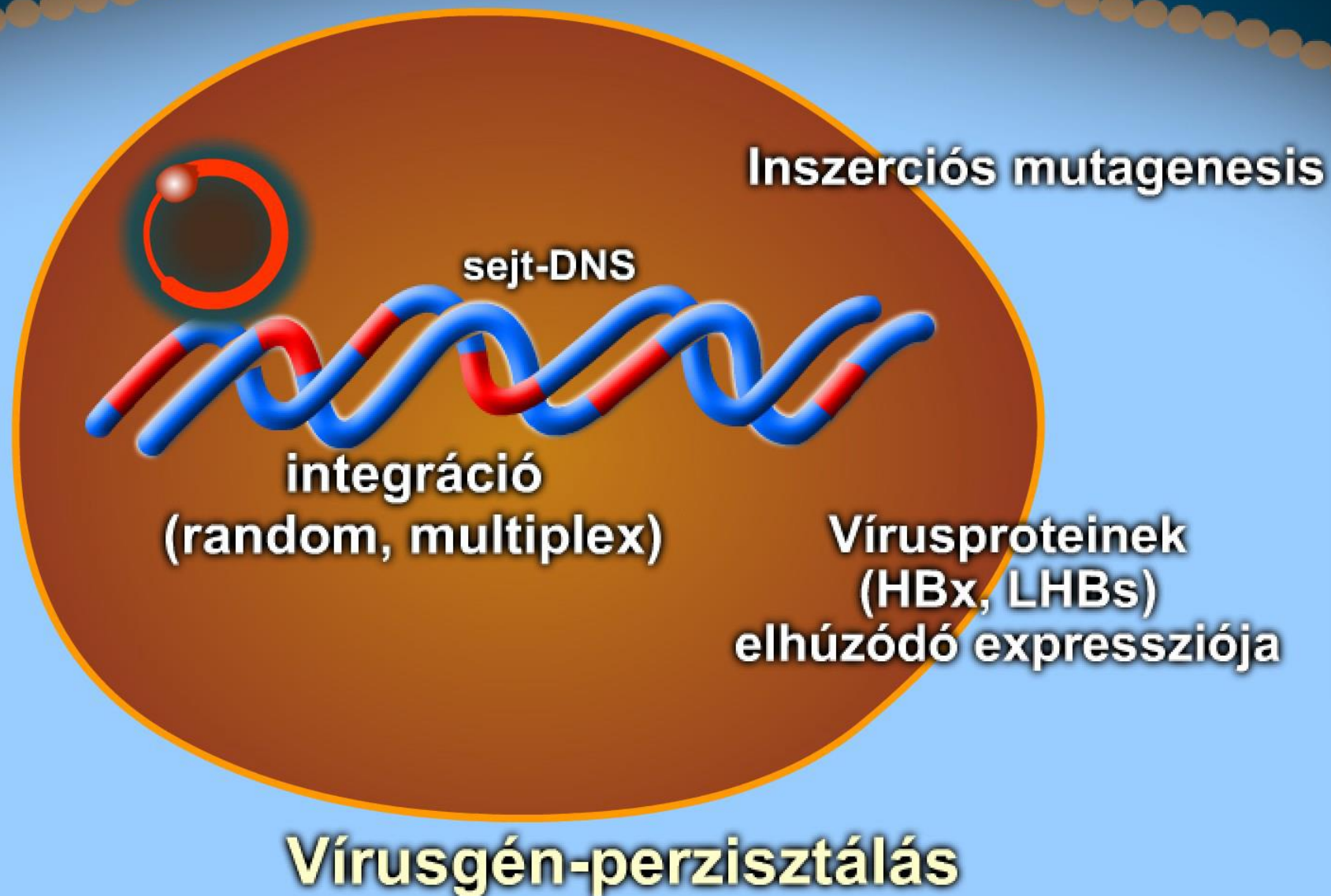
RT

Core, surface Ag

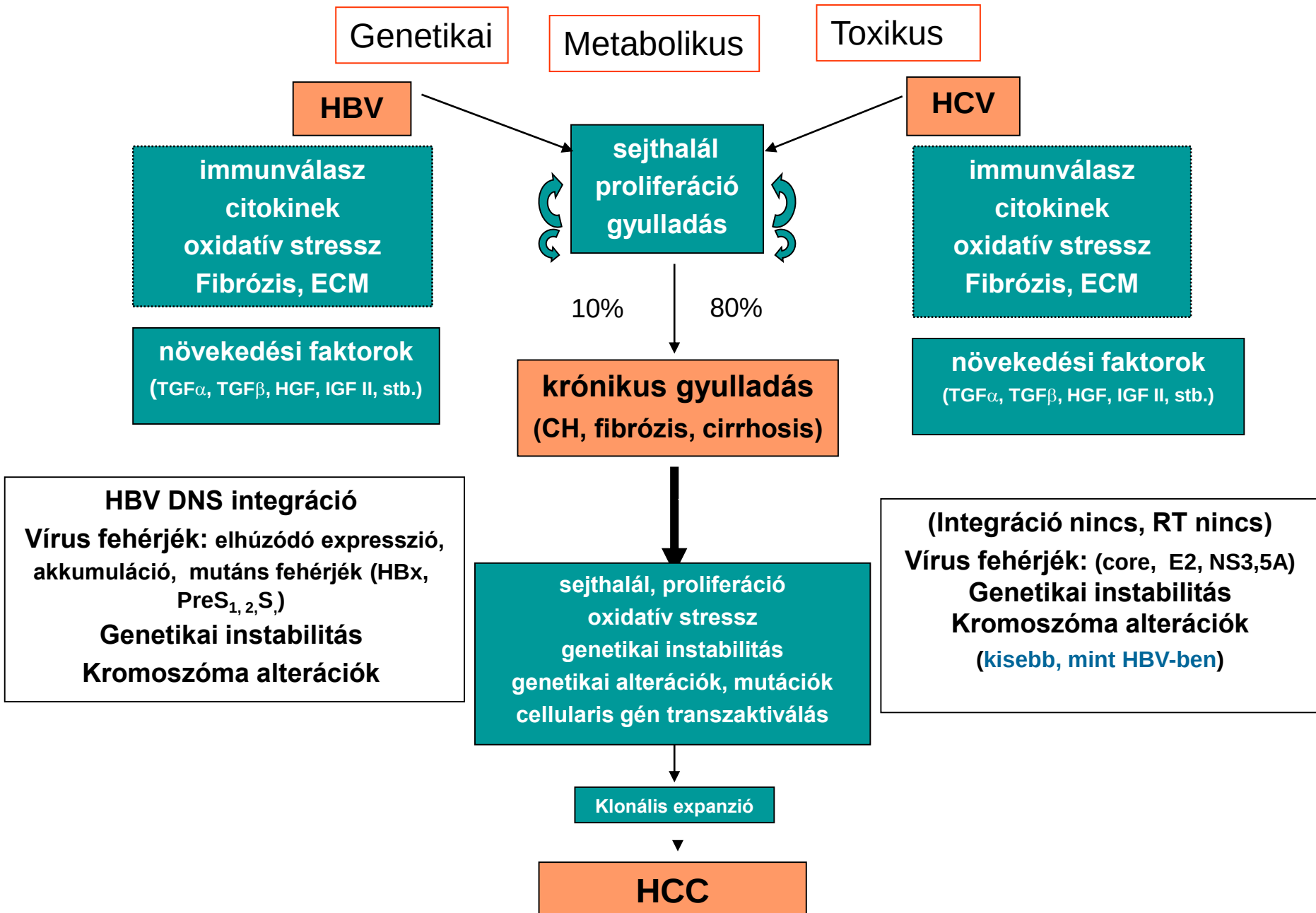
A HBV replikációs ciklusa



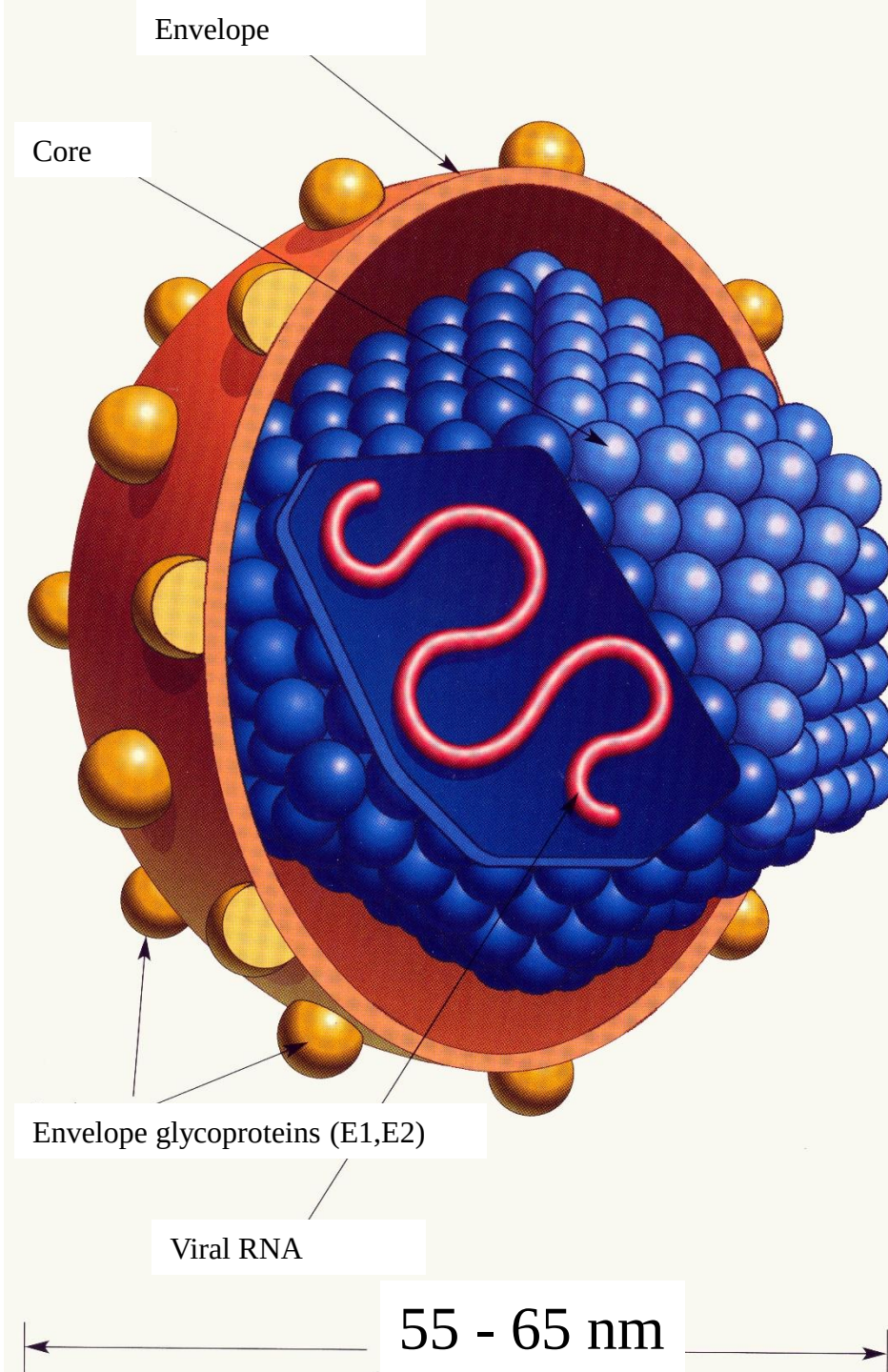
A HBV replikációs ciklusa



A vírus - indukált humán HCC pathomechanizmusa

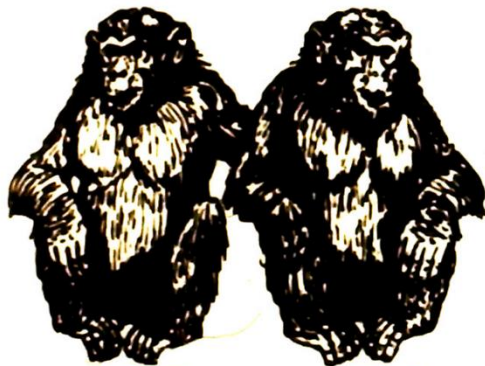


HCV





Chronic
Non-A, Non-B Hepatitis



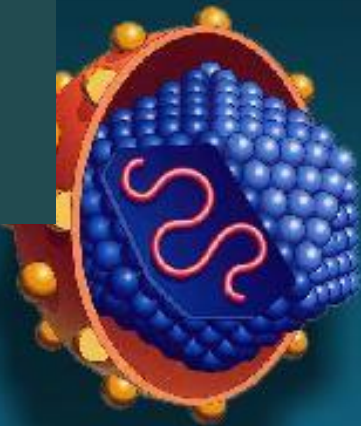
#922

#930



Non-A, Non-B hepatitis

átvitel:
transzfúzióval
fertőzött eszközökkel



„báránybőrbe bújt farkas”

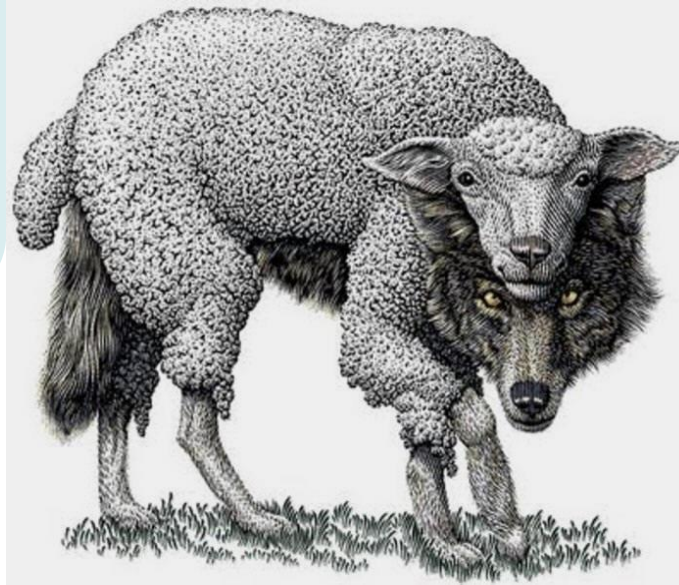
átvitel:
transzfúzióval
fertőzött eszközökkel



„báránybőrbe bújt farkas”

HCV: Báránybőrbe bújt farkas

- Enyhébb és hosszabb ideig tartó lefolyás (15-30 év)
- Átvitel: transzfúzióval, fertőzött eszközökkel
- szexuálisan (ritkán)
- perinatálisan (ritkán)

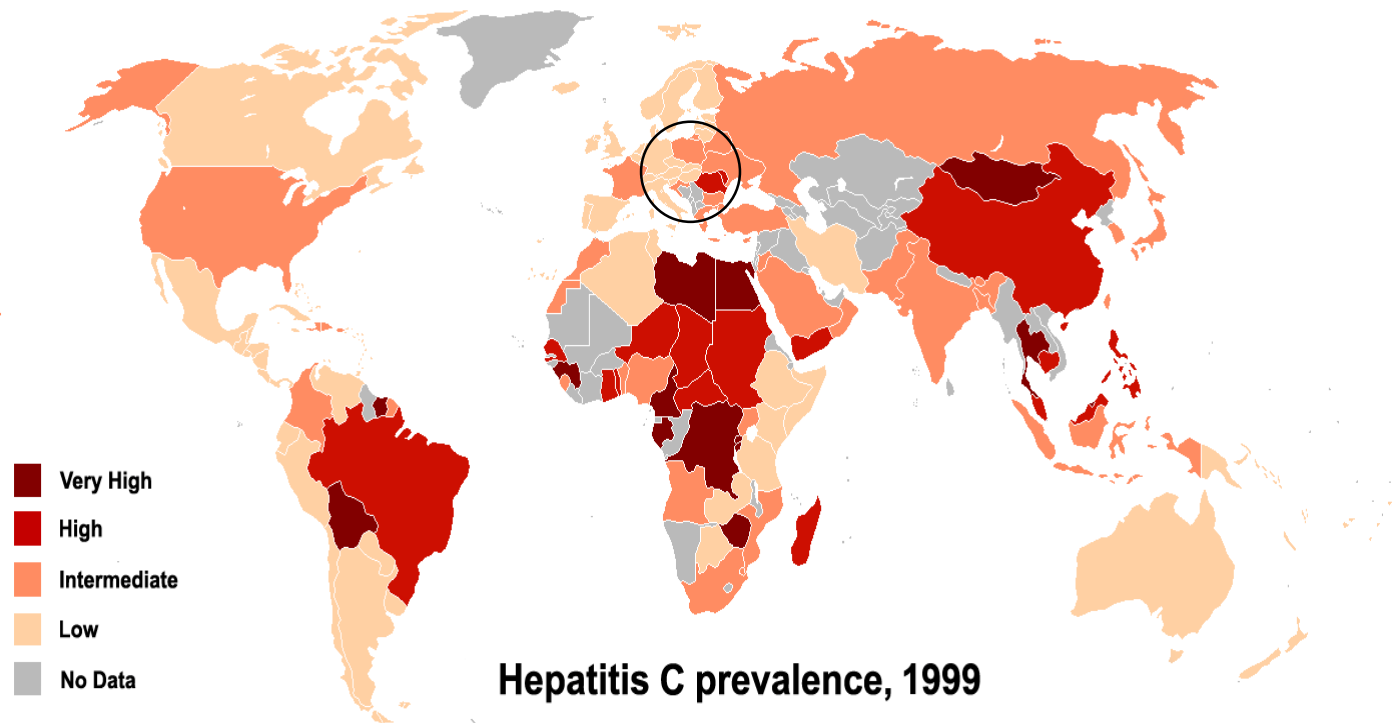


- **71 millió fertőzött**
- **80% krónikus formába való átmenet**
- **Nincs védőoltás**

A HCV-fertőzés előfordulási gyakorisága

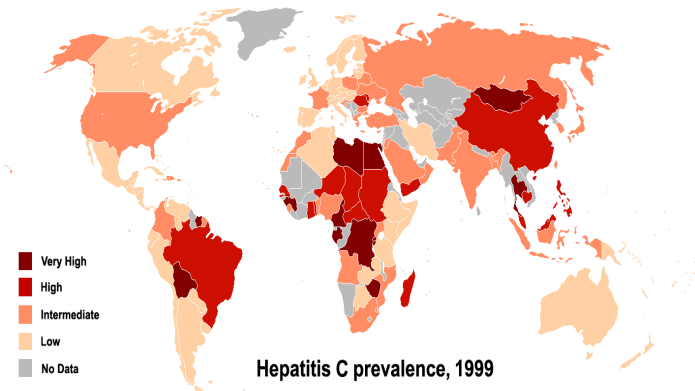
Krónikus fertőzés: **71 millió**, a világ lakosságának **1%-a**

[a fertőzöttség eltérése országonként: **0,1%-23%**, 20% (6-36%) diagnosztizált, 7% kezelt]



A HCV-fertőzés és HCV genotípusok előfordulási gyakorisága világszerte

Krónikus fertőzés: **71** millió, a világ lakosságának **1%-a**



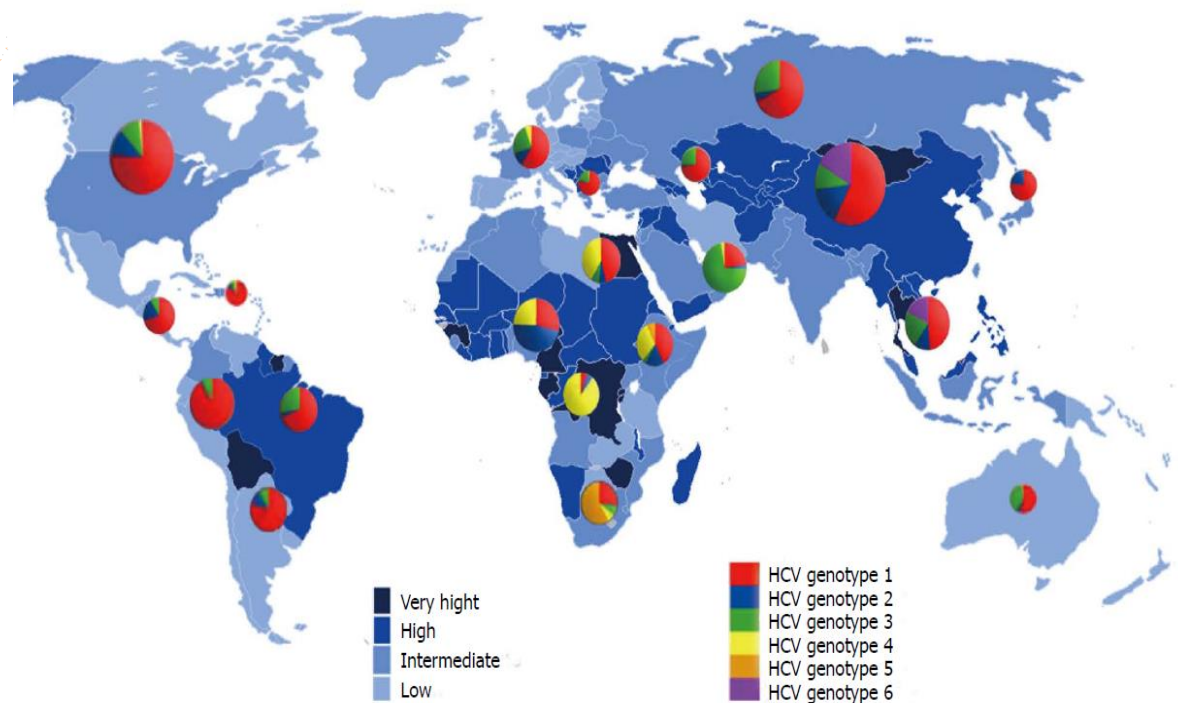
Legmagasabb: Egyiptom
(14,7%)

Közép-Kelet-Európa

- **Alacsony (0,2-1,0%):** Cseh, Albánia, Horvátország, **Magyarország**
- **Közepes (1,4%):** Lengyelország, Bulgária
- **Magas (2,3-3,3%):** Ukrajna, **Románia**

WHO Global Hepatitis Report 2017

Daw et al. WJV 5: 170-182, 2016



Hepatitis C vírusfertőzöttség

A magyarországi hozzávetőleges adatok



Kb. 60 000
(25 000 diagnosztizált)

~ 1500 új fertőzés évente

12 000 kezelt / 9000
gyógyult

~ 600 halálozás évente

A HCV prevalencia és incidencia Magyarországon

HCV prevalencia

A HCV fertőzött betegek előfordulási gyakorisága a teljes népességben (*nincs pontos adat*)

vértranszfúzión átesettek 1993 előtt

egészségügyi dolgozók 2,0%

véradók szűréséből : 0,6%

speciális betegcsoportoknál

fogvatartottak: 4,0%

i.v. droghasználók: 30-40%

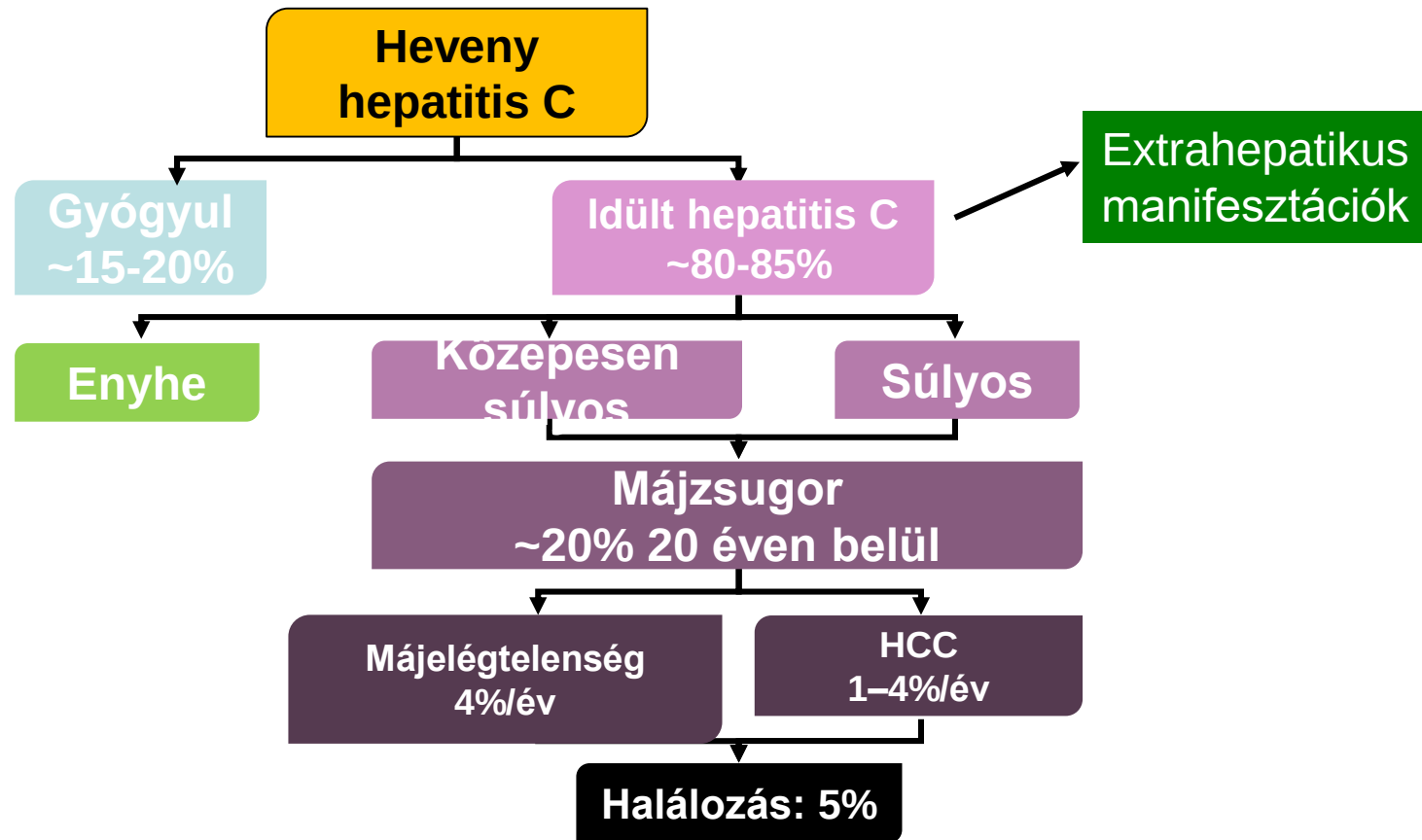
HCV incidencia

Az évente előforduló újonnan felismert betegek száma:

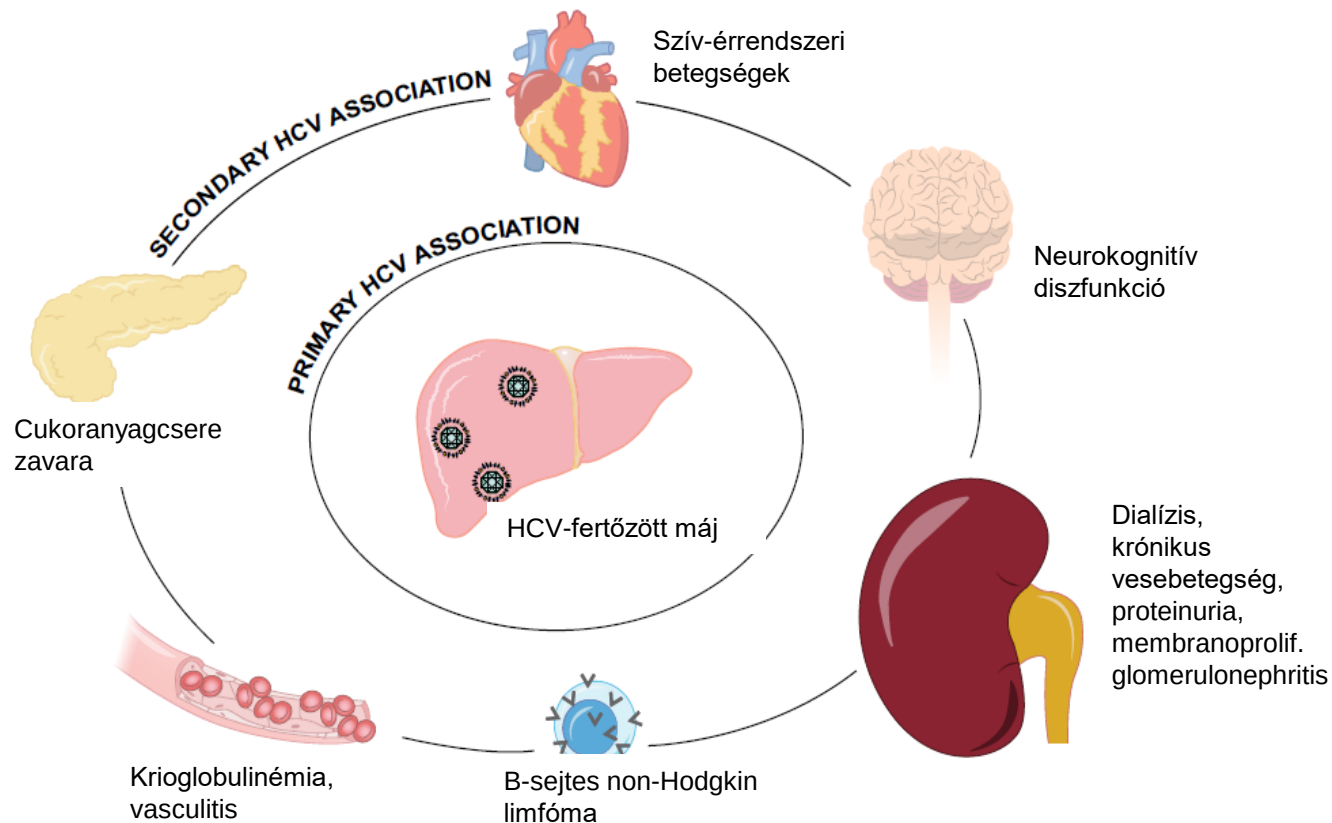
5-700 újonnan felfedezett beteg /év

HCV-fertőzés:

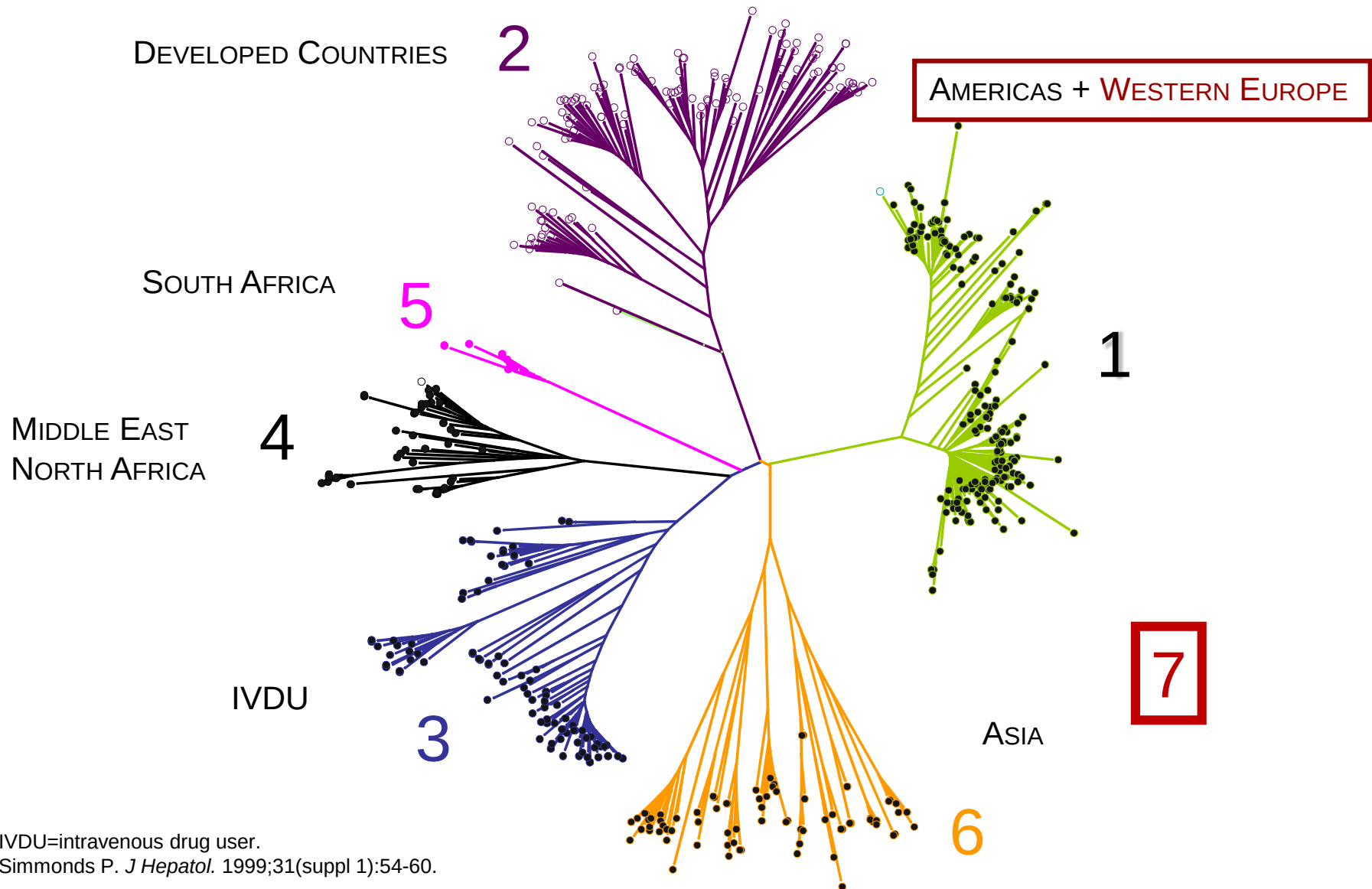
A progresszió természetes lefolyása az életveszélyes szövődményekig



A krónikus hepatitis C májon kívüli manifesztációi



HCV Genotypes



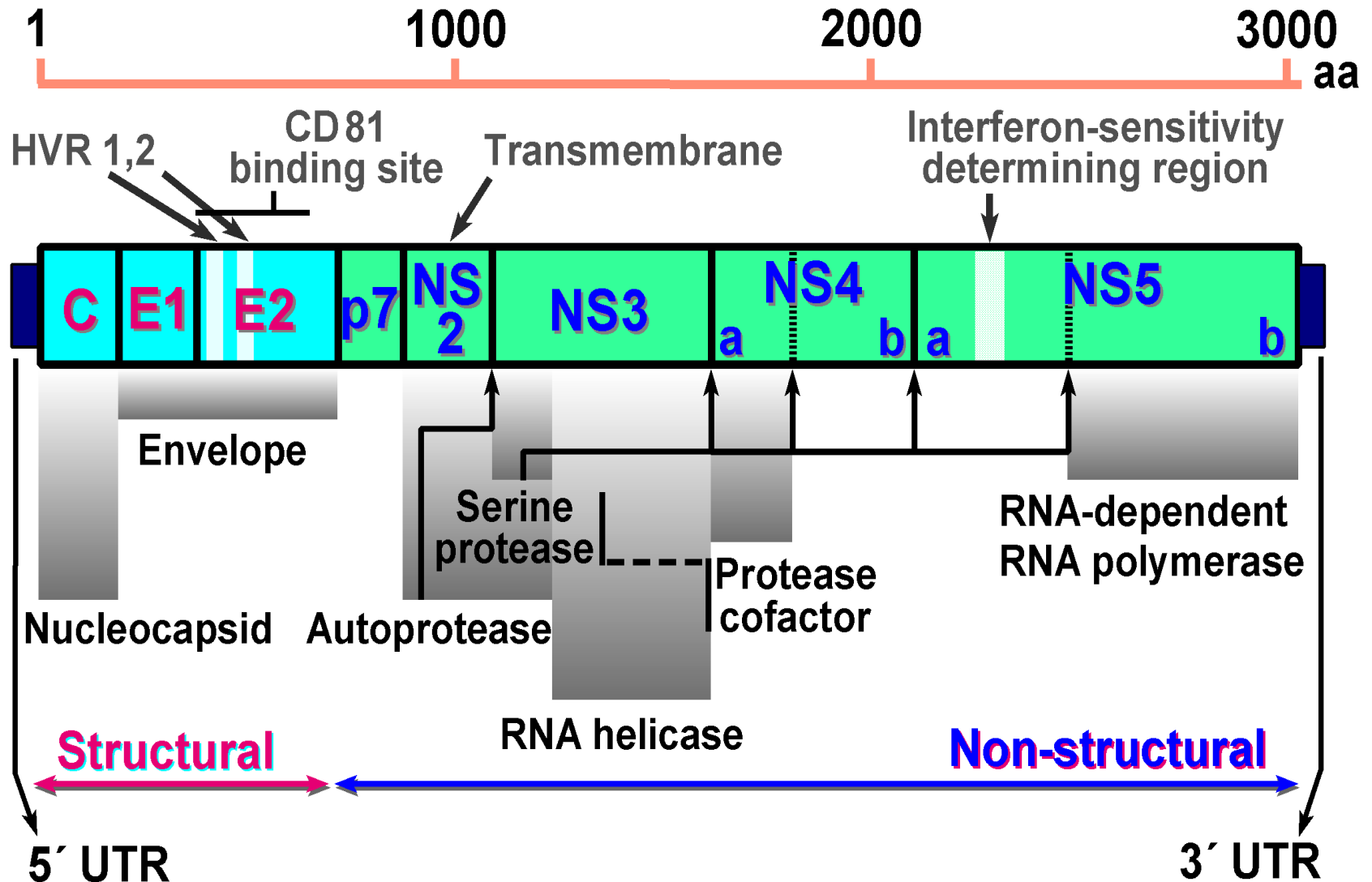
IVDU=intravenous drug user.
Simmonds P. *J Hepatol.* 1999;31(suppl 1):54-60.

A HCV genotípusok globális eloszlása

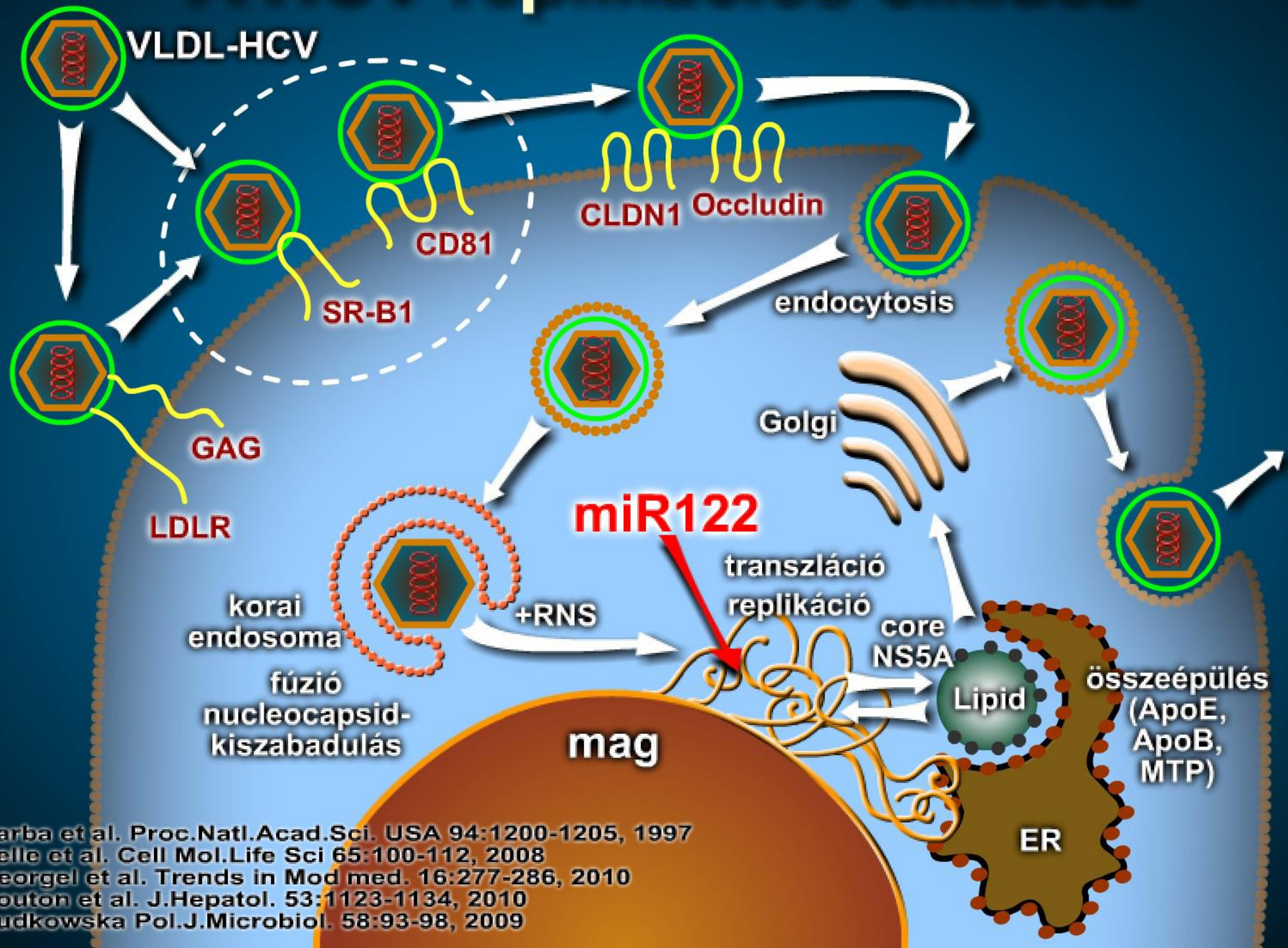
Genotípus	Globális eloszlás	Részletek
1, 2, 3	Világszerte	- Világszerte az 1-es genotípus a leggyakoribb: – az USA-ban a HCV fertőzések >70%-át okozza; Magyarországon kb. 95%-át - Európában az 1-es, 2-es, és 3-as genotípusok a leggyakoribbak. - Az USA-ban a 2-es és a 3-as genotípusok a fertőzések 21%-át okozzák.
4	Legfőképpen Egyiptomban, a Közel-Keleten, és Közép-Afrikában	Mivel Egyiptomban magas az előfordulási aránya miatt a 4-es genotípus a világ HCV-fertőzött népességének 20%-ában található meg.
5	Dél-Afrika, továbbá Franciaország, Belgium, és Spanyolország meghatározott régiói	
6	Ázsia	

O'Leary JG, Davis GL. Hepatitis C. *In*: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, szerk. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 9. kiadás, Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc.; 2010: 1313-35. oldal

Structure of HCV genome

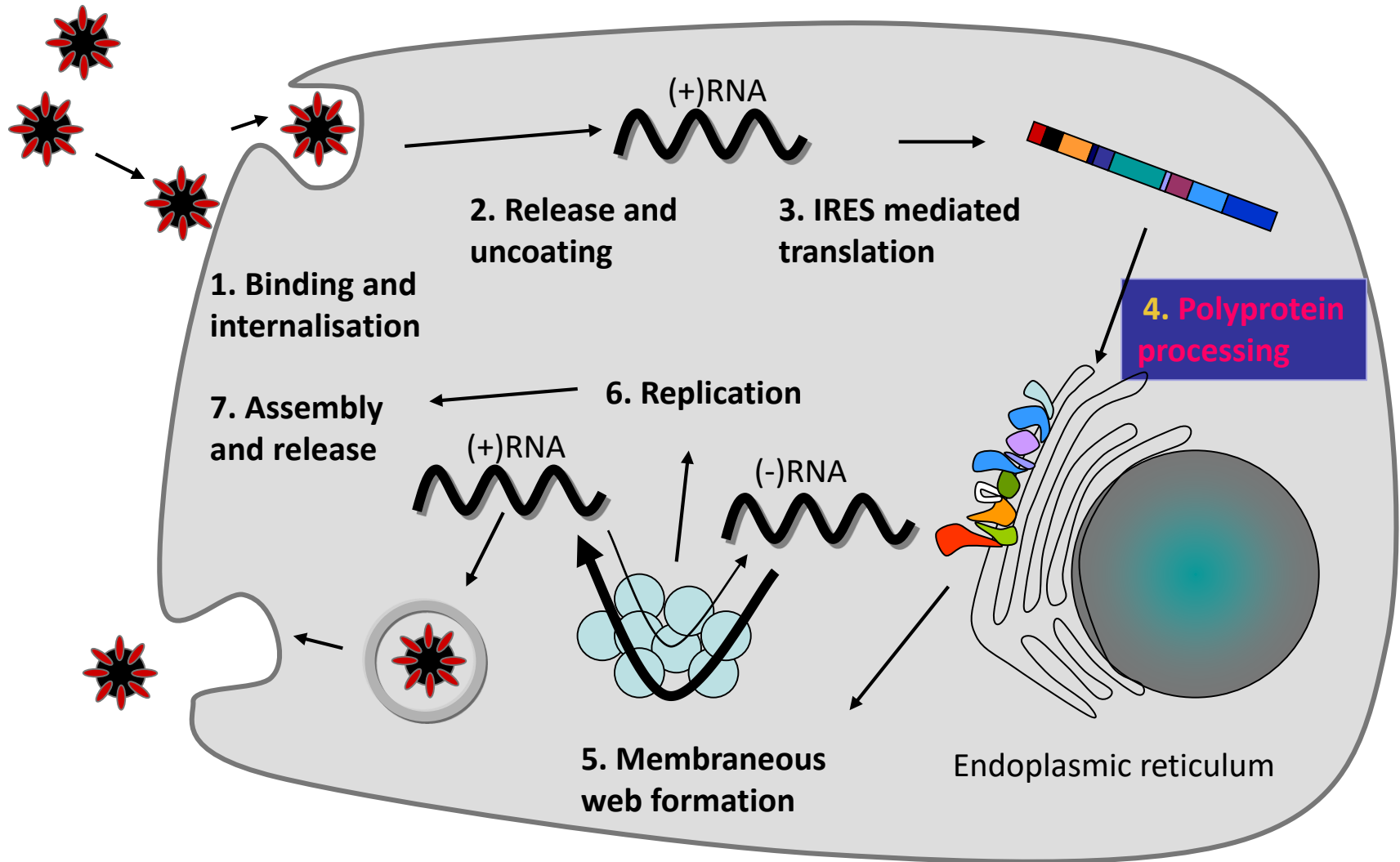


A HCV replikációs ciklusa

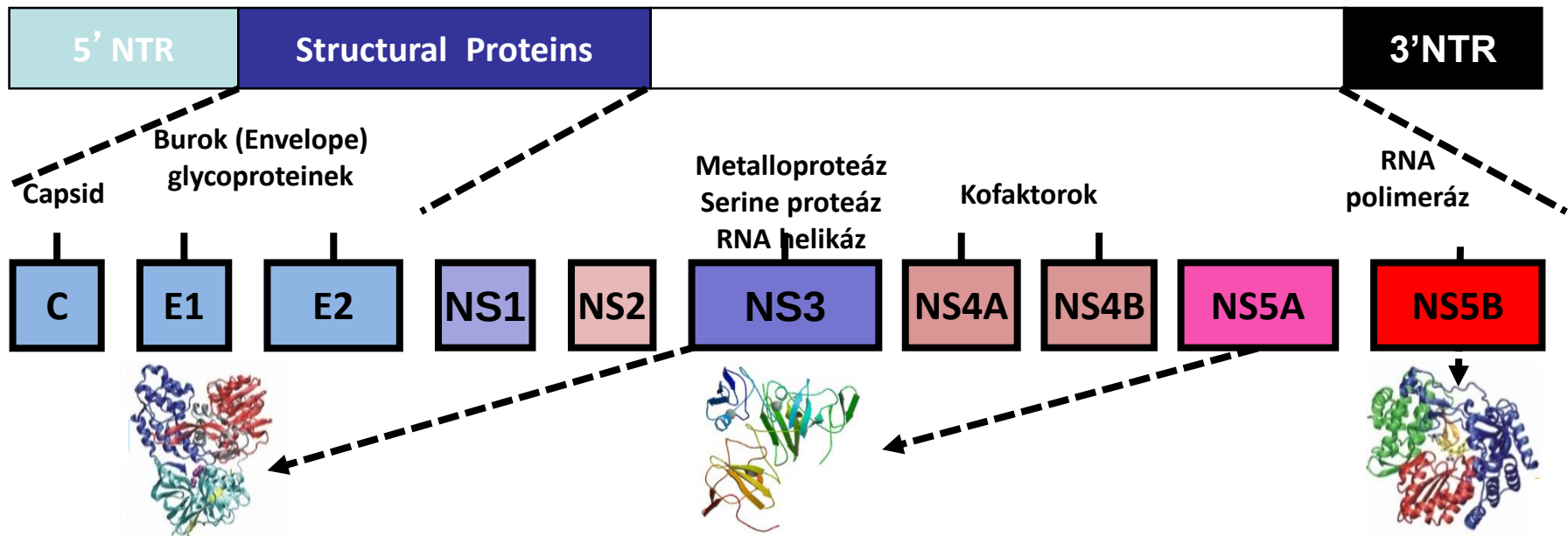


Barba et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 94:1200-1205, 1997
 Helle et al. Cell Mol.Life Sci 65:100-112, 2008
 Georgel et al. Trends in Mod med. 16:277-286, 2010
 Routon et al. J.Hepatol. 53:1123-1134, 2010
 Budkowska Pol.J.Microbiol. 58:93-98, 2009

Life Cycle of HCV and Potential Direct Acting Antiviral (DAA) Targets

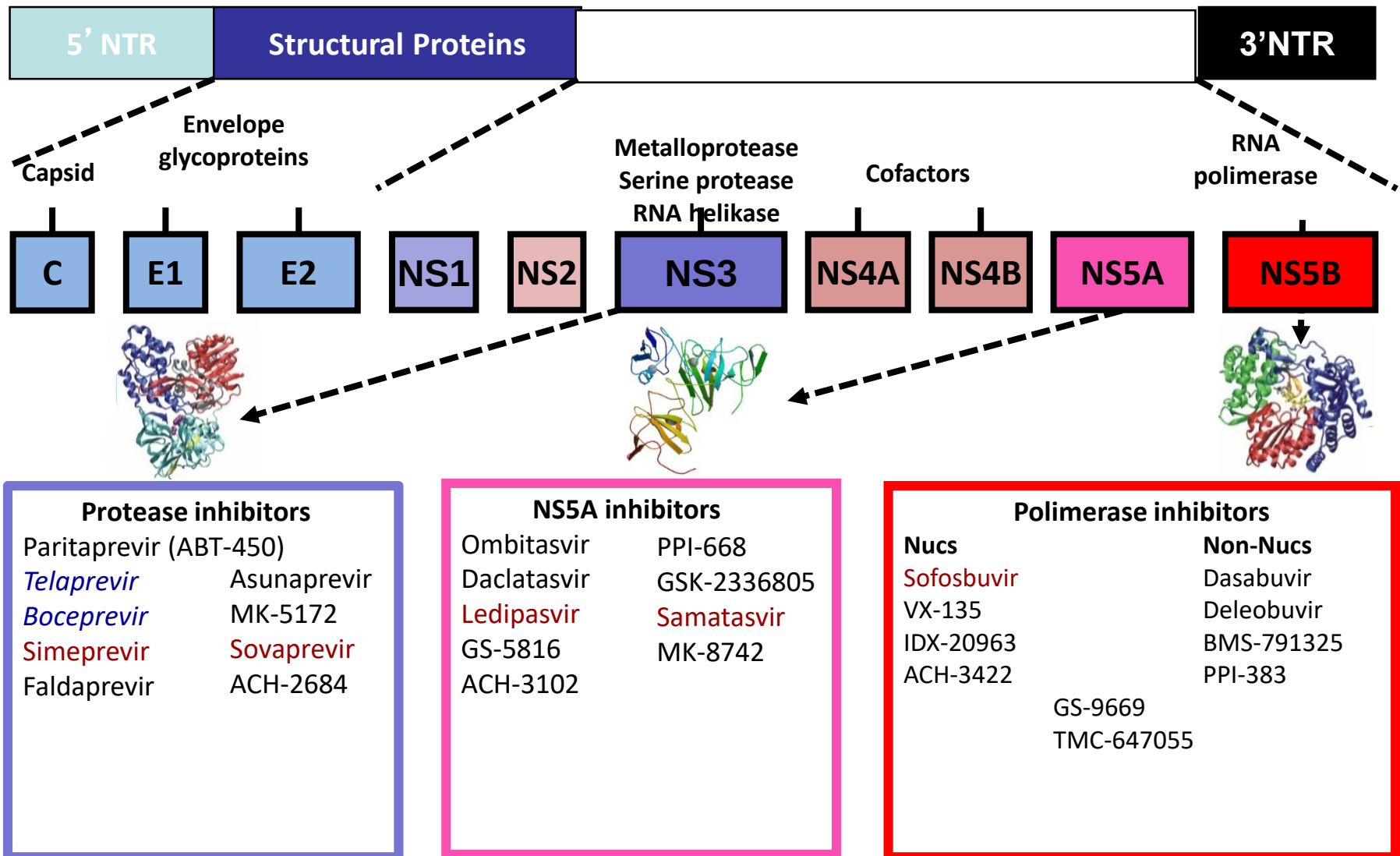


Direct-acting antivirals, DAAs



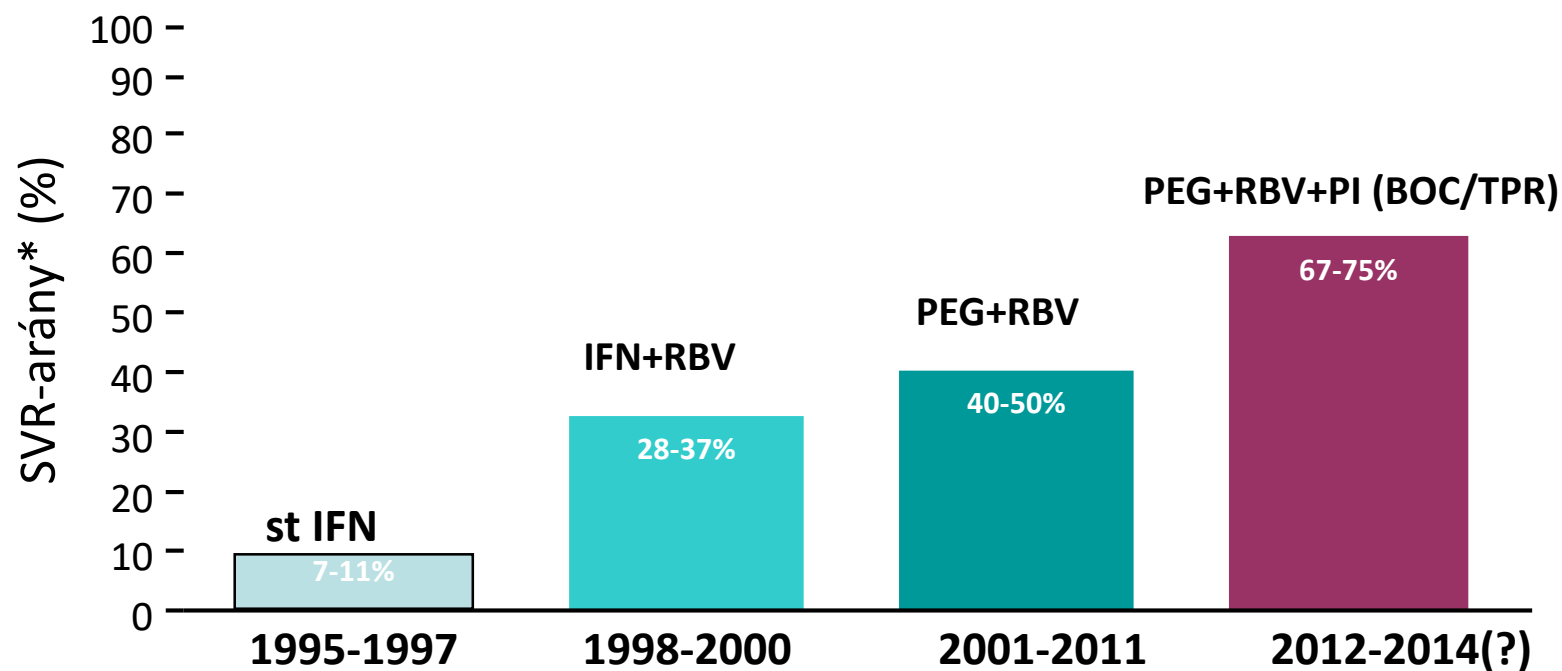
• Adapted from Schinazi R, et al. *Liver Int* 2014; **34** (Suppl 1):69–78.

Direct-acting antivirals, DAAs



Adapted from Schinazi R, et al. *Liver Int* 2014; **34** (Suppl 1):69–78.

Steps in treatment of chronic hepatitis C Naiv patients



*G1 HCV fertőzött, terápiánaiv betegek

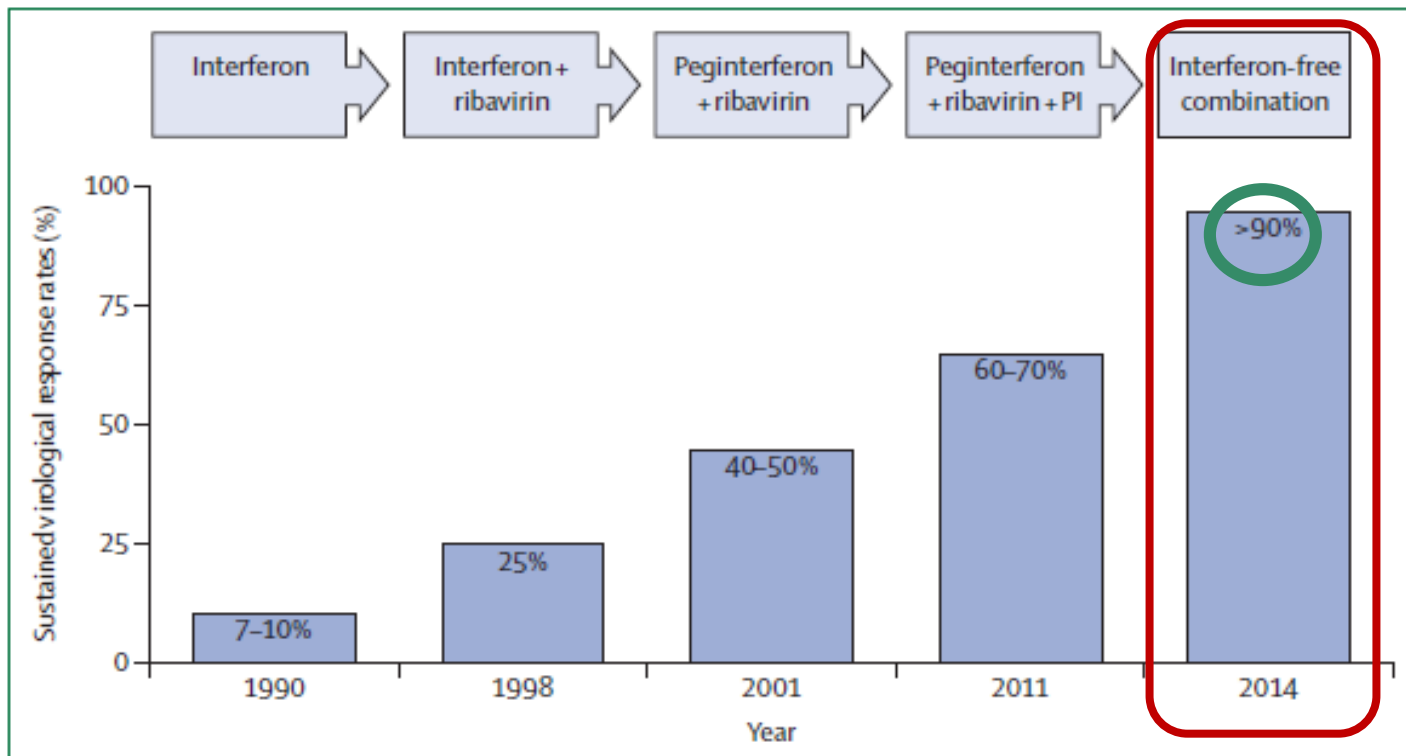


Figure 1: Changes in standard of care for HCV, and improvements in numbers of sustained virological responses
Data from references 9–12. PI=protease inhibitor.

Hepatitis E virus infection: Multiple faces of an underestimated problem

Sven Pischke, Heiner Wedemeyer*

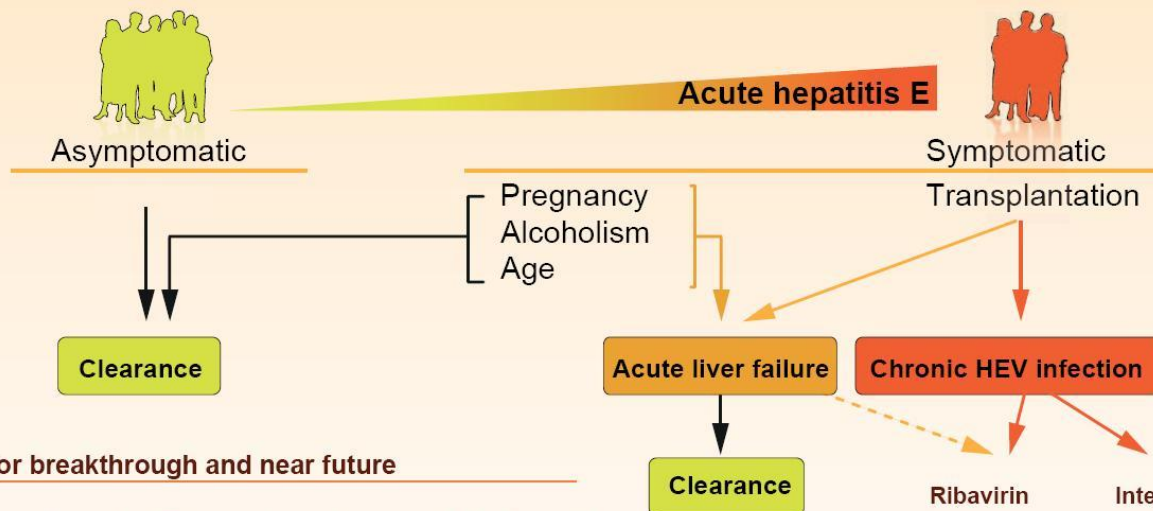
Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

*Corresponding author. Address: Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

Key facts

- HEV is a relevant clinical problem also in industrialized countries

Clinical course of exposed individuals



Major breakthrough and near future

A major breakthrough in HEV research was the successful development of an HEV vaccine (HEV-239) which has been licensed in China in early 2012. This vaccine showed a vaccine efficacy of 94-100% in preventing acute symptomatic cases of hepatitis E [5]. However, it still needs to be determined if HEV-239 is also effective in patients with chronic liver disease or subjects receiving immunosuppressive medications

Transmission



Diagnosis

HEV is frequently diagnosed by the detection of HEV antibodies followed by testing for HEV RNA in blood or stool. However, serological tests show a wide variability in sensitivity and specificity and HEV antibodies may be negative in immunocompromised individuals. Thus, direct testing for HEV RNA is advised in all patients [1]

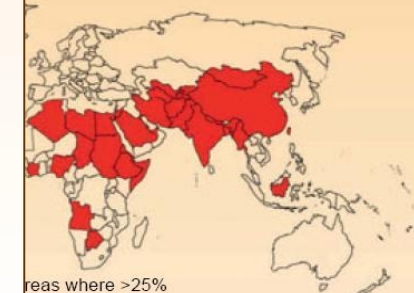
Therapy

Ribavirin **Interferon**

Reduction of immunosuppression
Kamar *et al.*, Gastroenterology 2011

Ribavirin-therapy:
Kamar *et al.*, Gastroenterology 2012
Mallet *et al.*, Ann Intern Med 2010

Interferon-therapy:
Haagsma *et al.*, Liver Transpl 2010
Kamar *et al.*, Clin Infect Dis 2010



Received 31 October 2012; received in revised form 05 December 2012; accepted 10 December 2012

HEV

- A következő (HEV-re vonatkozó) ábrák csak az érdeklődőknek, nem vizsgaanyag

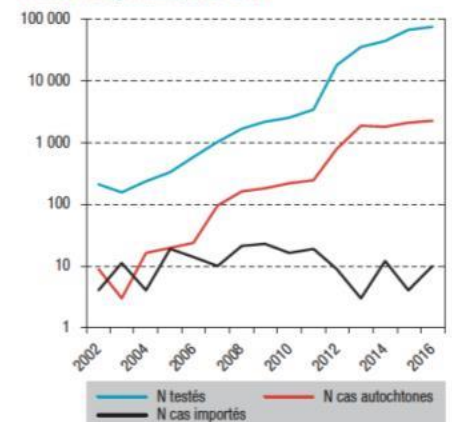
Hepatitis E :

Jean-Marie Péron
Service d'hépatologie
Hôpital Rangueil
TOULOUSE



Figure 1

Évolution du nombre de personnes testées
et du nombre de cas d'hépatite E diagnostiqués par an,
France métropolitaine, 2002-2016



Source : Centre national de référence des virus des hépatites
à transmission entérique (CNR).

Hepatitis E in 2020

- Incidence is high and rising
- Subtype counting
- Risk of transmission by transfusion
- Neurological disorders are frequent
- Treatment of acute hepatitis E with ribavirin in immunocompetent patients
- Second line □ treatment of chronically infected patients

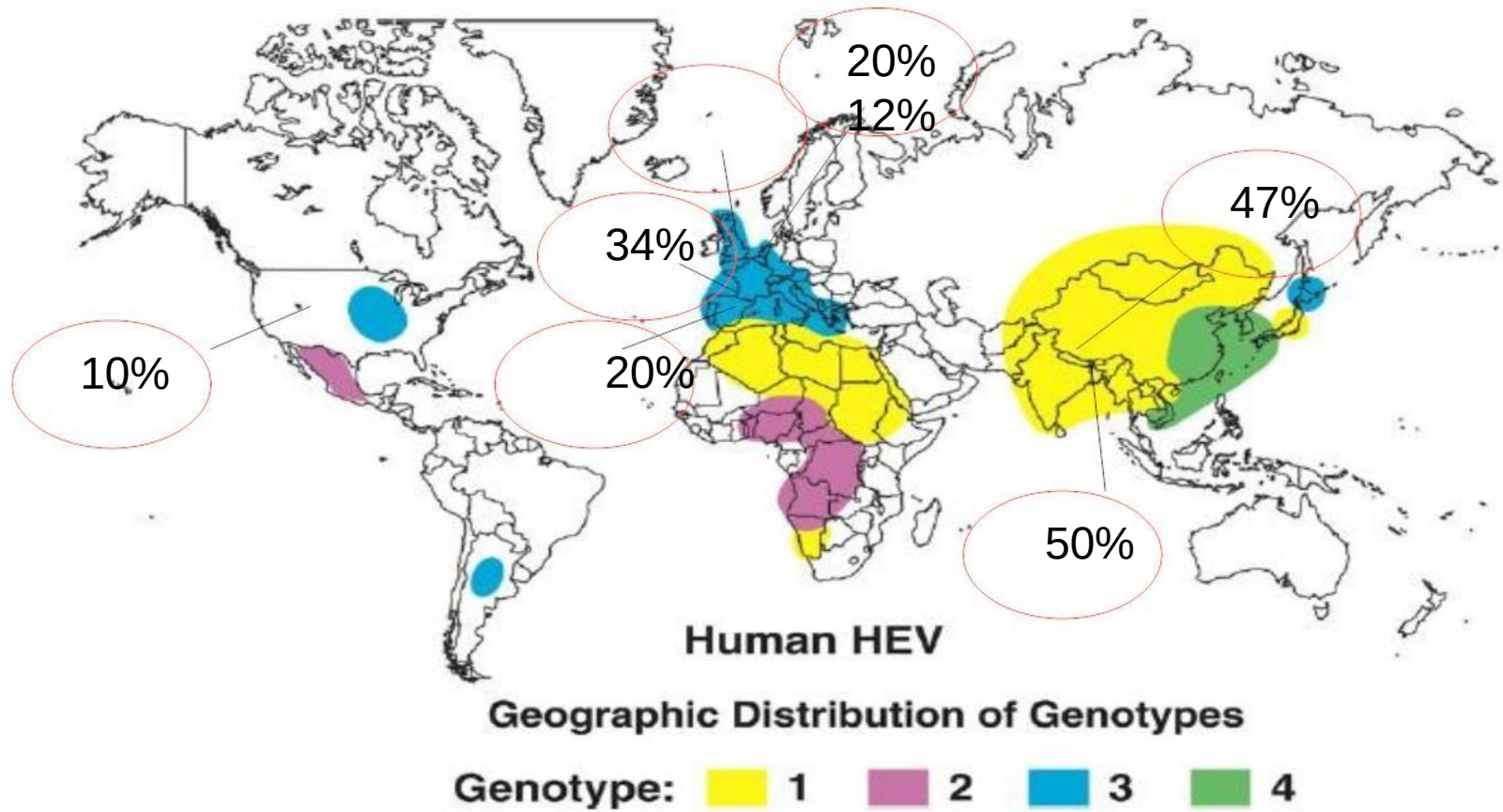
Epidemiology

- 1st cause of acute hepatitis
 - Worldwide, in Europe, in France
- 20 million cases /year
 - 70 000 death/year
 - > 3 million symptomatic patients
- In Europe: 2 million cases/year

Comparison of HEV genotypes

Characteristics	HEV 1 and 2	HEV3 and 4
Source of infection	Obligate human pathogen	Zoonotic Blood supply
Route of infection	Faecal-oral via infected water	Consumption of infected pork Blood supply
Outbreaks	Yes	No
Clinical attack rate	1:5	< 1:10
Demographics	Mainly affecting young adults	Mainly affecting older men Male:female ratio 3:1
Chronic infection	No	Yes in immunosuppressed individuals
Occurrence of second HEV infection	Yes	Yes
Neurological sequelae	Yes	Yes

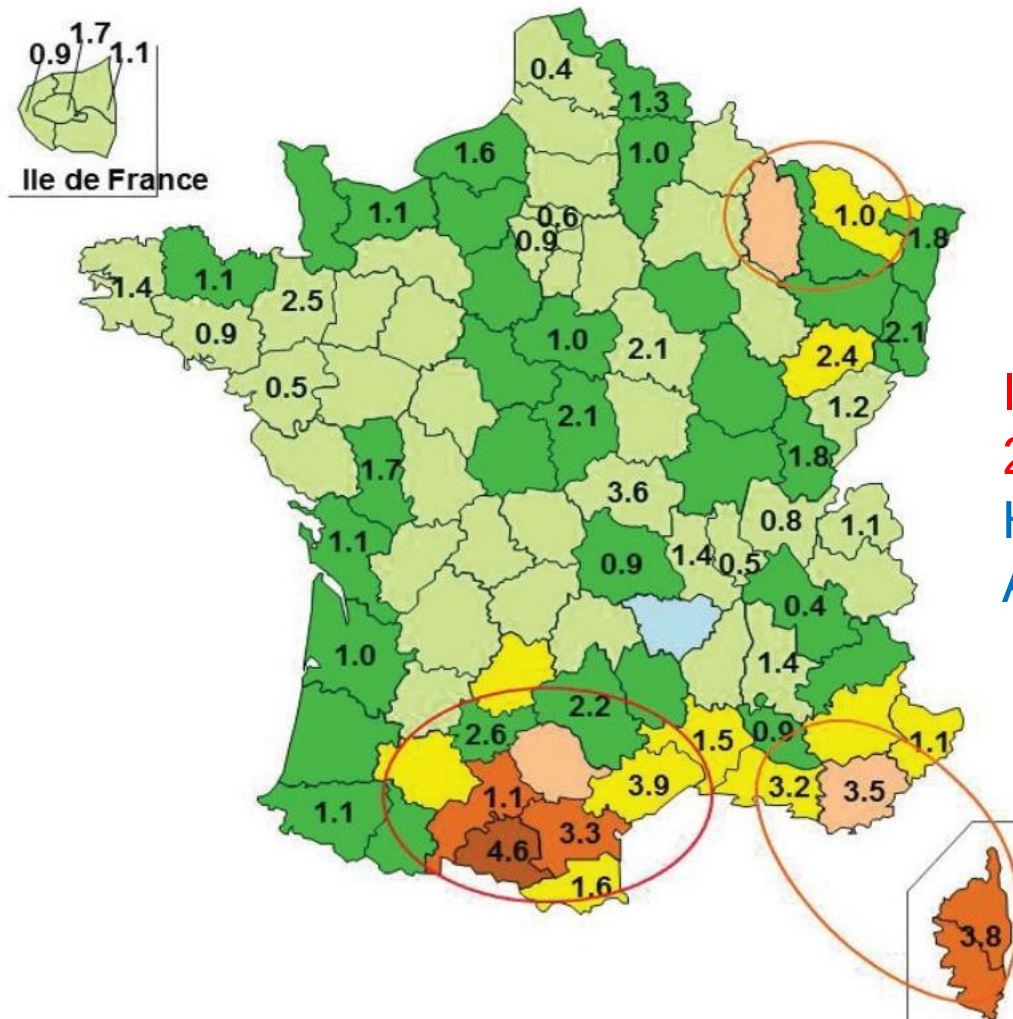
Seroprevalence



Stramer SL Transfusion 2015

Izopet J Clin Virol 2015

Dalton H Curr Infect Dis Rep 2014



IgG seroprevalence :
 22,4 % in France
 Haute Loire : 8%
 Ariège : 86,4%

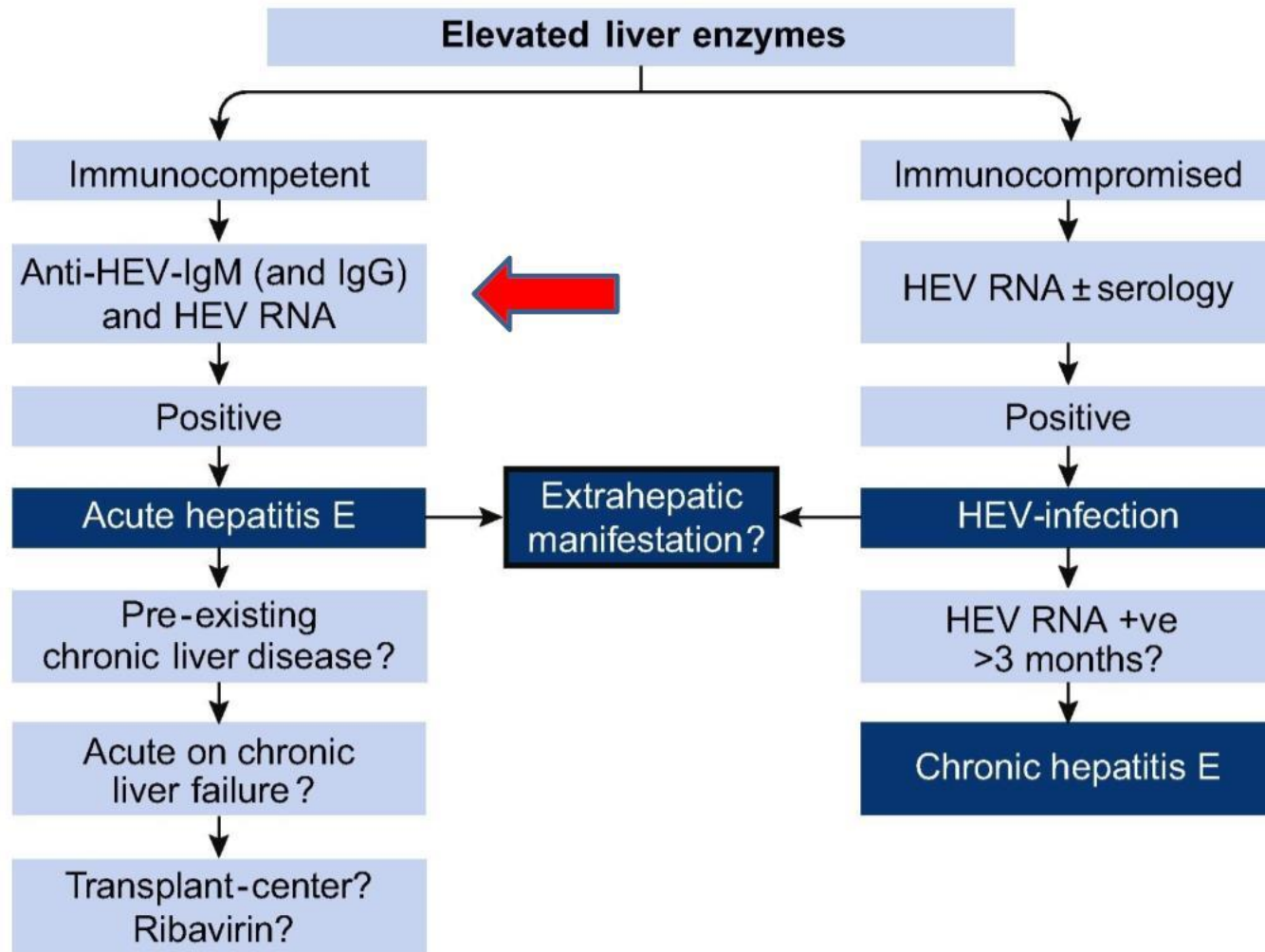
IgG and IgM seroprevalence in french blood donor

Blue < 10%, green 20-30%, yellow 30-40%, pink 40-50 %
 Orange 60-70%, brown > 70%

When should you look for
HEV?
EASL guidelines

- Acute viral hepatitis (A1)
- Suspected drug induced liver injury (A1)
- Decompensated cirrhosis
 - Guillain-Barré syndrome, neuralgic amyotrophy(B1),
 - Acute neurological symptoms associated with elevated transaminases
- Elevated transaminases following transfusion (A1)

HEV diagnosis EASL guidelines



Conclusion 1

- HEV infection diagnosis is rising
- Subtype 3f may be more severe
- Neurological symptoms are frequent (Neuralgic amyotrophy +++)



HEV: HISTORY

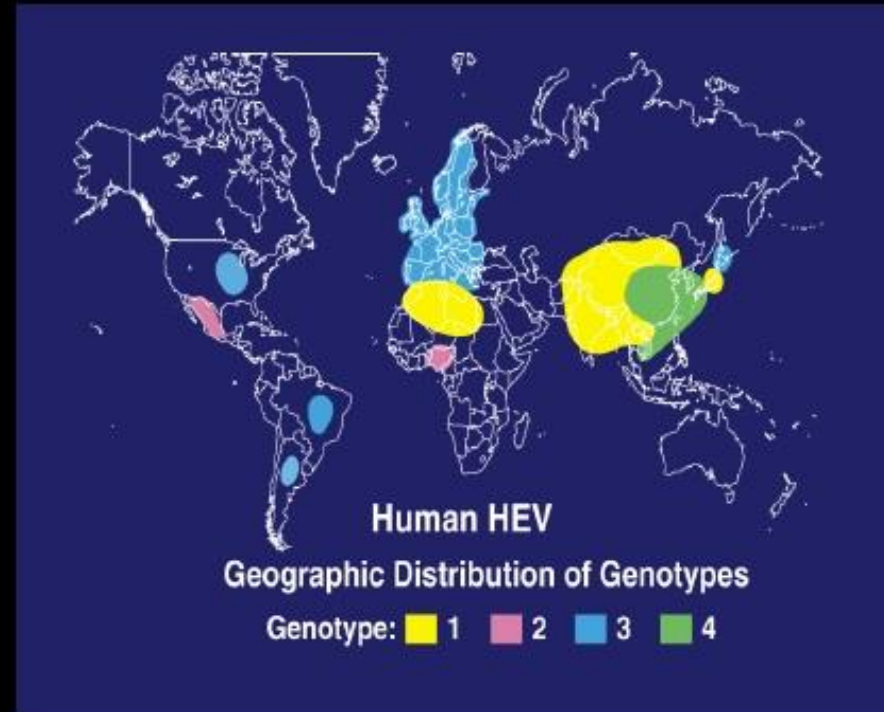
H.Alter HepDart, Dec.2013.



- **1978: Water-borne epidemic in Kashmir caused 20,000 icteric cases; 700 FH; 600 deaths; not HAV**
- **1980: Epidemic hepatitis among Russian soldiers in Afghanistan; not HAV related**
- **1983: Russian volunteer swallows fecal extract from 9 acute cases in the Afghan epidemic and recovers 27-30nm VLP from his acute phase stool (Balayan)**
- **CDC recovers identical VLP from macaques inoculated with acute phase stool; serial passage**
- **1990: Bile from cyno macaques used in differential**

HEV: VIROLOGY

- **Small (32-34nm, 7.2 kb), non-enveloped, positive-sense single-strand RNA virus in hepeviridae family (Hepevirus)**
- **4 genotypes; 1 serotype**
- **Gt 1,2: human virus endemic and epidemic predominantly in southeast Asia**
- **Gt 3,4: primarily swine viruses that infect humans (zoonosis)**
- **Gt3 main HEV infection in developed world; Gt4 in China**



PARADIGM SHIFT IN PERCEPTION OF HEV INFECTION

Previously considered to be an acute, self-limited infection occurring only in endemic regions, it has now been shown to:

- **Occur in surprisingly high frequency in non-endemic countries**
- **Evolve to chronic infection in immunosuppressed patients, particularly solid organ recipients**
- **Evolve to cirrhosis in those chronically infected**
- **Results in an asymptomatic chronic carrier state among immunosuppressed; undetermined if there is a carrier state in healthy, potential donors**

CHRONIC HEV INFECTION

- Multiple cases of chronic HEV infection have been reported in liver and kidney transplant recipients and in isolated cases of non-Hodgkins lymphoma on rituximab and in HIV/AIDS.
- Common denominator is **immunosuppression**
- Almost all cases represent autochthonous HEV Gt3 infection in non-endemic regions
- Persistent viremia with titers 10^5 - 10^7 cop/ml
- Rare cause of acute liver failure in US (<1%); most cases of severe HEV represent “acute on chronic”
- Evolution to cirrhosis occurs in up to 50% of chronic infections
- Thus, immunosuppressed blood recipients are at potential risk of chronic HEV with severe outcomes

How Might Non-Swine Handlers be Exposed to Contaminated Pork?

[Caution: This slide is not for the queasy]

- **Gastro Elitism Movement: wild boar pappardelli, pigs feet Milanese**
- **Figatelli (raw pork sausage) : favorite in Southern France**
- **Liver slime from pig poop is pooled and used to irrigate soil and plants (don't forget to eat your veggies)**
- **Dunkin Donuts sells pork donuts in China**
- **Scrapple made from pig heads and liver**
- **11% of raw pig liver in US markets tested HEV RNA+**
- **USDA: cook pork meat to 145F; organs to 160F**





Evolutionary biology of human hepatitis viruses

Andrea Rasche^{1,2}, Anna-Lena Sander¹, Victor Max Corman^{1,2}, Jan Felix Drexler^{1,2,*}

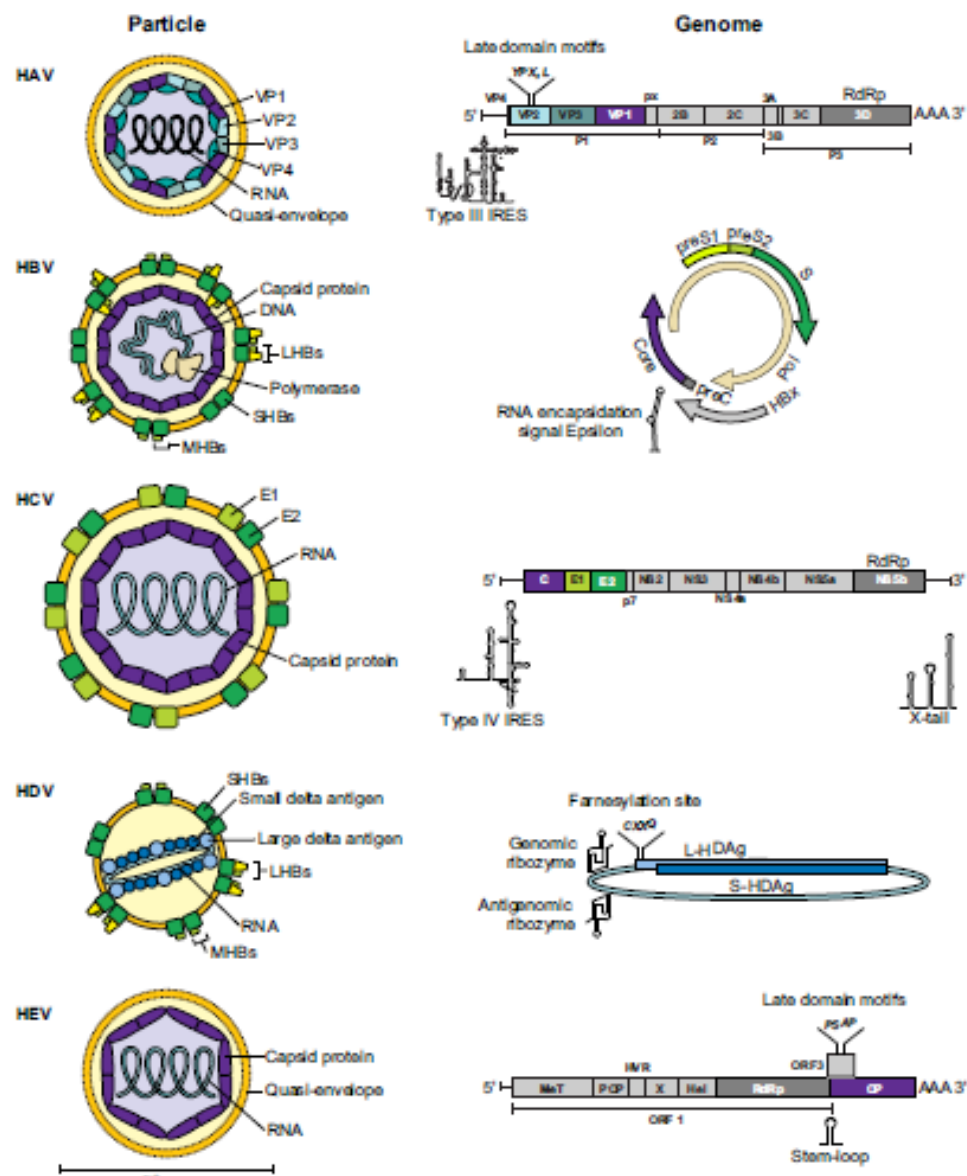
Summary

Hepatitis viruses are major threats to human health. During the last decade, highly diverse viruses related to human hepatitis viruses were found in animals other than primates. Herein, we describe both surprising conservation and striking differences of the unique biological properties and infection patterns of human hepatitis viruses and their animal homologues, including transmission routes, liver tropism, oncogenesis, chronicity, pathogenesis and envelopment. We discuss the potential for translation of newly discovered hepatitis viruses into preclinical animal models for drug testing studies on pathogenesis and vaccine development. Finally, we re-evaluate the evolutionary origins of human hepatitis viruses and discuss the past and present zoonotic potential of their animal homologues.

© 2018 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Evolution; Virus; Hepatitis; Zoonotic; Homologues

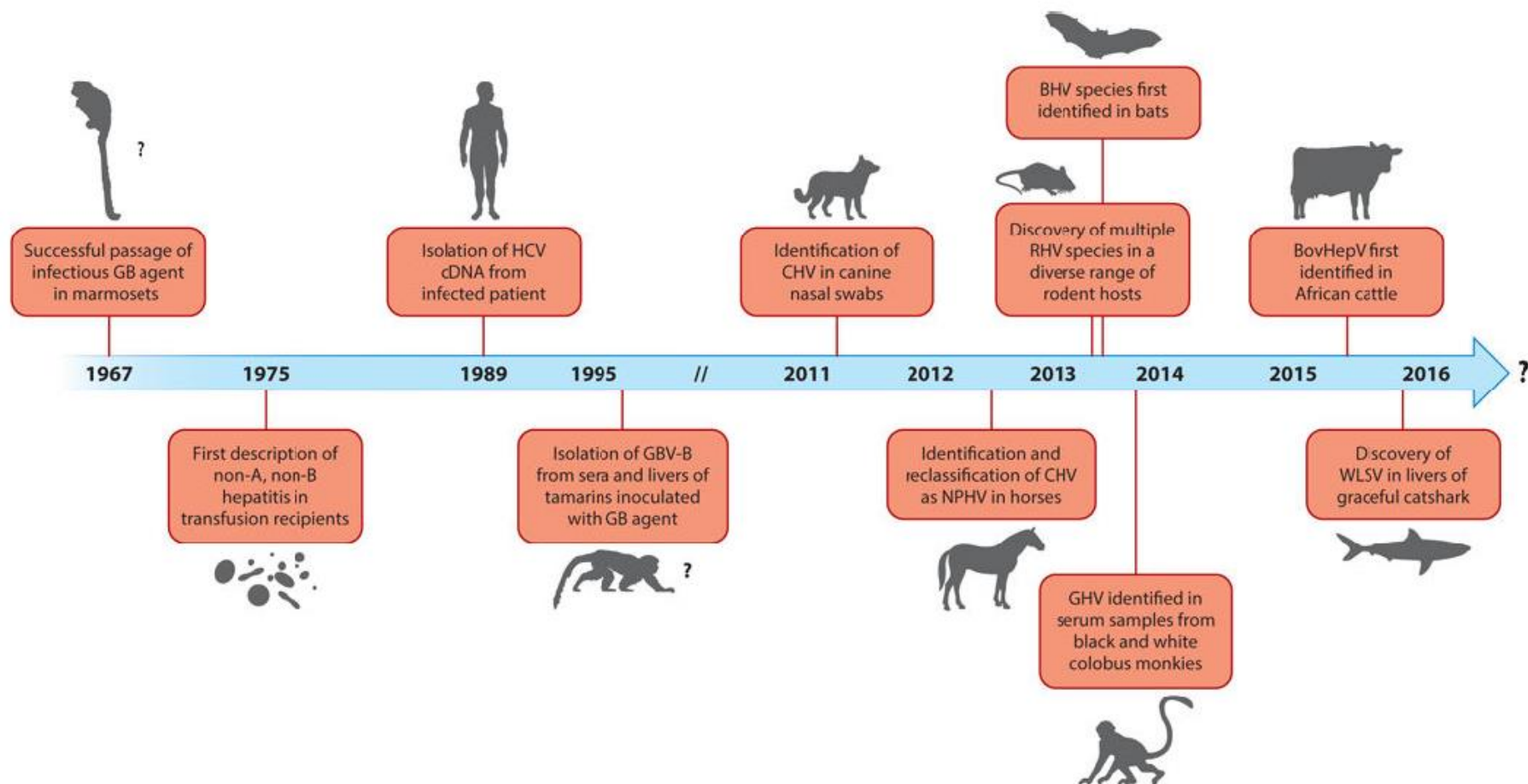
Received 22 August 2018;
received in revised form 9
November 2018; accepted 10
November 2018



A Hepacivírusok (emberi és állati) felfedezésének mérföldkövei

Hartlage et al.

Page 21

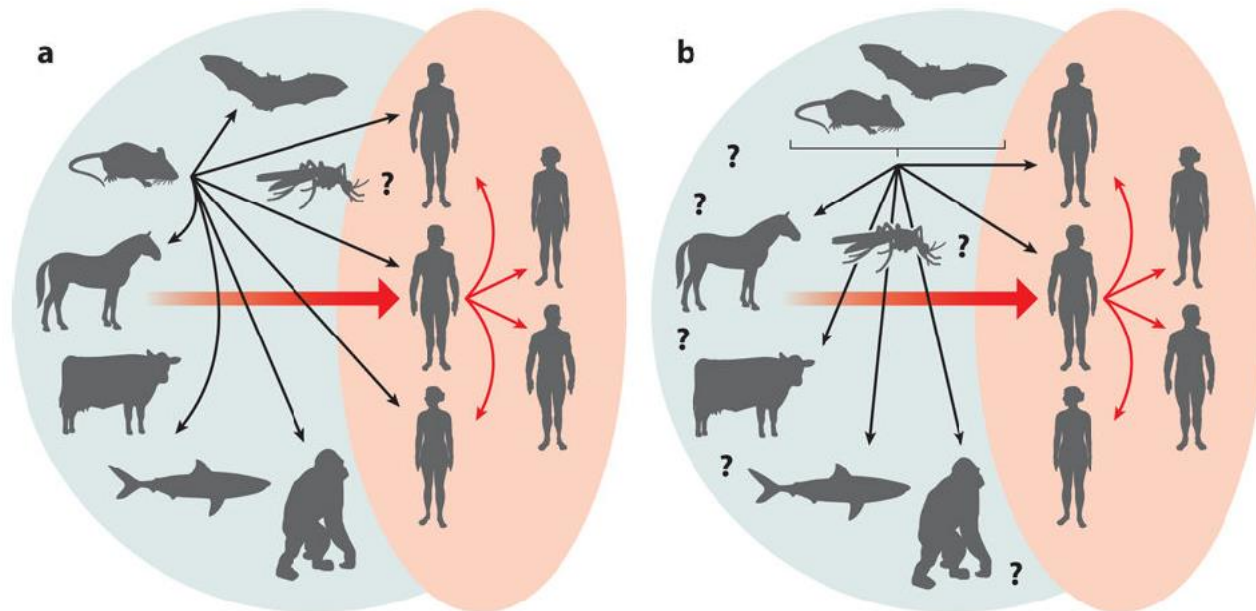


Hartlage et al. Annu Rev Virol. 2016.3:53-75

A HCV vírus eredetének különböző hipotézisei

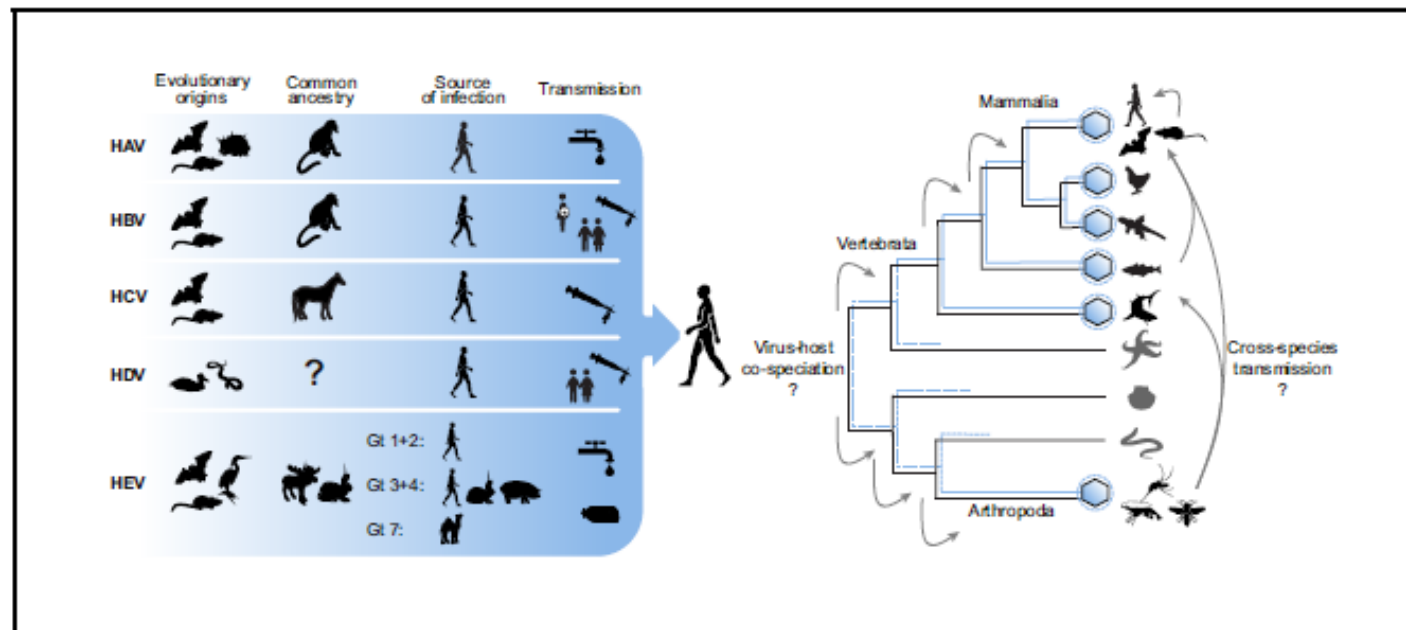
Hartlage et al.

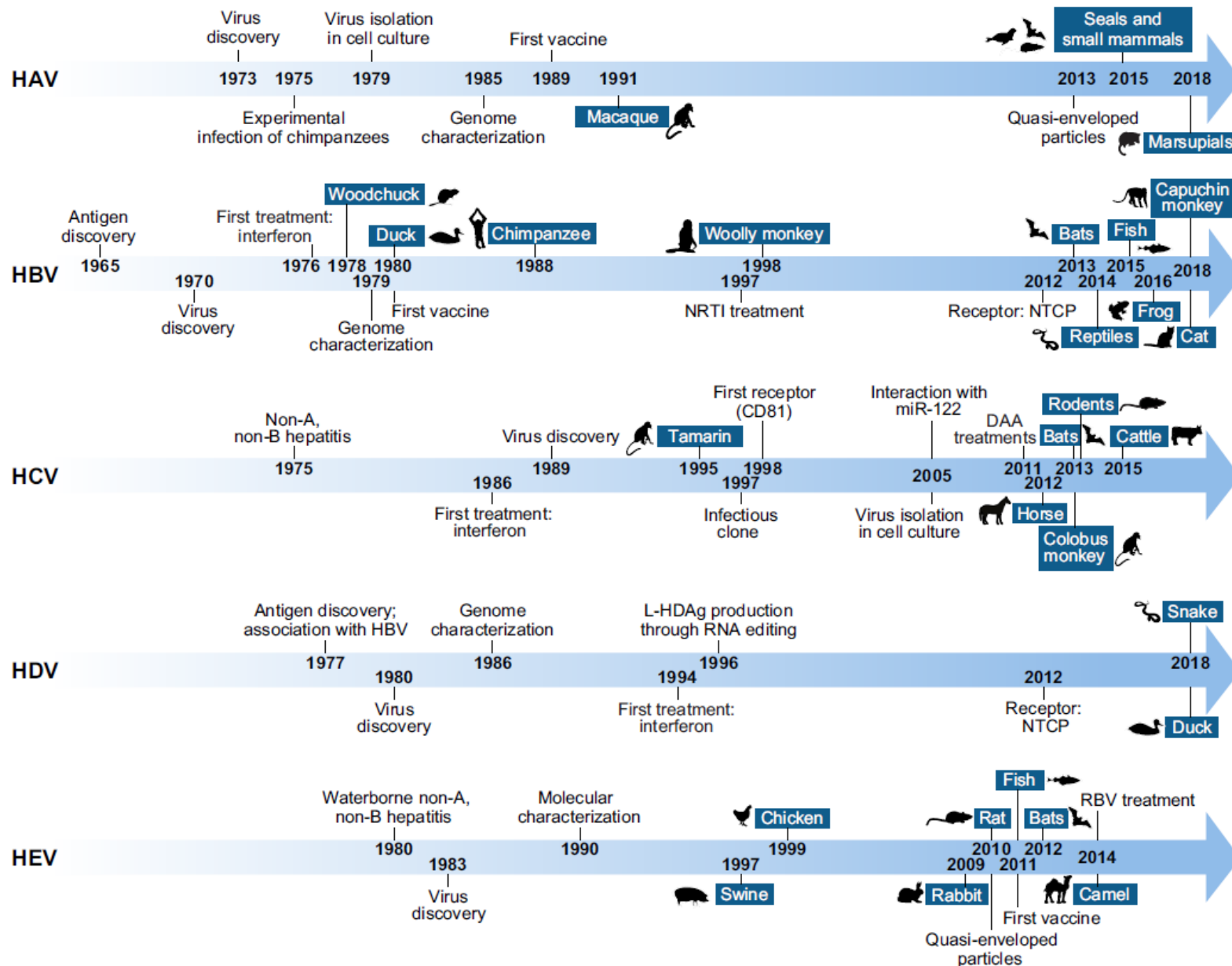
Page 26



Summary Figure.

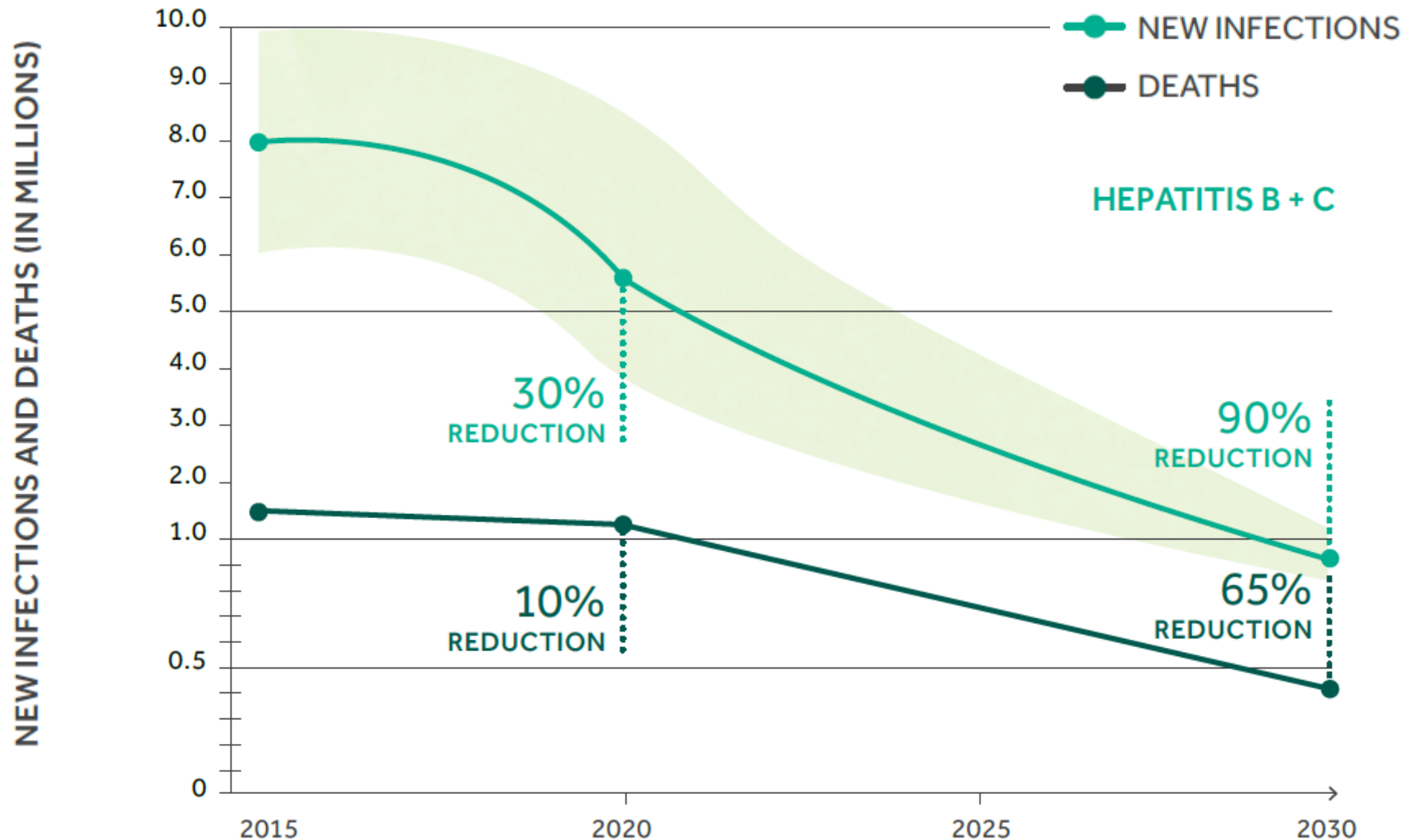
The expanded world of hepaciviruses (*green background*) and the different hypotheses of hepatitis C virus origins.

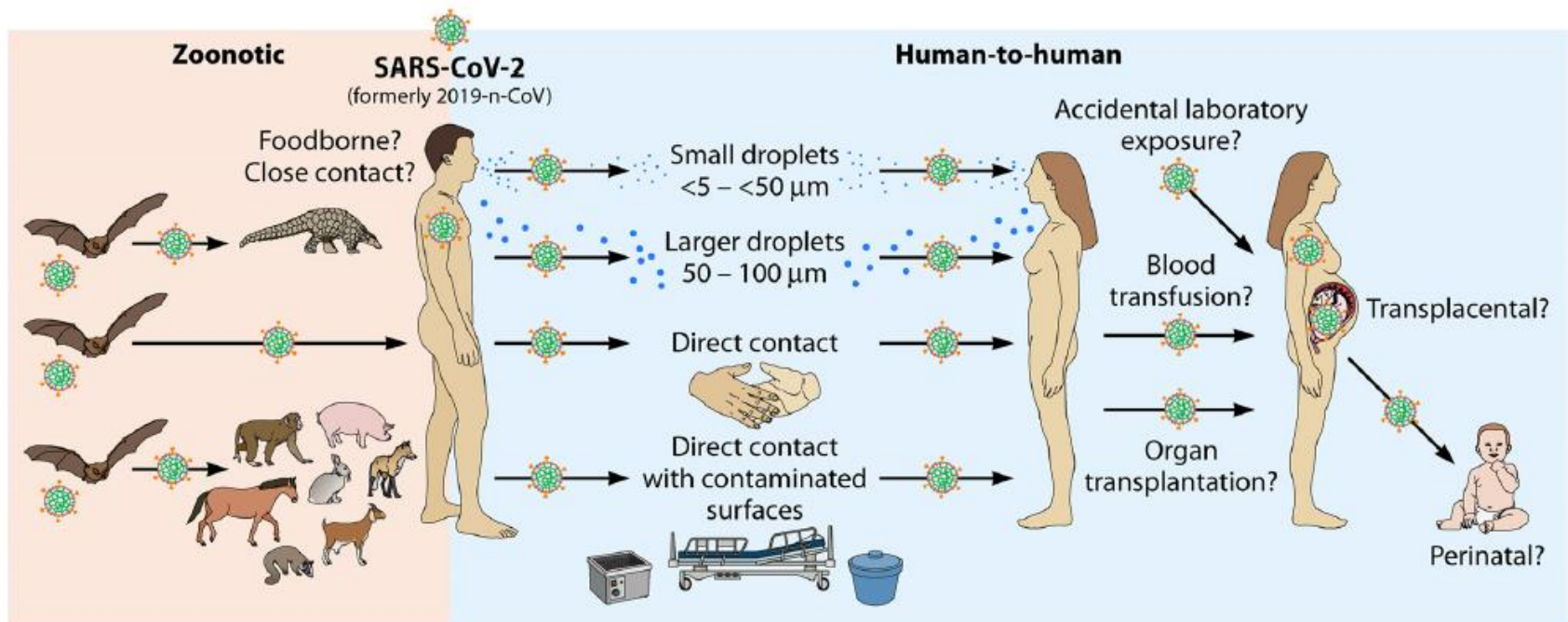


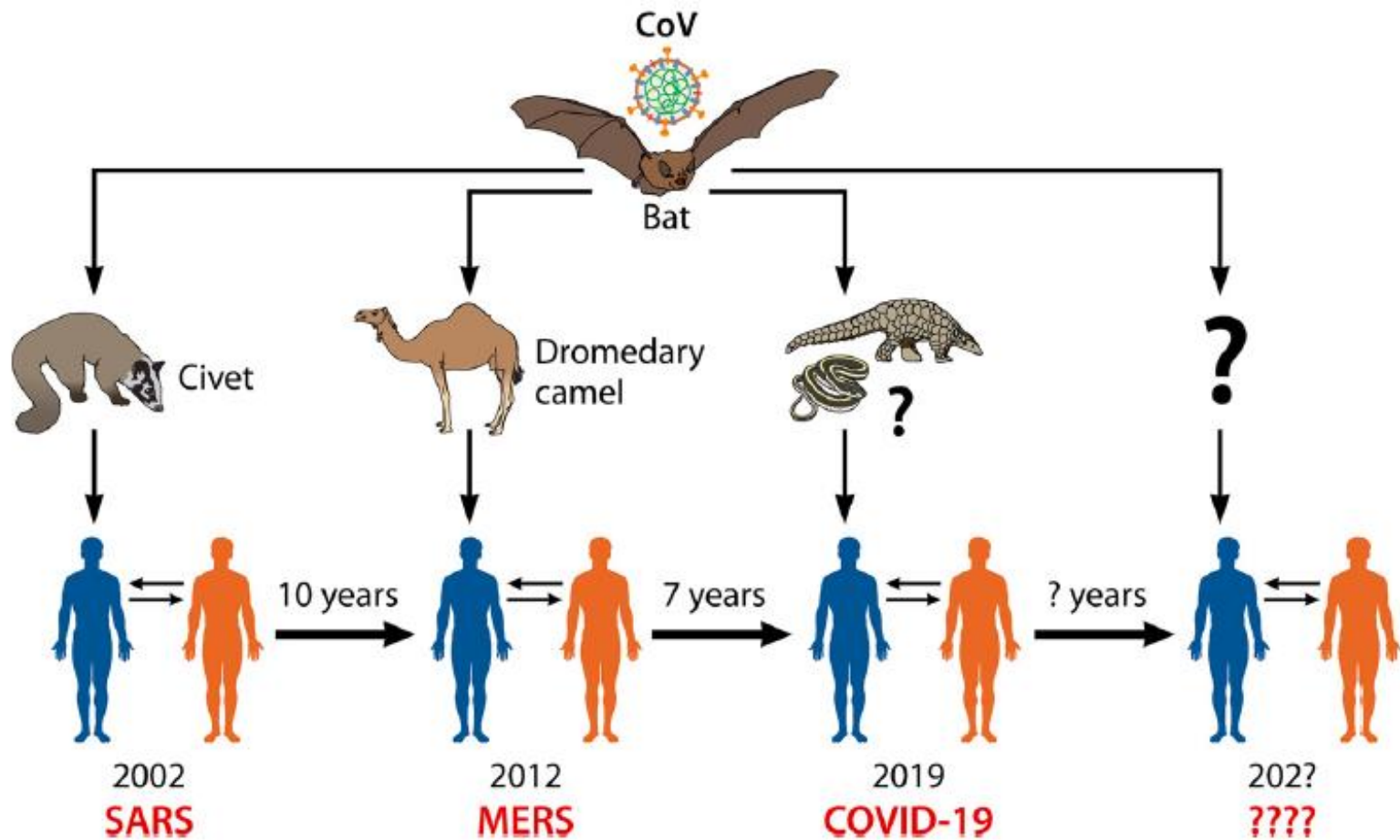


WHO globális vírushepatitis stratégia:

Incidencia 90%-os csökkentése 2030-ig



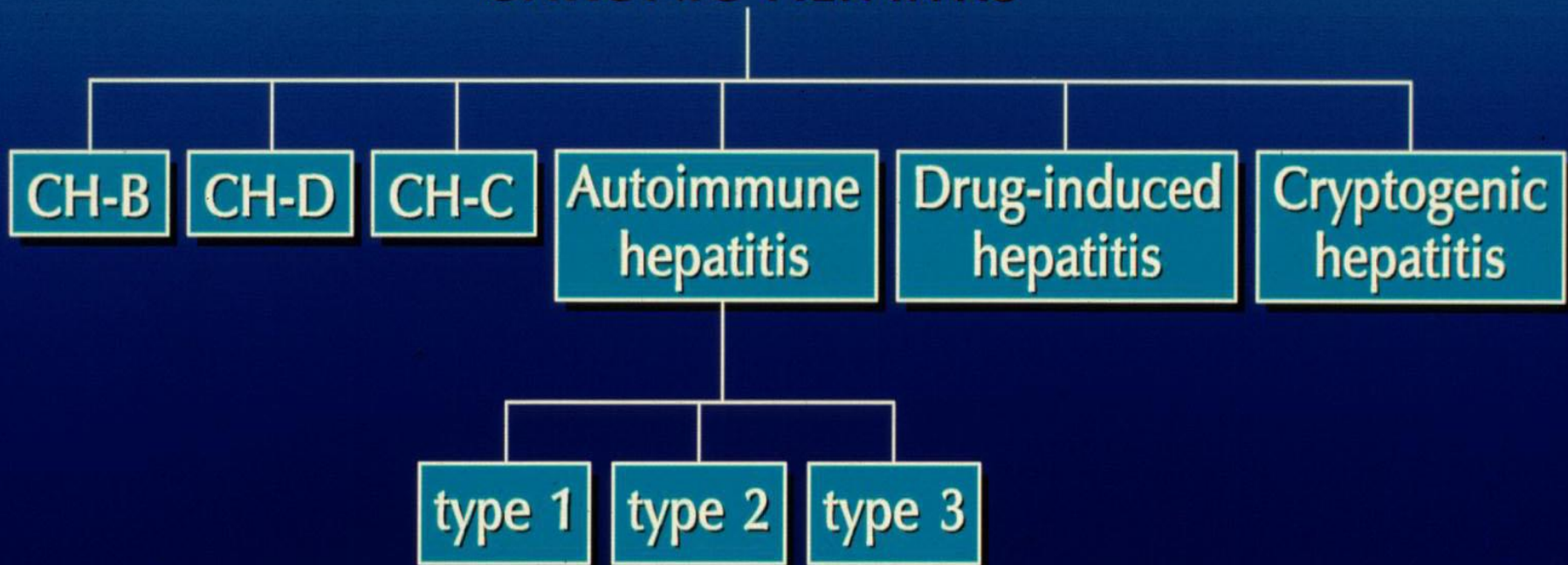




Dhama et al. Clin.Microbiol.Rev.
2020.33.

Classification of Chronic Hepatitis

CHRONIC HEPATITIS

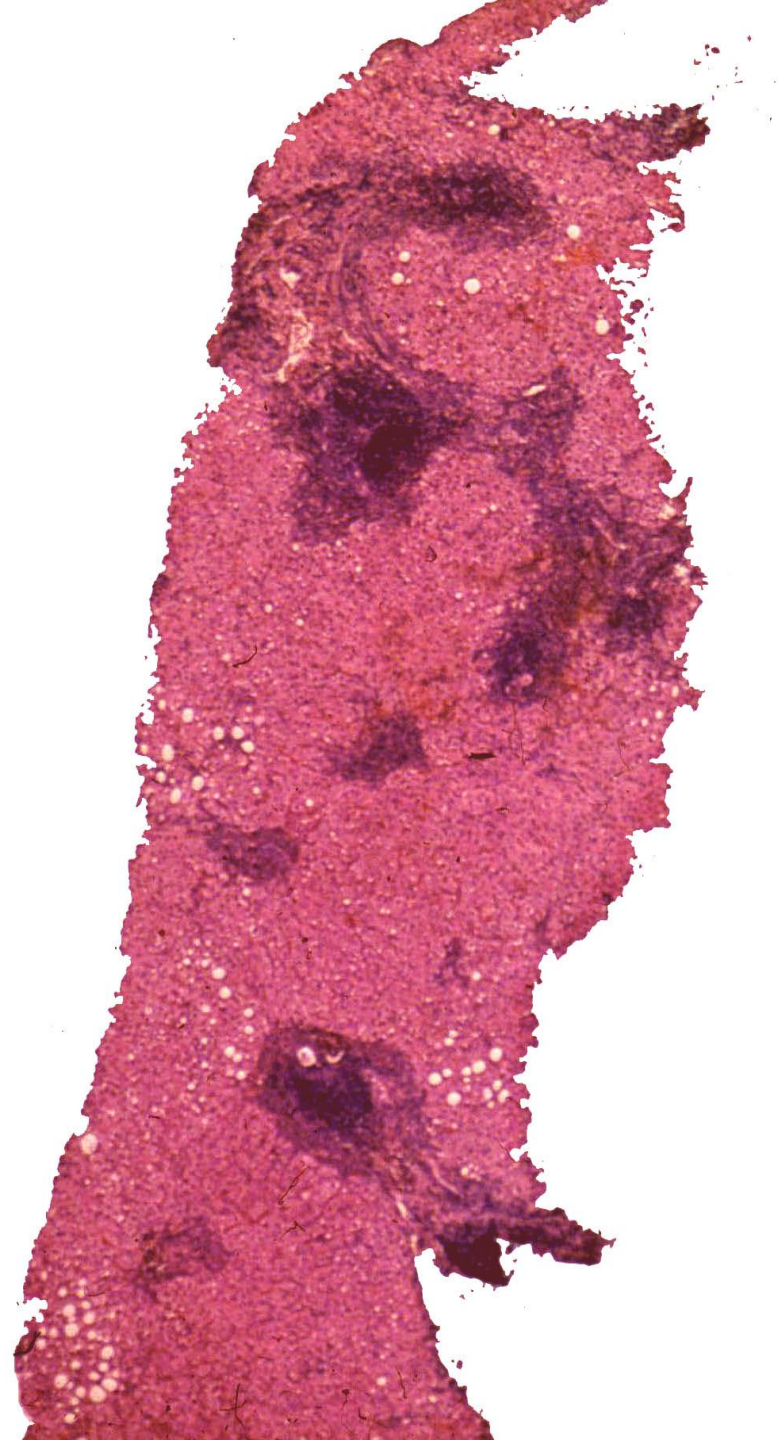


(Desmet et al., Hepatology 19:1513, 1994)

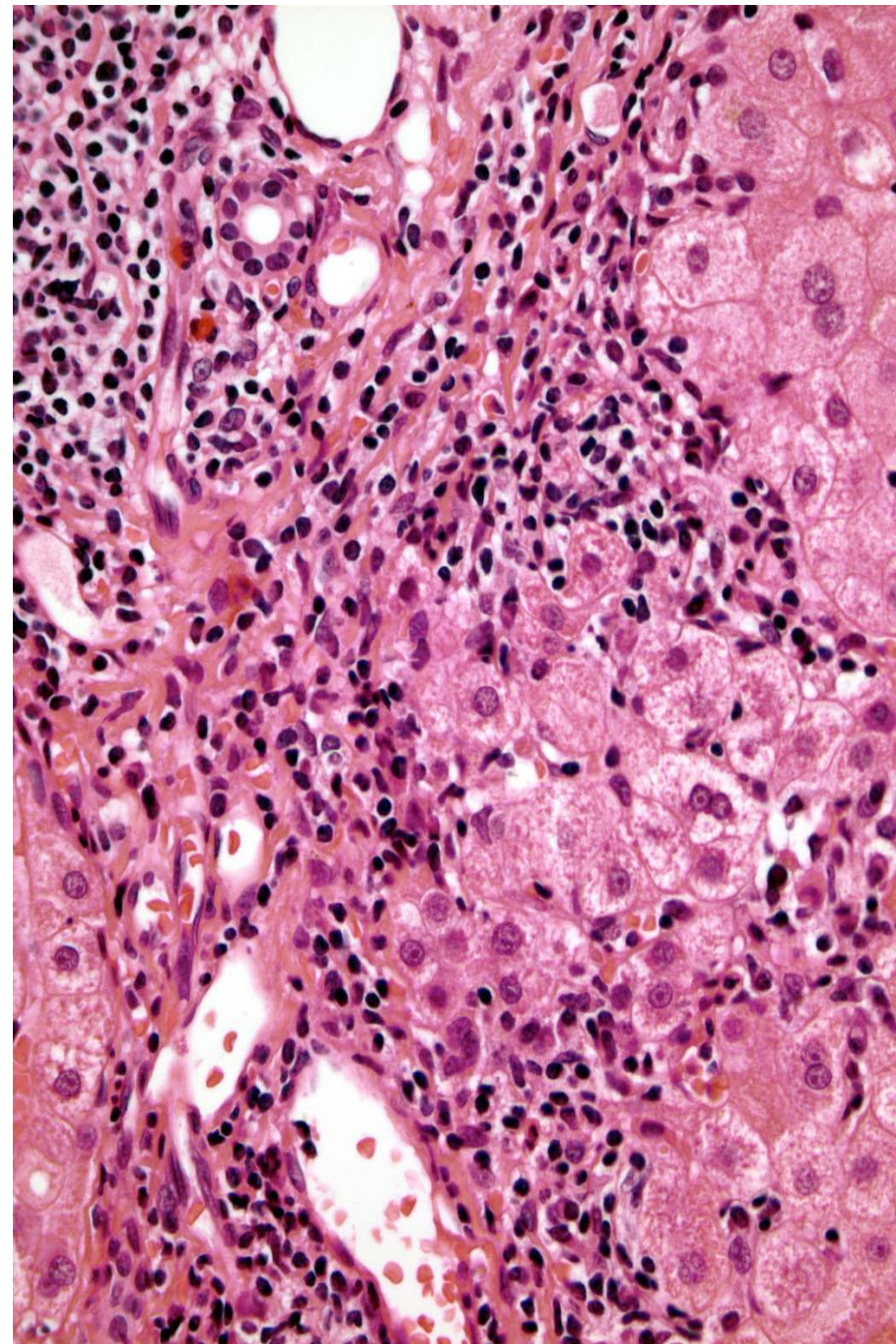
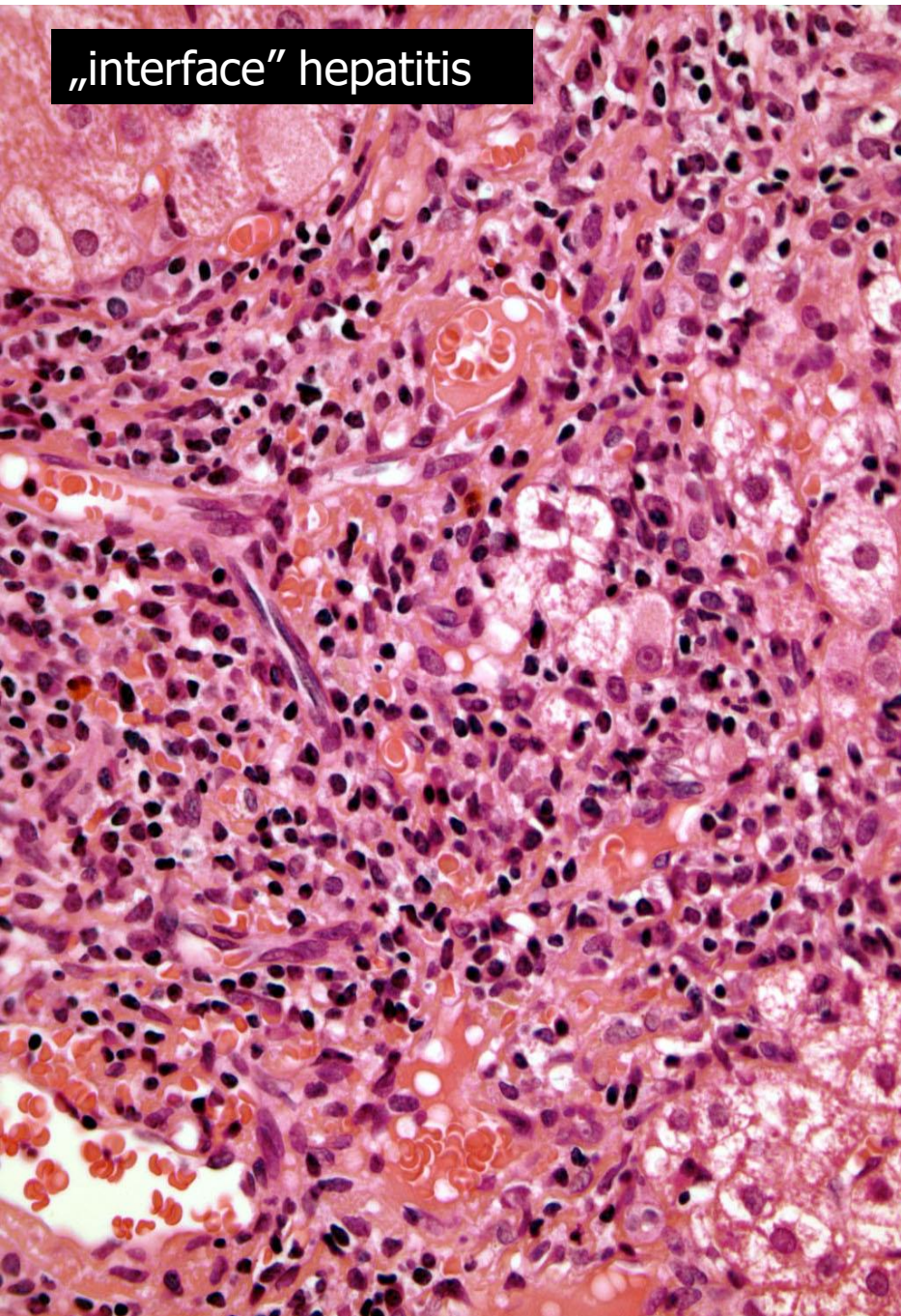
(**)

A krónikus hepatitis patomorfológiája()**

- **necrosis / apoptosis**
- **inflammation**
- **fibrosis**
- **specific features**



„interface“ hepatitis



Histology Activity Index (HAI)

	<u>Scores</u>
Portal necrosis with or without bridging	0 - 10
Intralobular degeneration and necrosis	0 - 4
Portal inflammation	0 - 4
Fibrosis	0 - 4

(Knodell et al., Hepatology 1:431, 1981)

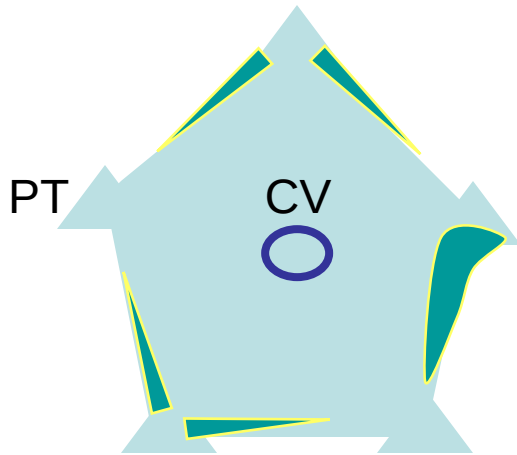


Staging of Chronic Hepatitis (×)

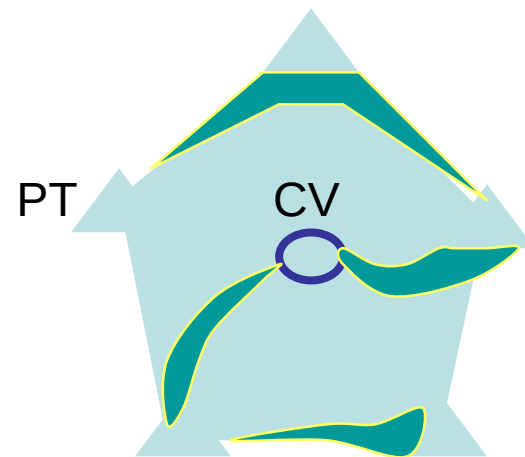
Score ⁽¹⁾	Description ^(2,3)	
0	no fibrosis	no fibrosis
1	mild fibrosis	extended fibrotic portal tracts
2	moderate fibrosis	periportal or portal - portal septa (intact architecture)
3	severe fibrosis	porto - central septa (architectural distortion)
4	cirrhosis	cirrhosis

based on: ⁽¹⁾ Knodell et al., 1981, ⁽²⁾ Scheuer 1991,
⁽³⁾ Sciote and Desmet 1994

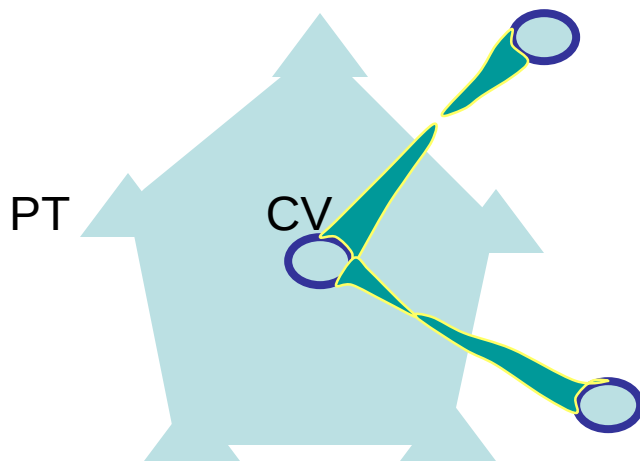
A májfibrosis topográfiája



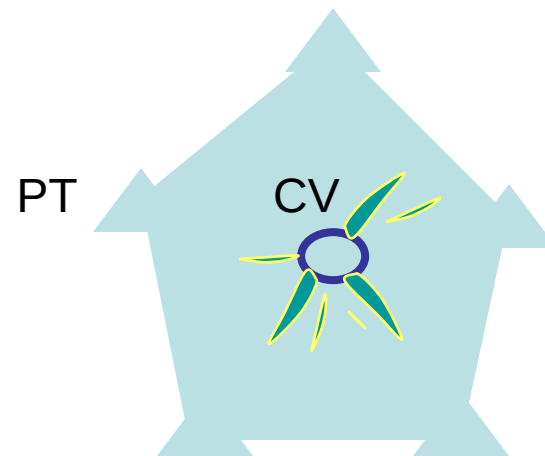
Biliaris betegségek



Krónikus hepatitis
(virus, autoimmun)



Central
(vascularis, toxikus)



Sinusoidalis
(NASH, alkohol)

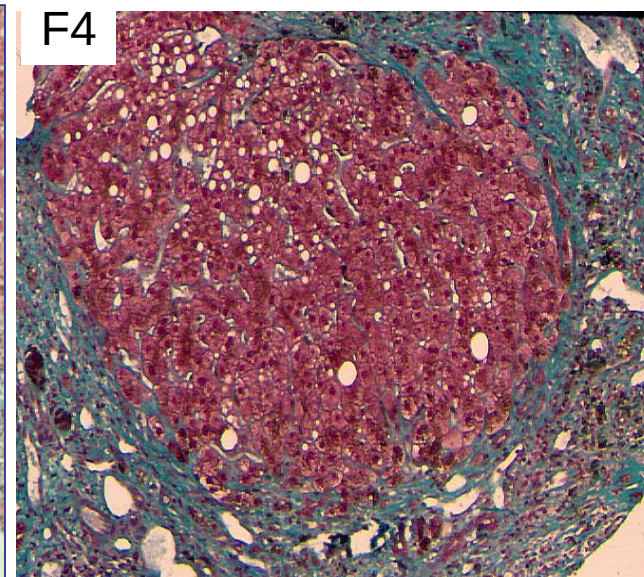
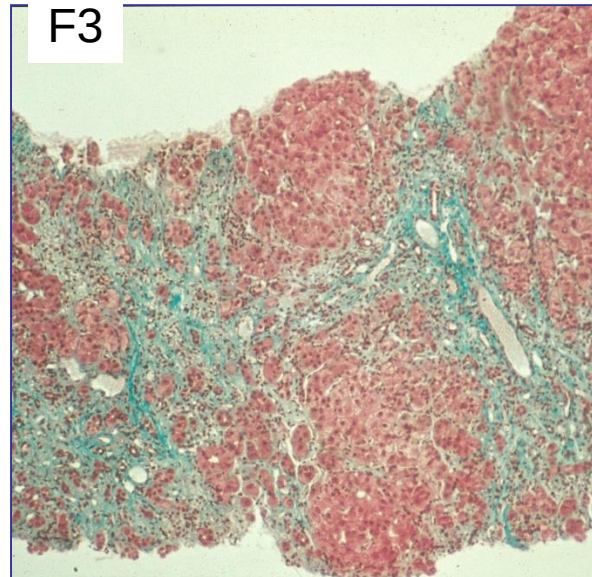
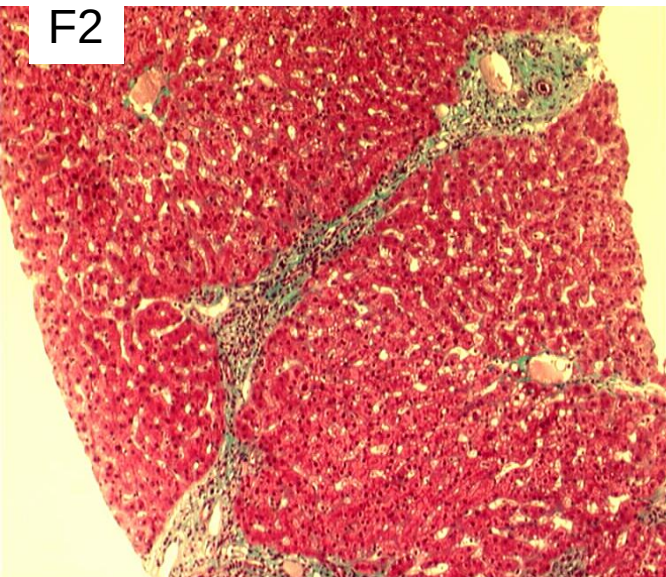
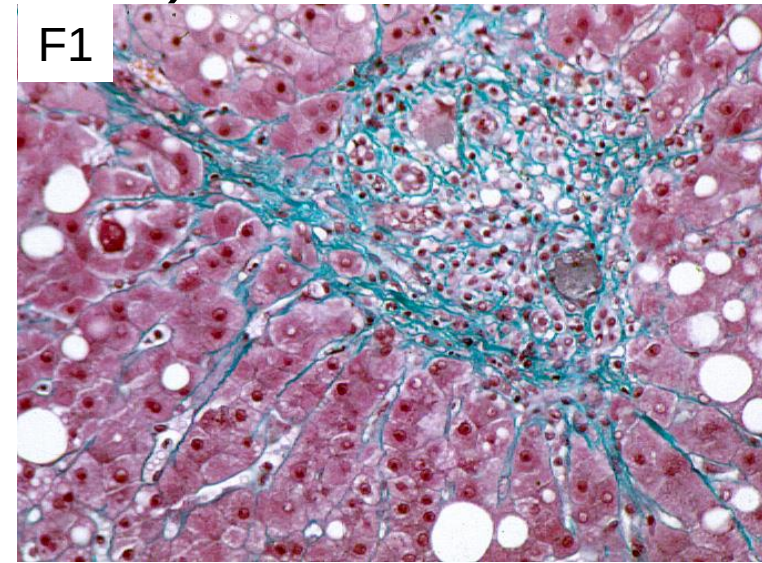
Pontrendszerek a fibrosis értékelésére („scoring”)

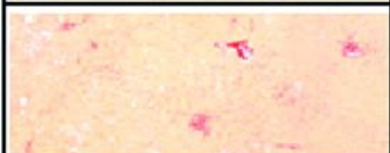
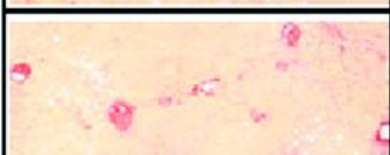
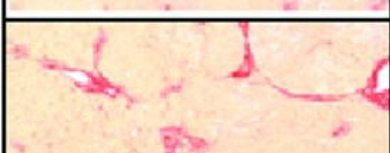
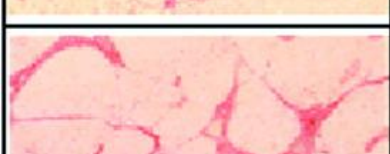
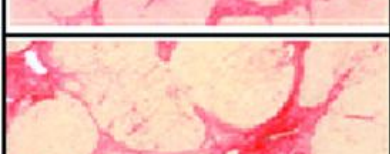
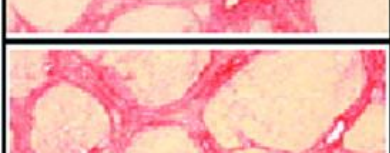
- A fibrosis hisztológiai pontrendszere = staging (stádium)
 - Knodell score (HAI) (1981)
 - Ishak score (1995)
 - METAVIR (1994)
 -

METAVIR – Stages of fibrosis (++)

(1994, Bedossa 2006)

- F0 = No fibrosis
- F1 = Periportale fibrosis – no septa
- F2 = Few septa
- F3 = Septal fibrosis, no cirrhosis
- F4 = Cirrhosis



Appearance	Ishak stage: Categorical description	Ishak stage: Categorical assignment	METAVIR
	No fibrosis (normal)	0	F0
	Fibrous expansion of some portal areas $\pm$ short fibrous septa	1	F1
	Fibrous expansion of most portal areas $\pm$ short fibrous septa	2	
	Fibrous expansion of most portal areas with occasional portal to portal (P-P) bridging	3	F2
	Fibrous expansion of portal areas with marked bridging (portal to portal (P-P) as well as portal to central (P-C))	4	F3
	Marked bridging (P-P and/or P-C), with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	5	F4
	Cirrhosis, probable or definite	6	

Májbiopszia : limitációk

1. "Sampling Variation"

- Biopszia : a teljes máj 1/50.000 része
- A máj fibrosis többnyire heterogén



F1



F2



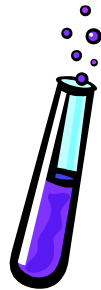
F4

A májfibrosis mértékének megállapítása

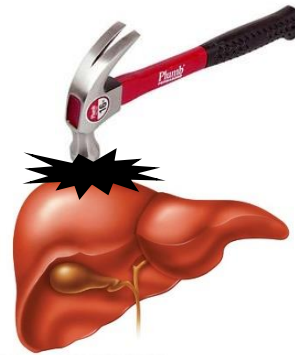
- Májbíopszia : „the gold standard”



- Serum markerek

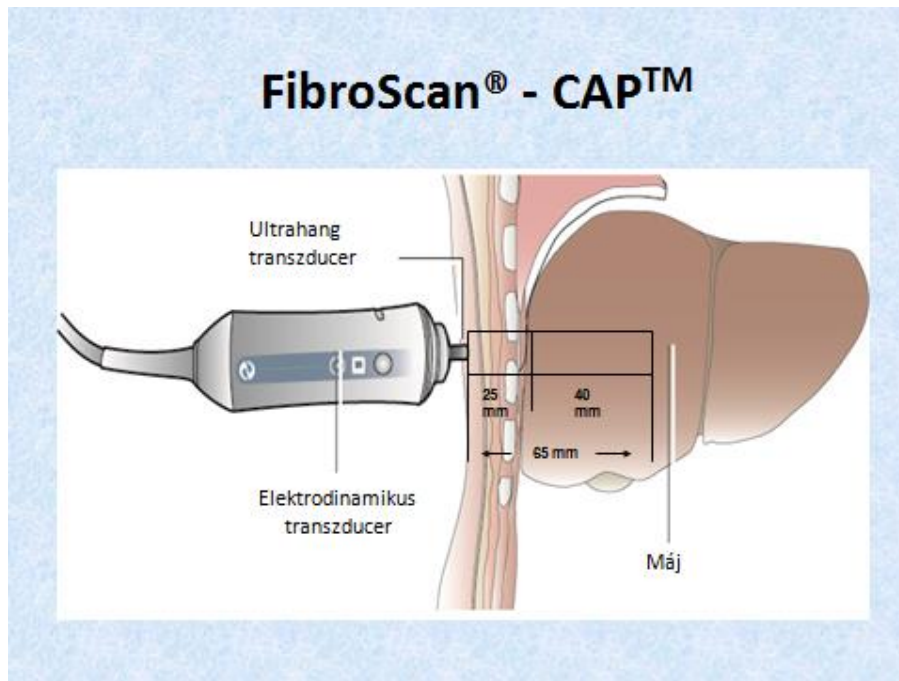


- Képalkotók : US, Fibroscan
– („keménység”)



Fibroscan—CAP mérésének bemutatása

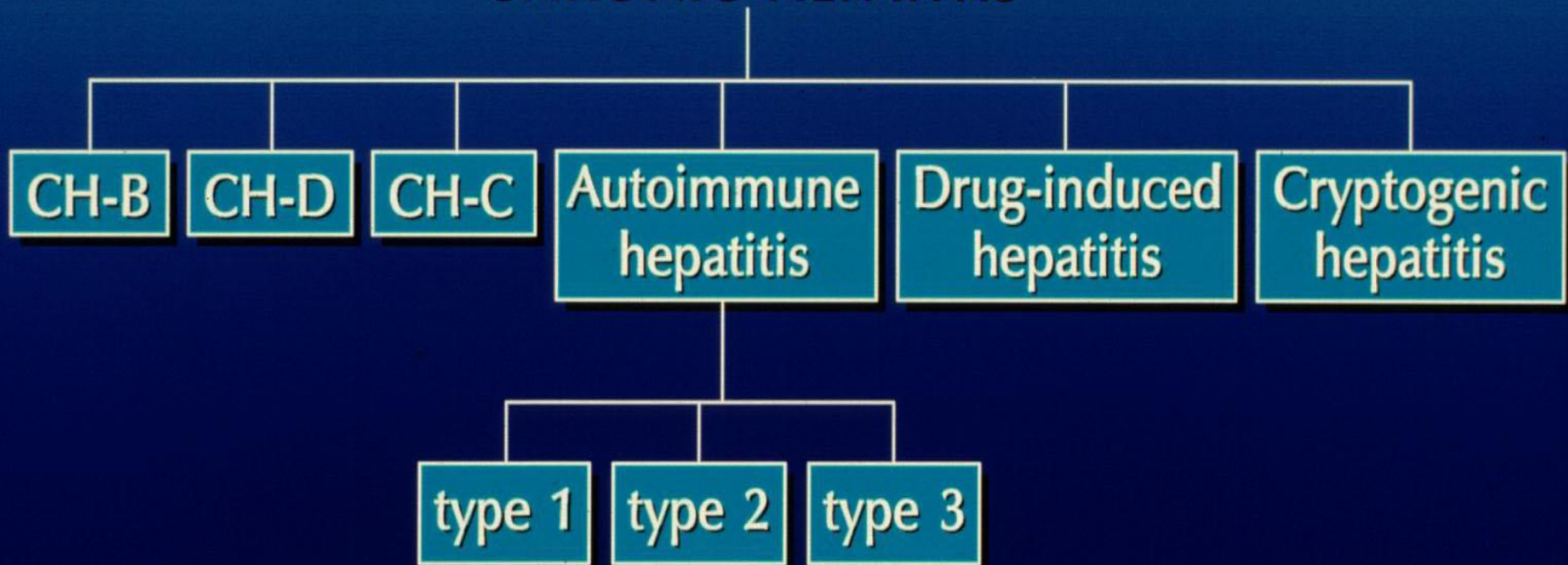
kb. 1 cm átmérőjű, 4 cm hosszú virtuális szövethengert mérünk, a bőrfelszíntől mért 25 és 65 mm távolság között.



Classification of Chronic Hepatitis

(XX)

CHRONIC HEPATITIS



(Desmet et al., Hepatology 19:1513, 1994)

Az autoimmun hepatitis (AIH) (**)

- Az AIH a máj nem oldódó, krónikus gyulladása, melynek jellegzetességei:
 - Jellegzetes, de nem specifikus hisztológia
 - Hypergammaglobulinaemia
 - Szérum autoantitestek
 - „ismert” etiológia (genetikus, toxikus, virális) hiánya

Az AIH diagnosztikus kritériumai (1)*

- **Klinikai:** szimptomatikus (fáradtság, fluktuáló sárgaság, arthralgia stb)
aszimptomatikus
- **Nem/kor:** női predominancia
fiatal kor (bimodális, gyermek)
- **Egyéb:** más autoimmun betegséggel való társulás

* Intern.Autoimmune Hepatitis Group J.Hepatol.1999.31:929-938

Az ALH diagnosztikus kritériumai (2)

Biokémiai jellegzetességek *

- **Hypergammaglobulinaemia szelektív IgG emelkedéssel**
- **AST/ALT (változó, normálistól-50x-ig)**
- **ALP (normálistól-mérsékelten emelkedett)**
- **Bilirubin (változó, fluktuáló)**

* Intern.Autoimmune Hepatitis Group J.Hepatol.1999.31:929-938

Az AIH diagnosztikus kritériumai (3) Szerológiai jellegzetességek*

Autoantitestek (AB)

- Nem szerv specifikus AB**
 - anti- nuclear AB (ANA)
 - anti- simaizom (smooth muscle) AB (SMA)
 - anti- neutrophil citoplazmikus AB (pANCA)
- Májjal kapcsolatos AB**
 - asialoglycoprotein receptor ellenes (anti-ASGPR)
 - szolubilis máj antigén ellenes (anti-SLA) (máj-pancreas antigén ellenes - anti-LP)
 - máj cytosol ellenes 1-es típusú (anti-LC1)
 - Máj/vese microsoma ellenes 1-es típusú (anti-LKM1)

*** Intern.Autoimmune Hepatitis Group J.Hepatol.1999.31:929-938**

Az AIH klasszifikációja a szerológiai markerek alapján (antibody profil)*

- **1. típus: ANA/SMA pozitív (anti-SLA/LP pozitív, anti-ASSGPR, pANCA pozitív, 80%)**
- **2. típus: anti-LKM1 pozitív (csaknem mindig fiatal nők súlyos betegsége, 3-4 %)**
- **3. típus: anti-SLA/LP pozitív (ANA/SMA pozitív, 3-4 %)**

*** Czaja A.J., Manns M.P.: Am.J.Gastroenterol. 1995.90:1206.**

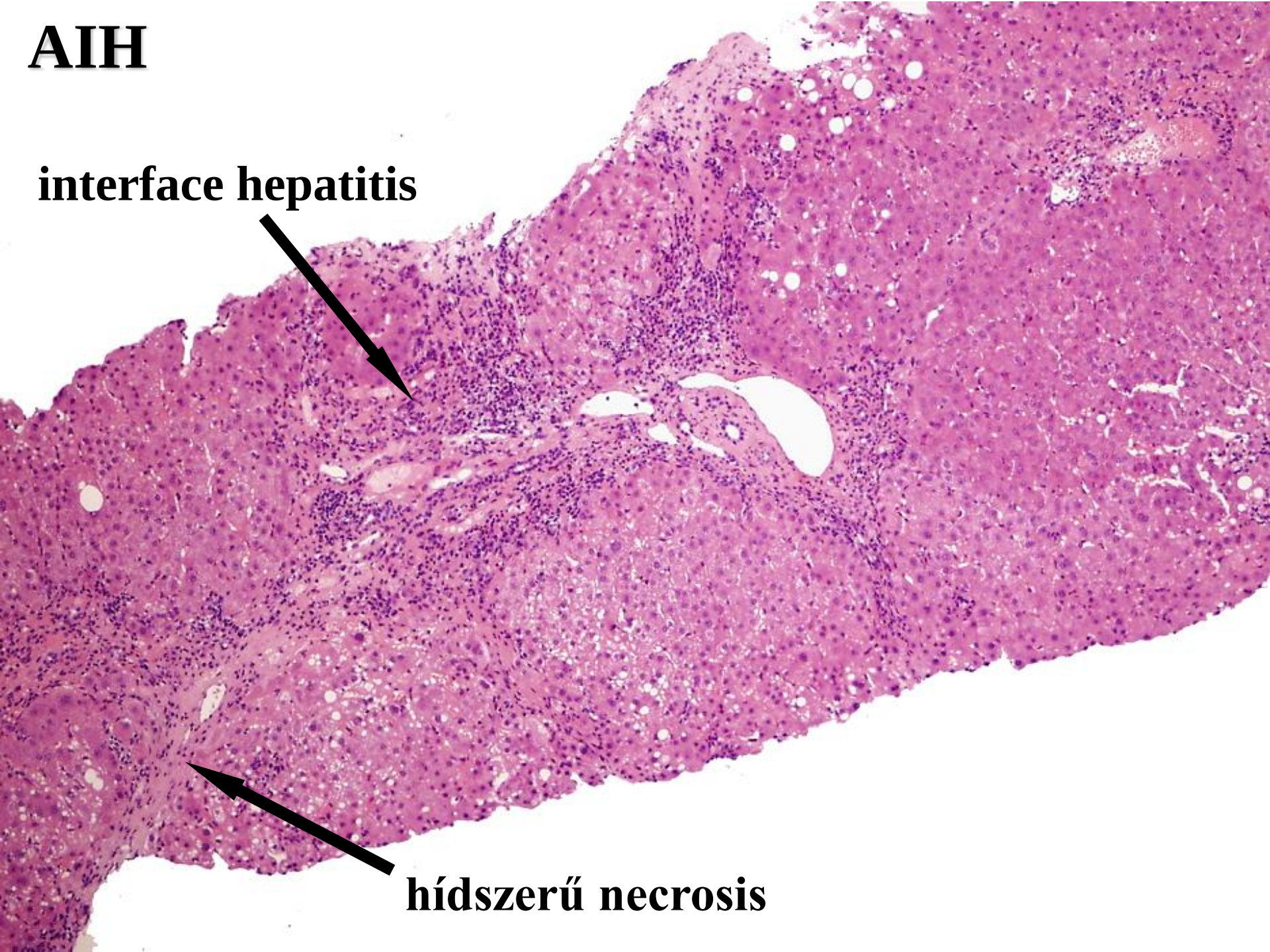
Az ALH diagnosztikus kritériumai (4)

Hisztológiai jellegzetességek (×)

- „Interface” (határlemez) hepatitis
 - predominánsan lymphoplasmocytás gyulladás
- Enyhe/mérsékelt acináris érintettség
- Hídszerű (bridging) necrosis/fibrosis
 - portális/portális
 - centrális/portális
- A hepatocyták „rozetta” formálása
- Noduláris regeneráció
- Nincs epeút károsodás vagy granuloma
- Többmagvú hepatocytá orássejtek (gyermekekben -23%)
- Cirrhosis
 - periportális, periszeptális

AIH

interface hepatitis



hídszerű necrosis

