

MÁJPATHOLOGIA (2)

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



MÁJPATHOLOGIA (2)

- Toxikus májkárosodások
- Alkoholos májbetegség
- Nem alkoholos steatosis (NAFLD, NASH)
- Cirrhosis
- Az intrahepatikus epeúrendszer betegségei
- A máj keringési zavarai
- A terhességgel kapcsolatos májbetegségek
 - (**/++) Fontos
 - (x) Nem vizsgaanyag, csak érdeklődőknek
 - Nincs jelölés: saját belátásra bízva

Gyógyszerek és toxikus hatások okozta májkárosodások (1) (**)

- **Valódi (intrinzik) hepatotoxinok**
 - Előre látható hatás, dóziszfüggés
 - Direkt, indirekt (citotoxikus, hepatotoxikus)
 - Pl: CCl₄, kloroform stb
- **Idioszinkráziás szerek**
 - előre nem várható hatásúak, egyéni érzékenység alapján
 - A gyógyszer normálistól eltérő metabolizmusa, immunológiai mechanizmus révén hatók

Gyógyszerek és toxikus hatások okozta májkárosodások (2) (**)

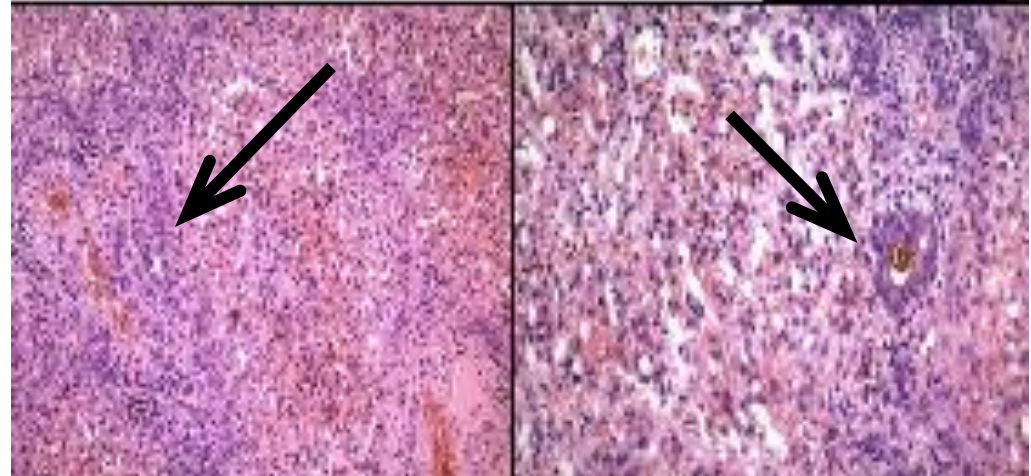
- Akut hepatotoxikus károsodás
 - Citotoxikus, kolesztatikus, mindkettő
 - Pl: steatózis, nekrotikus, gyulladáisos (toxikus hepatitis)
 - Gombamérgezés (*Amanita phalloides*)
 - Acetaminofen (paracetamol), tetraciklinek, daganatellenes szerek
 - Reye-szindróma (máj, agy Mi károsodás, mikrovezikuláris steatózis, gyakran fatális, gyermekekben aszpirin szedés után

Gombamérgezés

Amanita phalloides
Kiterjedt nekrozis

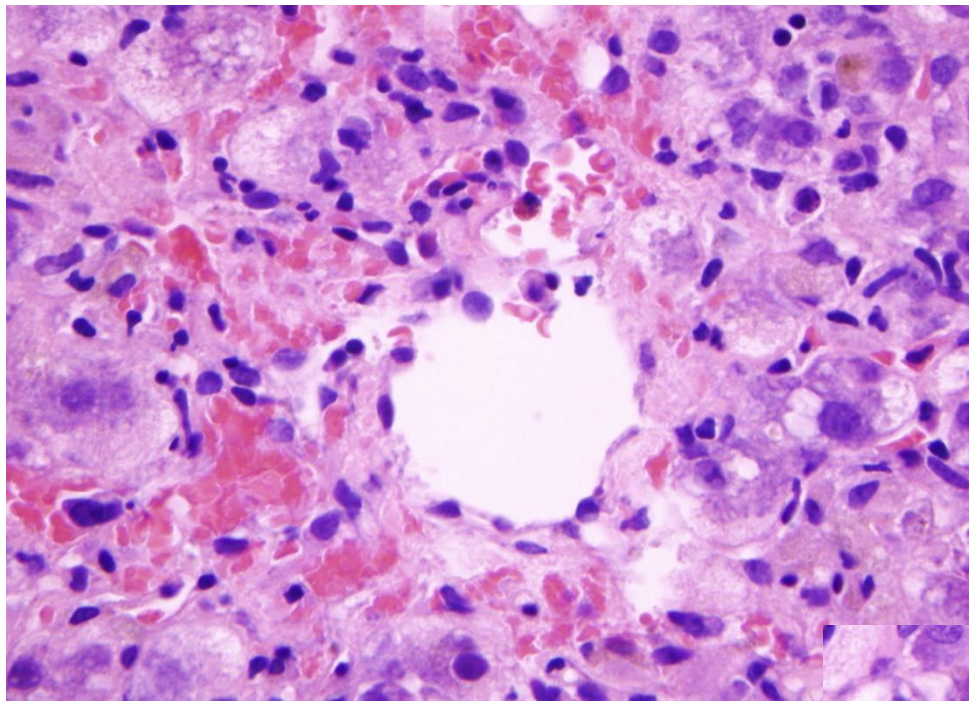


Regeneráció a megmaradt
epeductulusokból,
őssejtekből

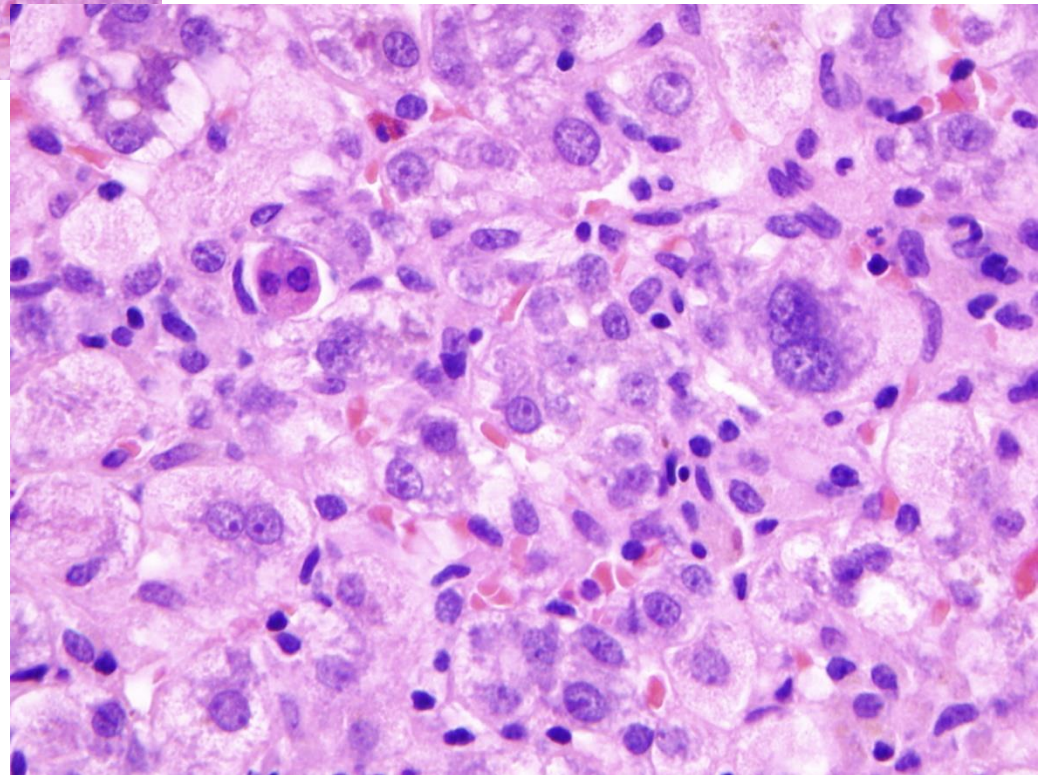


Gyógyszerek és toxikus hatások okozta májkárosodások (3) (**)

- **Krónikus hepatotoxikus károsodás**
 - Bármely krónikus májbetegség képét utánozhatja
 - CH, fibrosis, cirrhosis, steatózis, granuloma, tumor: adenoma (o.c., anabolikus steroidok), sarcoma (vinil-klorid, thorotraszt)
 - INH, nitrofurantoin, methotrexát, szulfonamid etc
- **Adaptív elváltozások**
 - Tejúveg hepatocytá (P450, sER), lizoszóma szaporulat



Toxikus májkárosodás



Alcohol-related liver disease

(J.Hepatol. 2019. 70:521-530)

- 2.4 billion people (m:1.5, f: 0.9)
- 2 million die of liver diseases each yr
- Alcohol use disorders as chronic and relapsing disease affects 1 in 10 individuals in Western world
- 50% of mortality with cirrhosis caused by alcohol
- Total per capita consumption of alcohol varies from continent to continent, from country.... (US: 10L/adult, France:12-13 L UK:11-12. Italy: 7-8L, Eastern Europe:11-13L, North Afriva/Middle East: 0-2L)
- Co-factors – influence progression and prognosis (fatty liver, metabolic syndrome, viral hepatitis, genetic factors – „lipid genes” etc)
- Higher risk of severe complications ≥ 210 g/w in men, ≥ 140 g/w in women

Alcoholic and non alcoholic liver disease

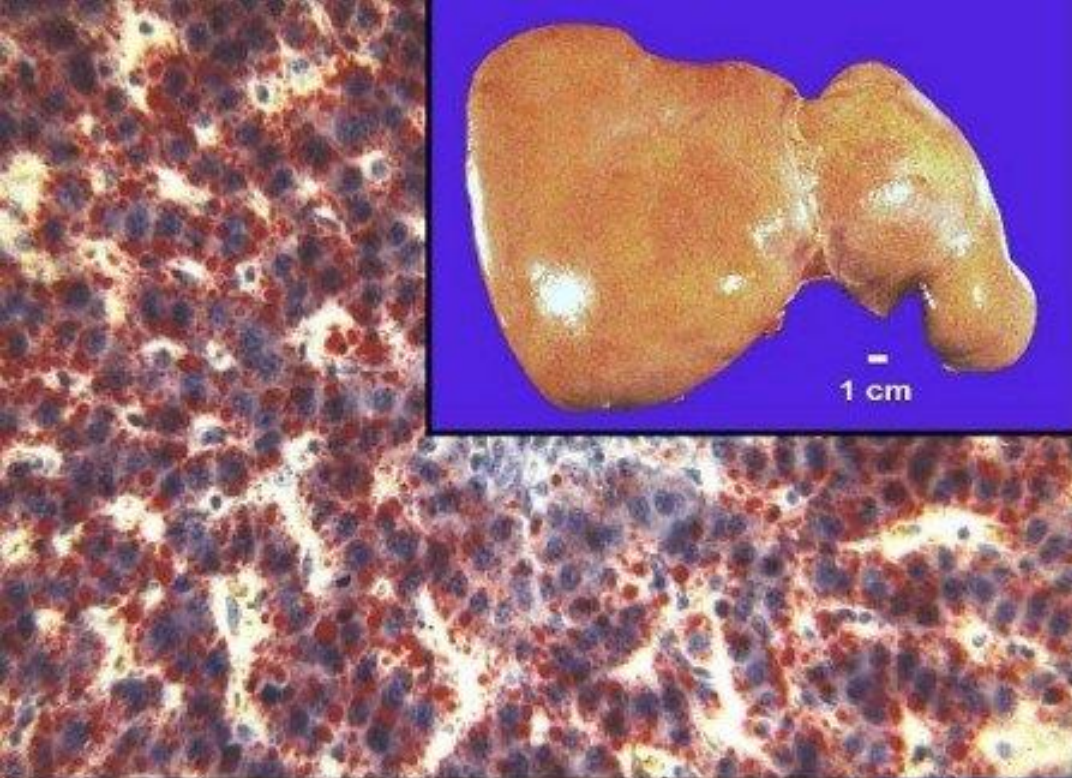
- ALD : alcoholic liver disease
- ASH : alcoholic steatohepatitis

- NAFLD : non alcoholic fatty liver disease
- NASH : non alcoholic steatohepatitis

Az alkoholos májbetegség formái (**)

(10 éven át napi 140-160 g alkohol biztosan okozza valamely formát! De ez alatti mennyiség is okozhat, különösen egyéb toxikus hatással együtt!)

- **Alkoholos zsírmáj**
 - Legkorábban, leggyakrabban
- **Alkoholos hepatitis**
 - Májnekrózis, Mallory test v. alkoholos hyalin
- **Alkoholos cirrhosis**
 - Steatózissal vagy anélkül



Zsírmáj
makroszkópos
képe

Fagyasztott
metszet Oil red-del



Zsírmáj
A metszlapon a
sárga szín jelzi a
nagy mennyiségű
zsírt

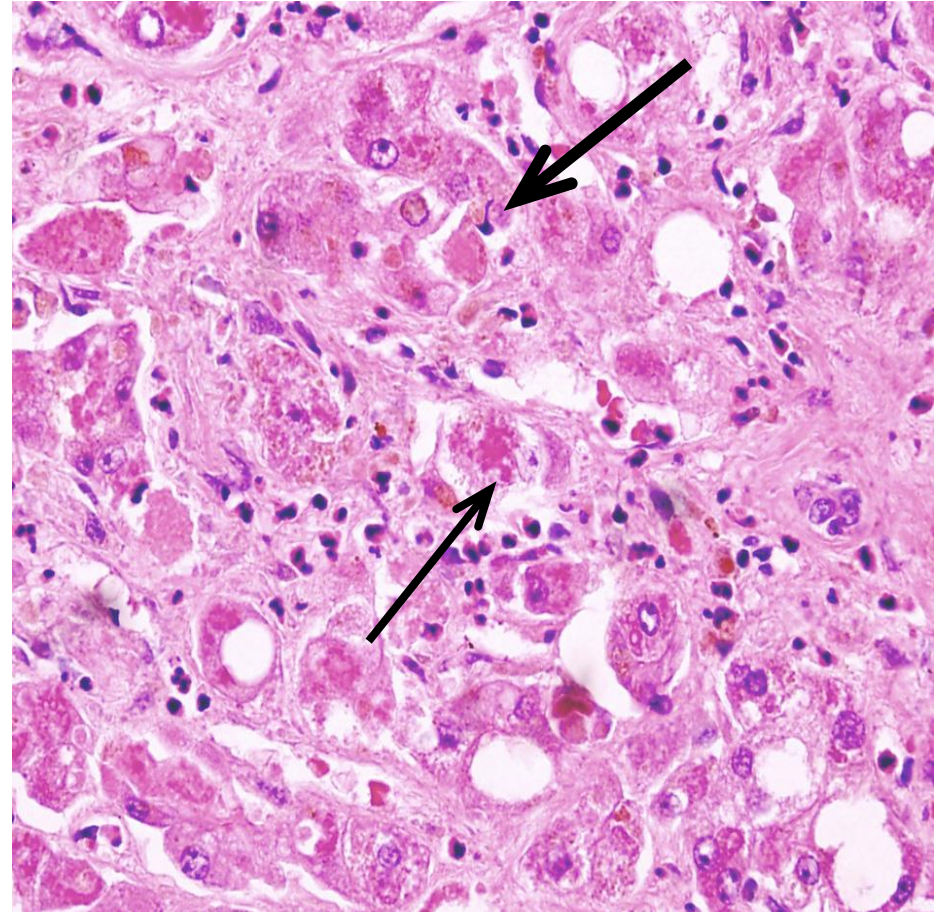
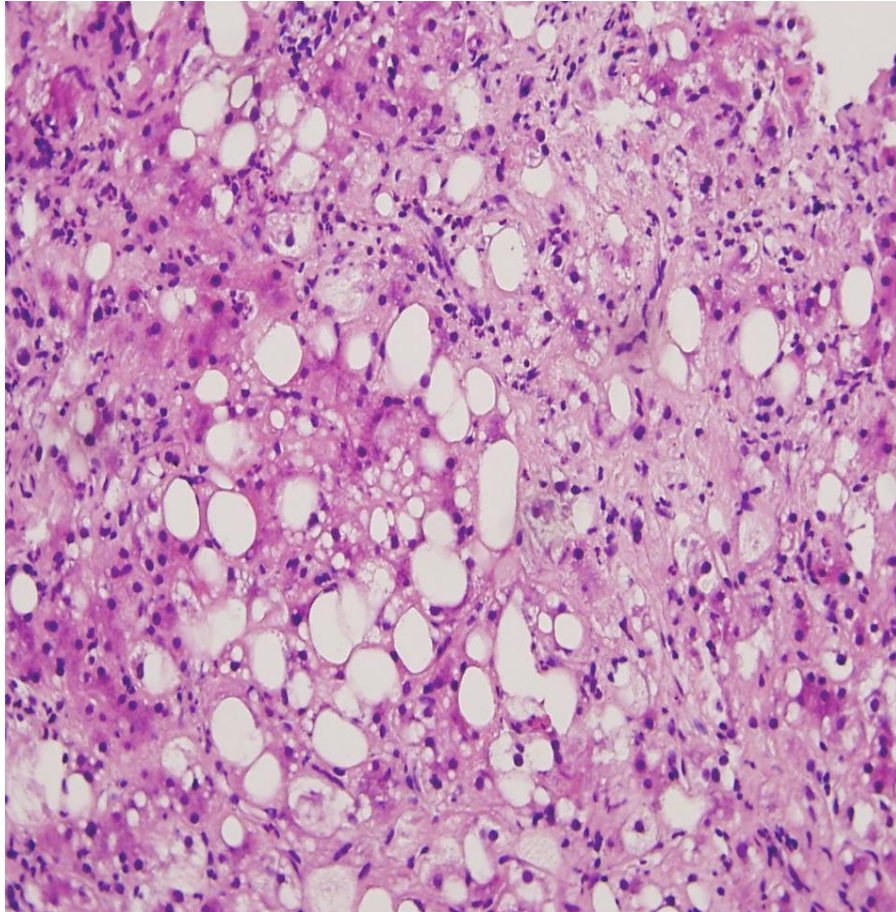
Az alkoholos májbetegség formái (2.)

- *Alkoholos zsírmáj* (Fatty liver)
 - leggyakoribb
- *Alkoholos hepatitis*
 - Gyorsan kialakuló sárgaság, hányinger, anorexia, láz, hasi fájdalom, leukocytosis, GOT emelkedés ≥ 50 IU/ml, etc.
 - „acute-on-chronic” májelégtelenség (hepatikus és extrahepatikus szervi elégtelenség, mortalitás akár 30%), de lehetséges aszimptomatikus
 - Májsejt nekrozis, Mallory_Denk testek (alkoholos hyalin), neutrofilek, perivenuláris fibrózis
 - Évente kb 3% progresziál cirrhosisba
 - 3 csoport:
 - „definite alcoholic hepatitis”, „probably alc.hep.”, „possible alc.hep.”
 - Fokozatok („scorings”):
 - Enyhe, mérsékelt, súlyos
- *Alkoholos cirrhosis*
 - Szteatózissal vagy anélkül

Alkoholos és nem-alkoholos májbetegség

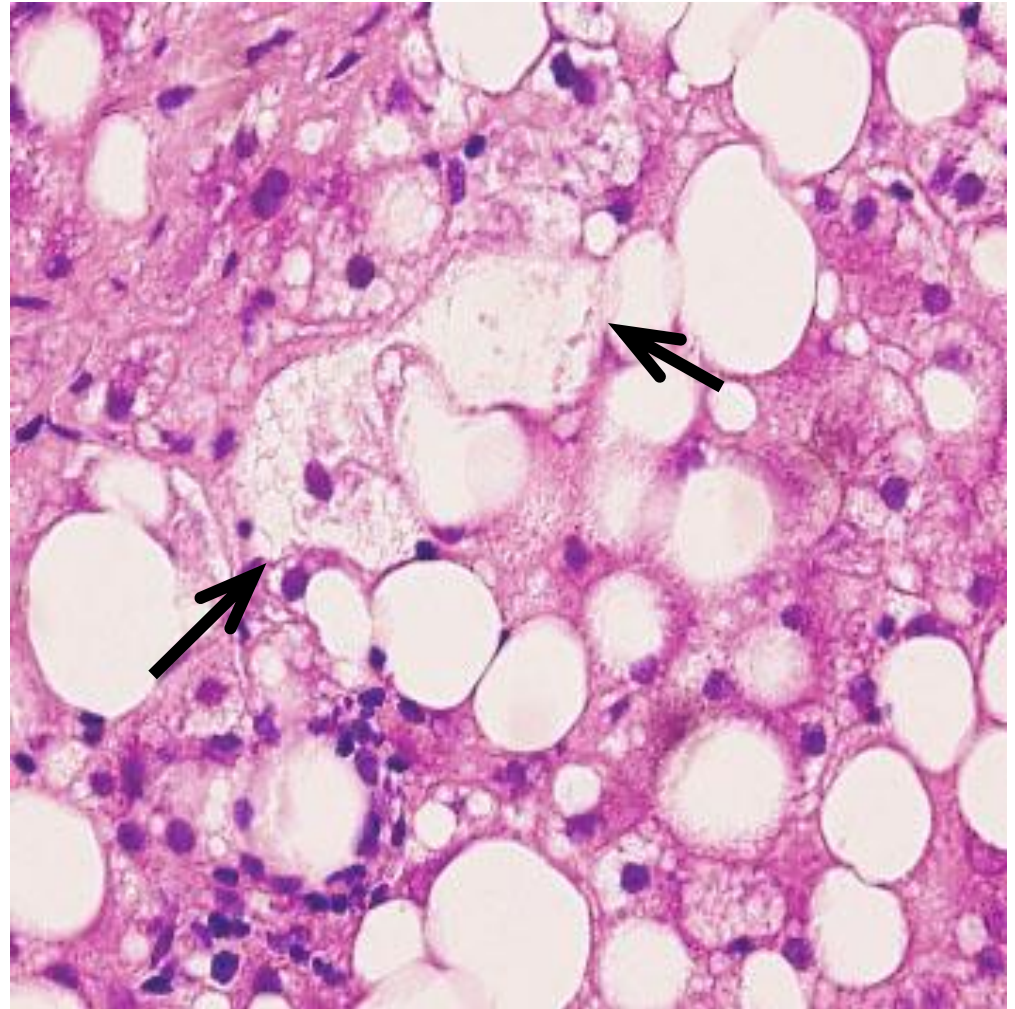
- ALD : alkoholos májbetegség (alcoholic liver disease)
- ASH : alkoholos steatohepatitis
- NAFLD : nem alkoholos zsírmáj (non alcoholic fatty liver disease)
- NASH : nem alkoholos steatohepatitis

A NASH/ASH HISZTOLÓGIÁJA



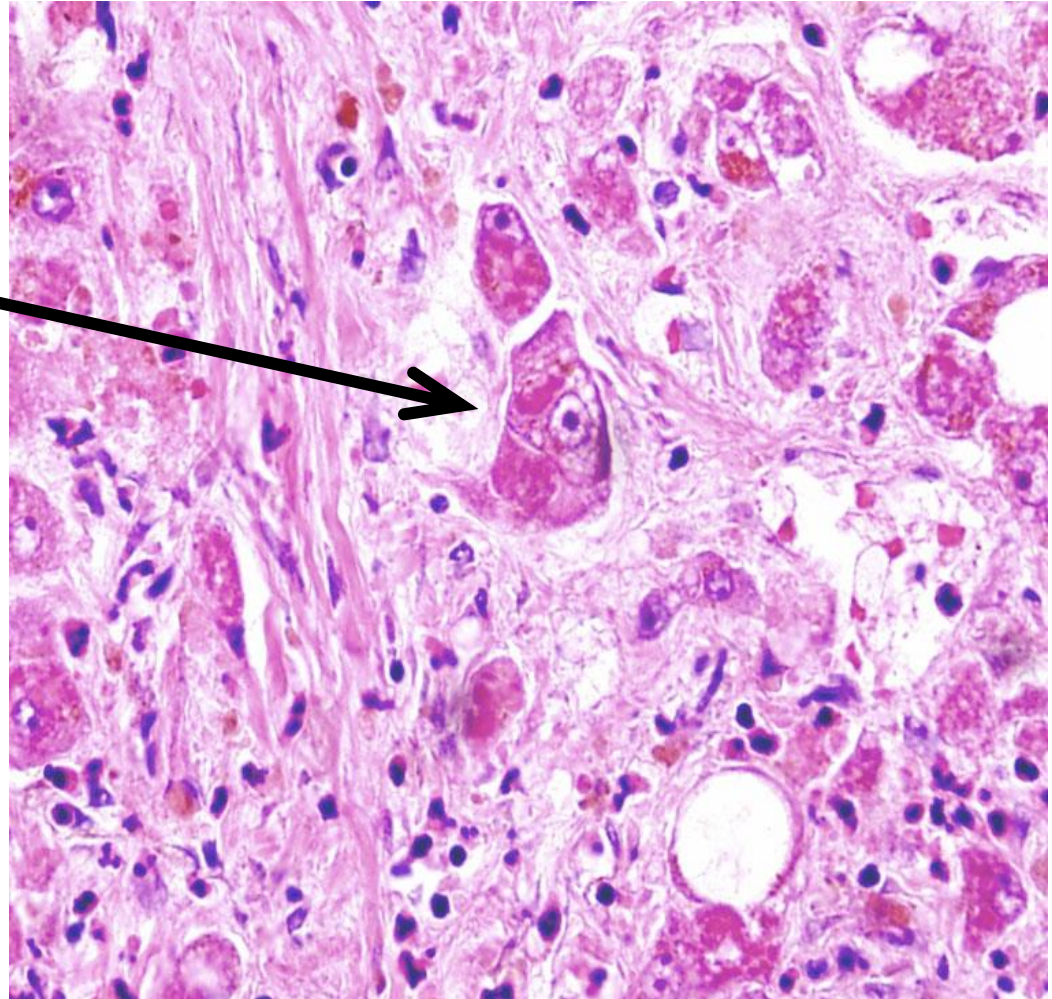
A NASH/ASH HISZTOLÓGIÁJA

- duzzadás,
- ballon sejt
- steatosis
- gyulladás



AZ MALLORY- DENK TEST (alkoholos hyalin) JELLEMZŐI (**)

- Hyalin



NASH definíciója (**)

Hisztológia: ASH képevel megegyező
 steatosis

 gyulladás (lobularis / portális)

 Mallory testek (+ / -)

 fibrózis/cirrhosis

Alkohol abusus hiánya

Egyéb aktív májbetegség hiánya

NAFLD/NASH etiológiája (**)

Metabolikus

(obesitas, diabetes – T2DM, hyperlipidaemia, parenteralis táplálás, stb.)

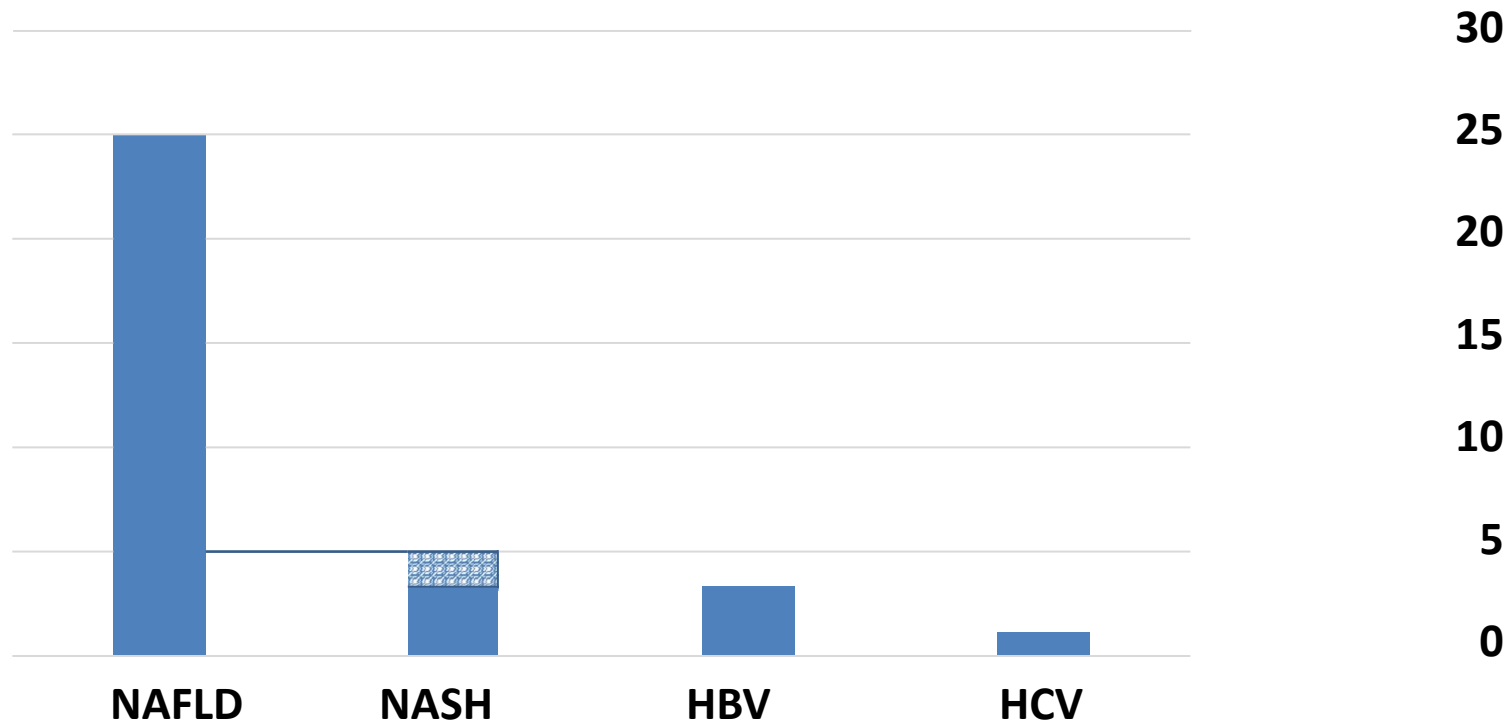
Gyógyszerek (corticosteroidok, szintetikus oestrogenek stb)

Sebészi beavatkozások

(vékonybél resectio, jejunoilealis bypass, stb.)

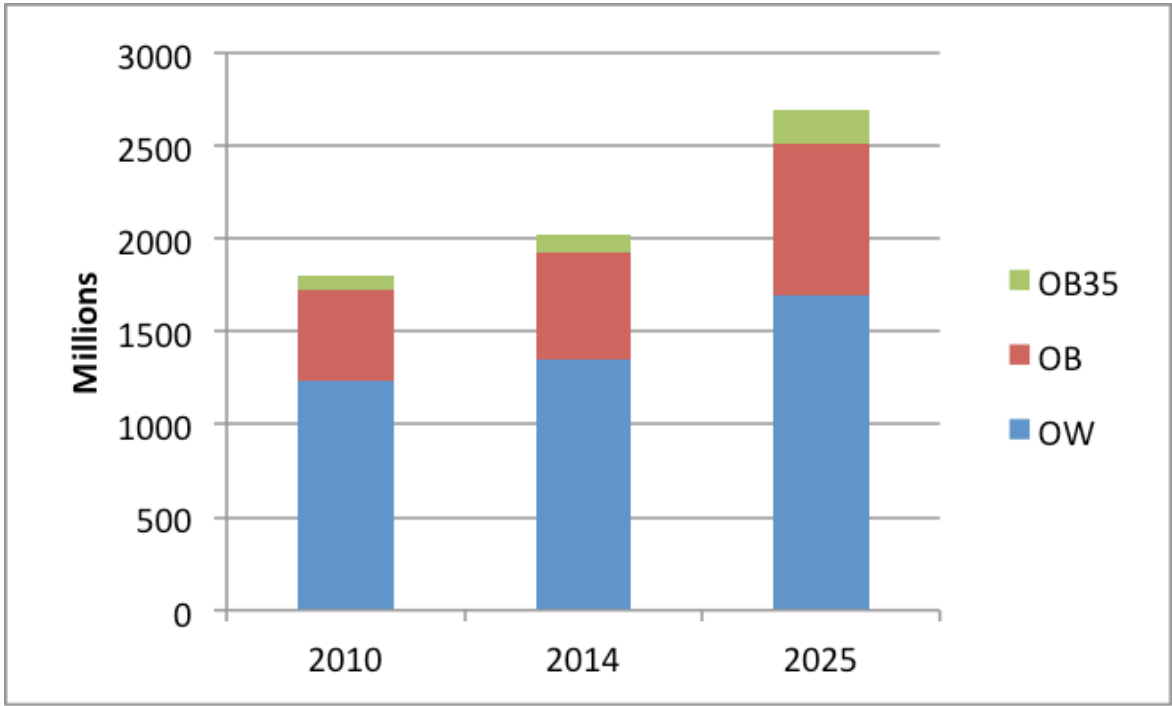
Egyéb (a - β lipoproteinaemia, stb.)

Global prevalence of major chronic liver disorders

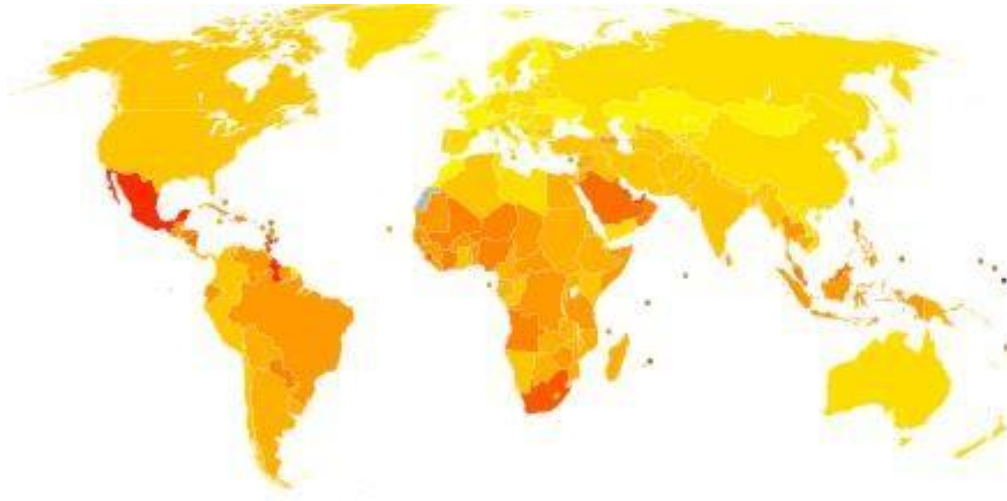


GROUND KE. *Av Sp Environm Med* 1982;53:148; GRANT LM & LISKERMELMAN M. *Ann Hepatol* 2004;3:939; KLEINER DE, *et al. Hepatology* 2005;41:131321
WILLIAMS CD, *et al. Gastroenterology* 2011;140:12431; VERNON G, *et al. Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:27485; RINELLA ME. *Hepatology* 2011;54:111820
CHALASANI N, *et al. Gastroenterology* 2012;142:1592609; RINELLA ME. *JAMA* 2015;313:226373; ESTES C, *et al. Hepatology* 2018;67:123133
YOUNOSSI Z, *et al. Hepatology* 2016;64:157786; WHO Global Hepatitis Report 2017

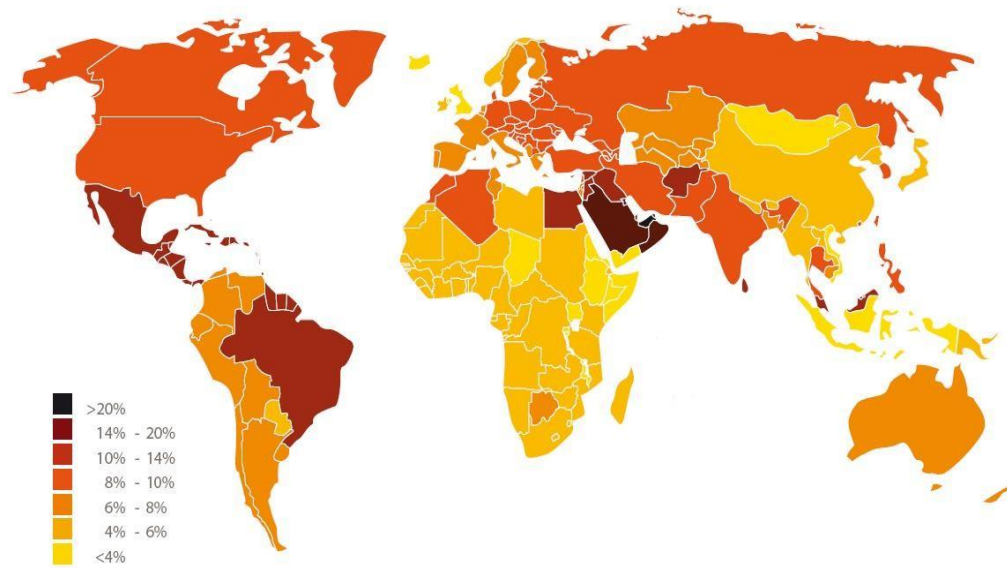
Trends for global overweight, obesity and severe obesity



<http://blog.wcrf.org/wpcontent/uploads/2015/09/WOGraph.png>



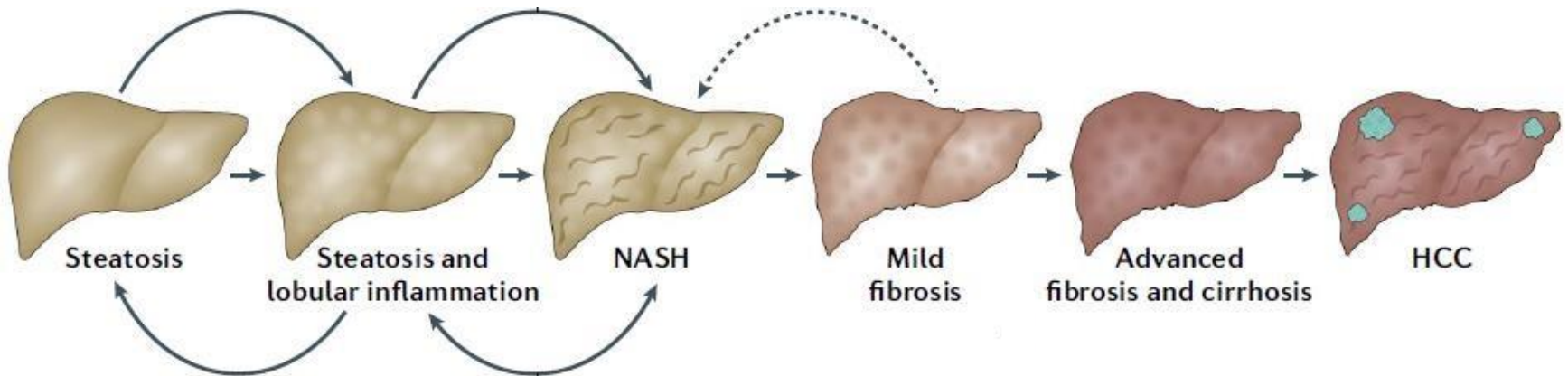
**Diabetes
in 2010**



**Diabetes
in 2025**

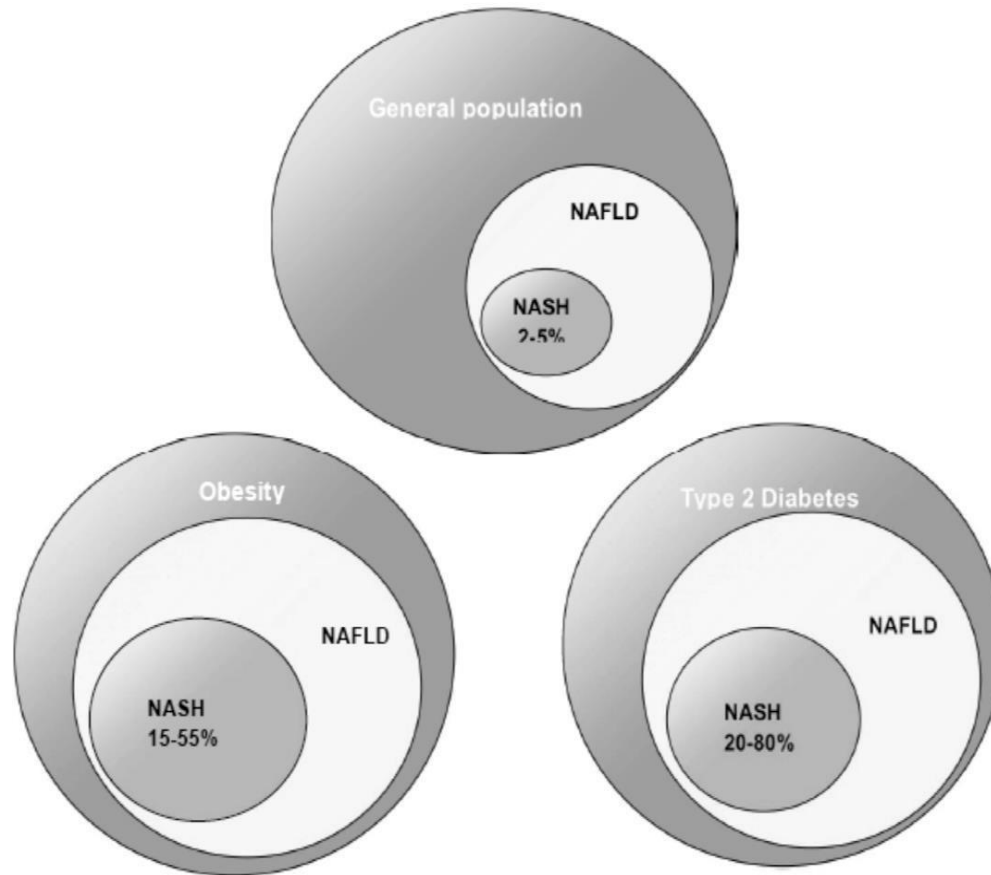
Source: www.who.org

Natural history of NAFLD X



NAFLD The dimension of the problem

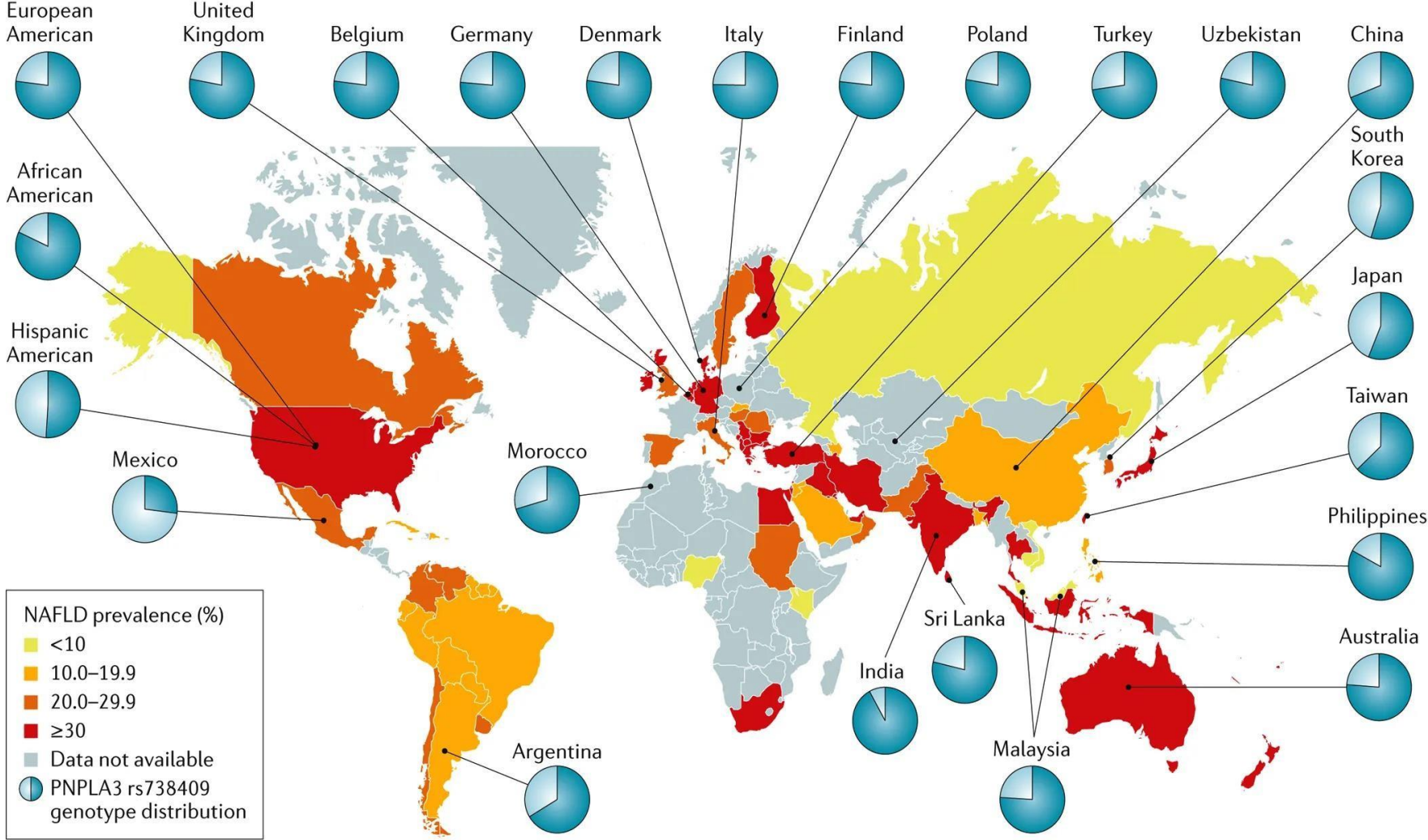
Obesity
1 billion persons
overweight or obese
around the world



Hepatologists only see the most severe cases (the tip of iceberg), and have a scarce idea of the global extent of disease

Diabetes
> 380 million cases
(550 in 2030)

NAFLD affects one quarter of the global population



Obesity and diabetes as risk factors for NALD and NASH (*J.Hepatol.* 2019)

- T2DM is on rise
- 400 million with diabetes (in 2015), 90% T2DM (WHO)
- Diabetes-caused deaths 1,5 million in 2012
- Diabetes begins to increase around puberty especially in children who are overweight
- The prevalence of NASH/NAFLD in T2DM over 60%
- T2DM accelerates the course of NAFLD, and is a predictor of advanced fibrosis and mortality

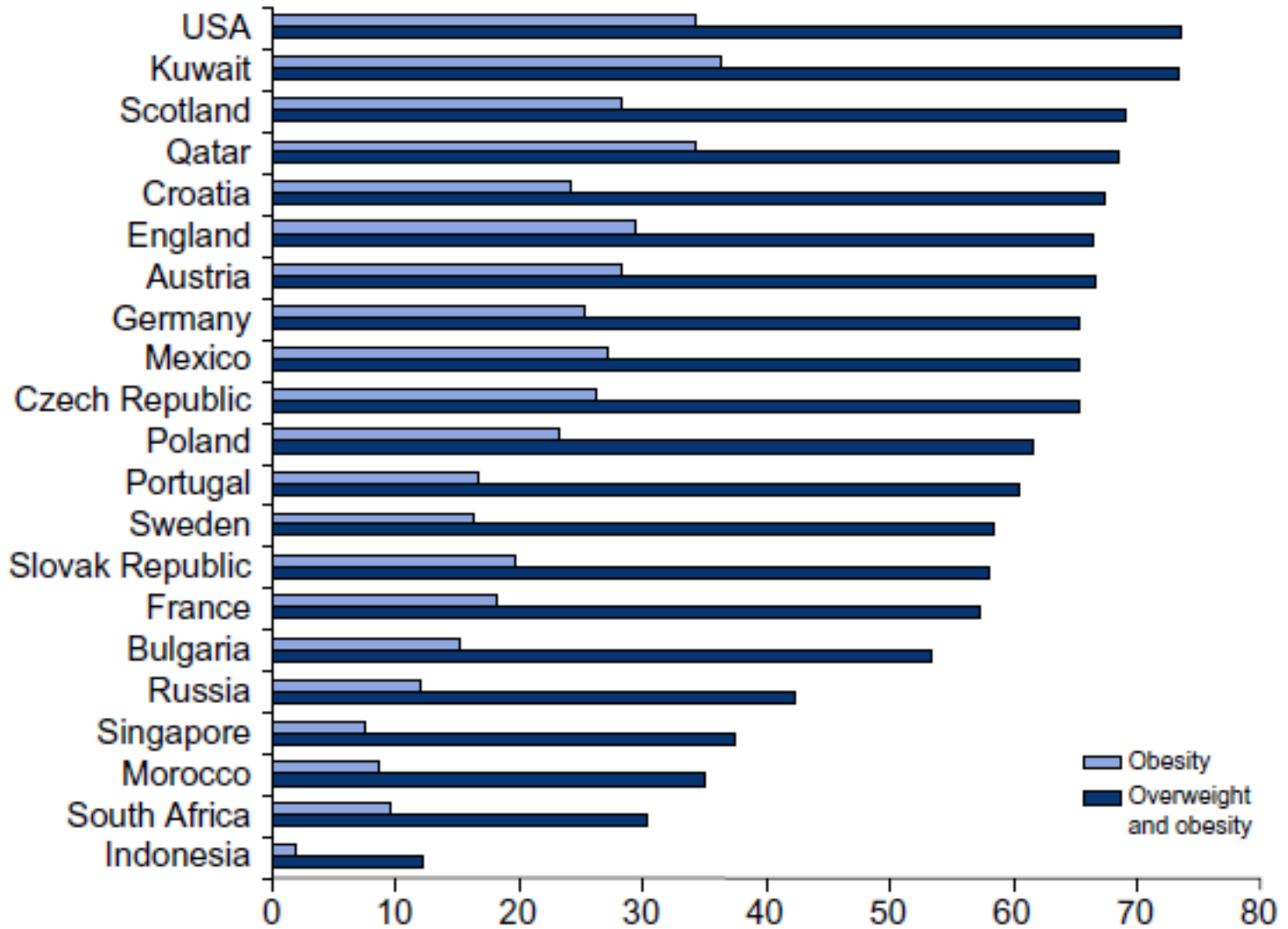
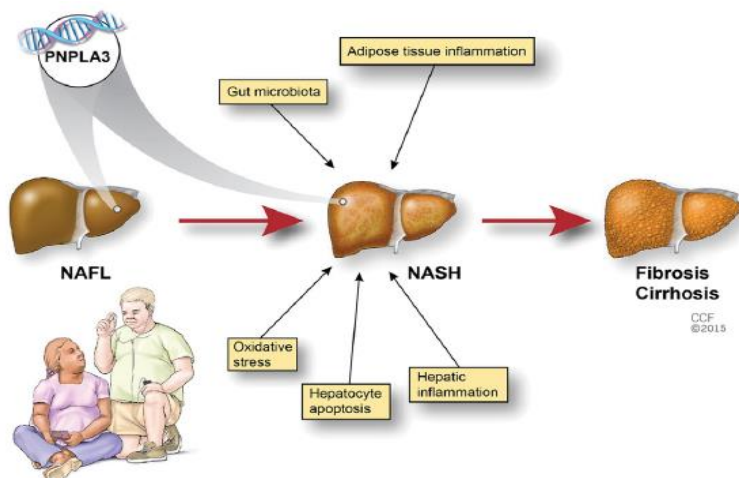


Fig. 1. Countries with the highest adult prevalence rate of overweight and obesity. (World Population: 7,505,257,673 and World Obesity Population: 774,000,000).^{8,20}

Gyermekekori 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

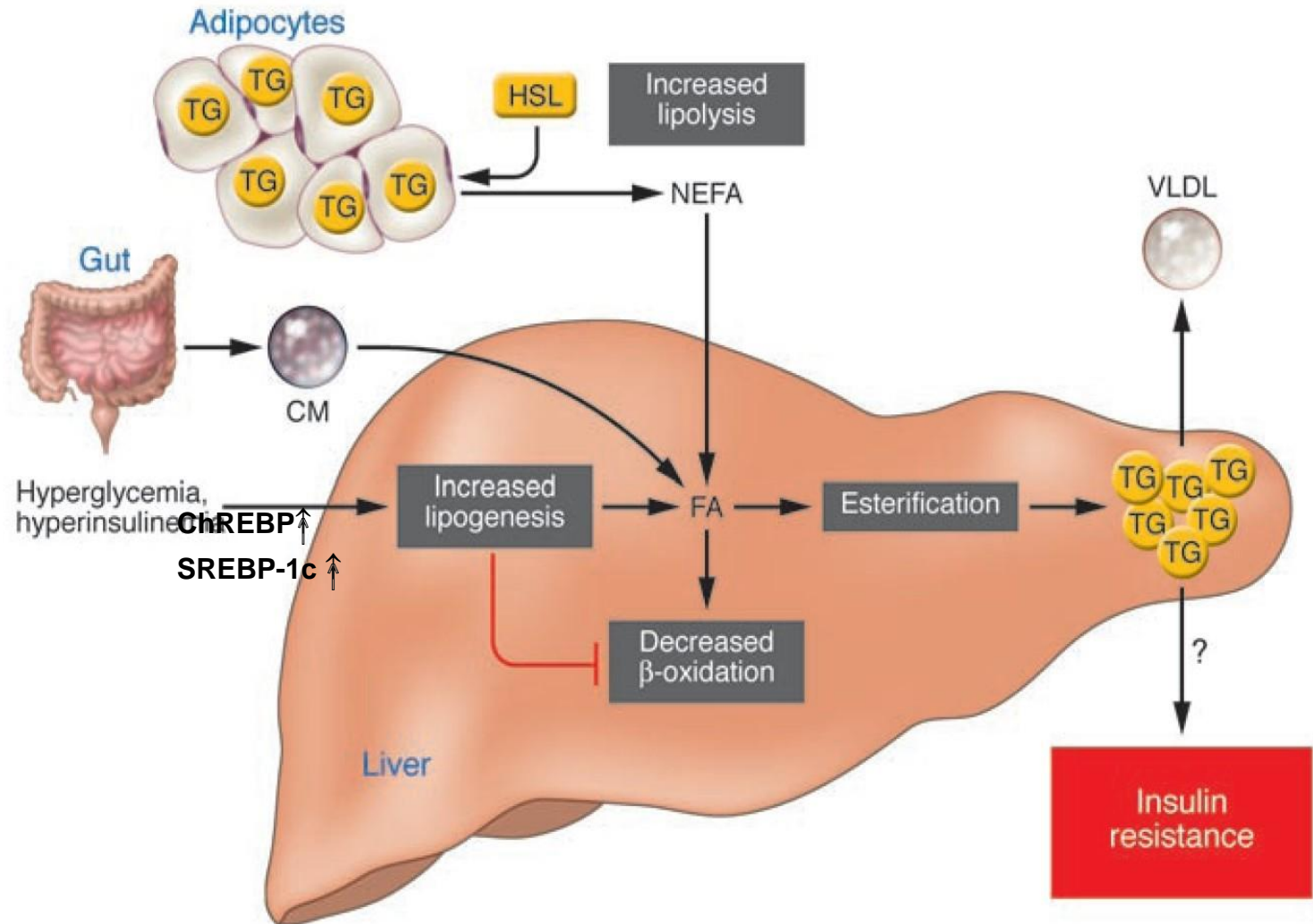
„Lean” („soványak”) NAFLD

- BMI is lean
- But: may be
 - metabolic abnormality
 - congenital or acquired lipodystrophy
 - Genetic factors (PNPLA3 allele etc)
 - Congenital defects of metabolism (lysosomal acid lipase deficiency)
 - Endocrine disorders (polycystic ovarian sy, hypothyreodism, growth hormon deficiency)

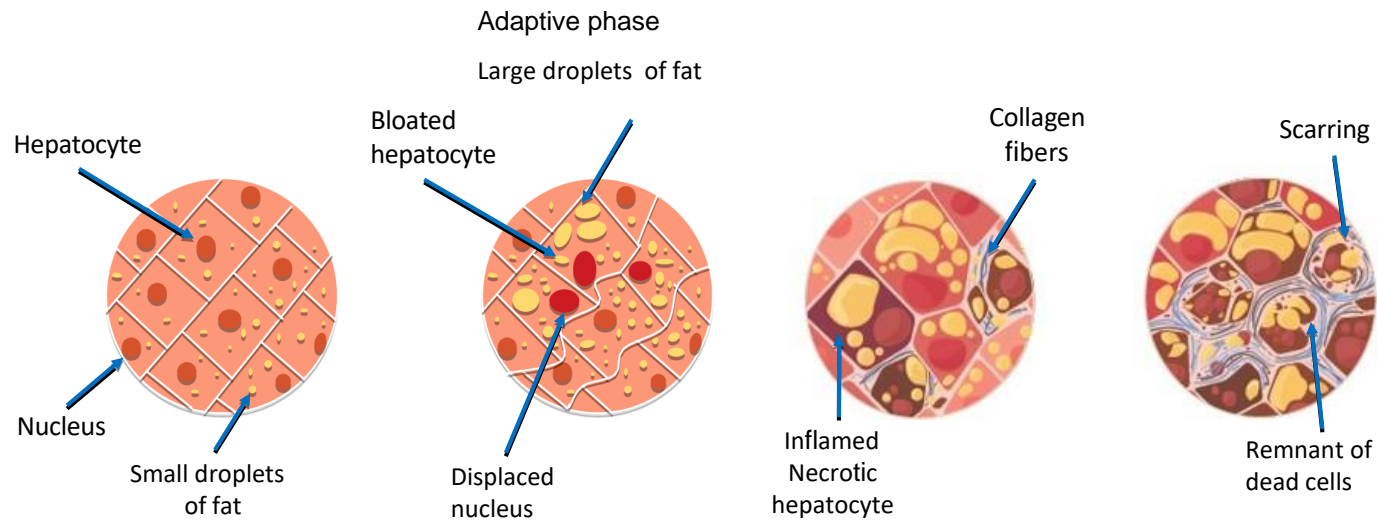
Mortality in NAFLD

- Cardiovascular disease – 5-10 % in NAFLD
- Associated metabolic syndromes
- Cirrhosis
- HCC – 7 fold increase
- Transplantation

Prof Massimo Pinzani: PATHOPHYSIOLOGY OF NAFLD AND NASH Metabolic Defects Leading to Steatosis



NASH Fibrosis: Stage-dependent Mechanisms



No evident necrosis

Defective Autophagy
LIPOTOXICITY
Oxidative Stress Genetic factors

Evident necrosis

Chronic Wound Healing Increase
intestinal permeability Complex
inflammatory networks Genetic factors

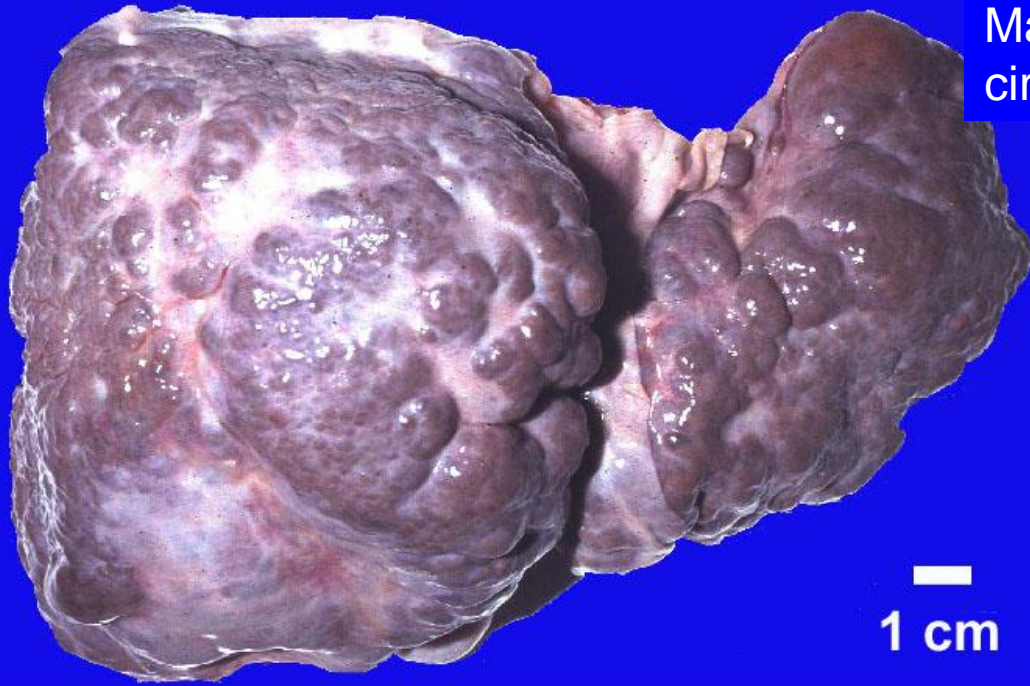
Cirrhosis (1) (**)

- Cirrhosis a máj szerkezeti torzulásával, átépülésével, nodulus és ktsz-es septum képződéssel járó krónikus gyulladása.
- **Osztályozás:**
 - **Morfológiai:** micronodularis-, macronodularis, vegyes
 - **Etiológia:** alkoholos, nutricionális, virális, postnecrotikus, autoimmun, toxikus, biliaris (primer, szekunder), anyagcsere zavarokon alapuló (Fe, Cu, glycogenosis, tyrosinaemia, Gaucher kór, etc)

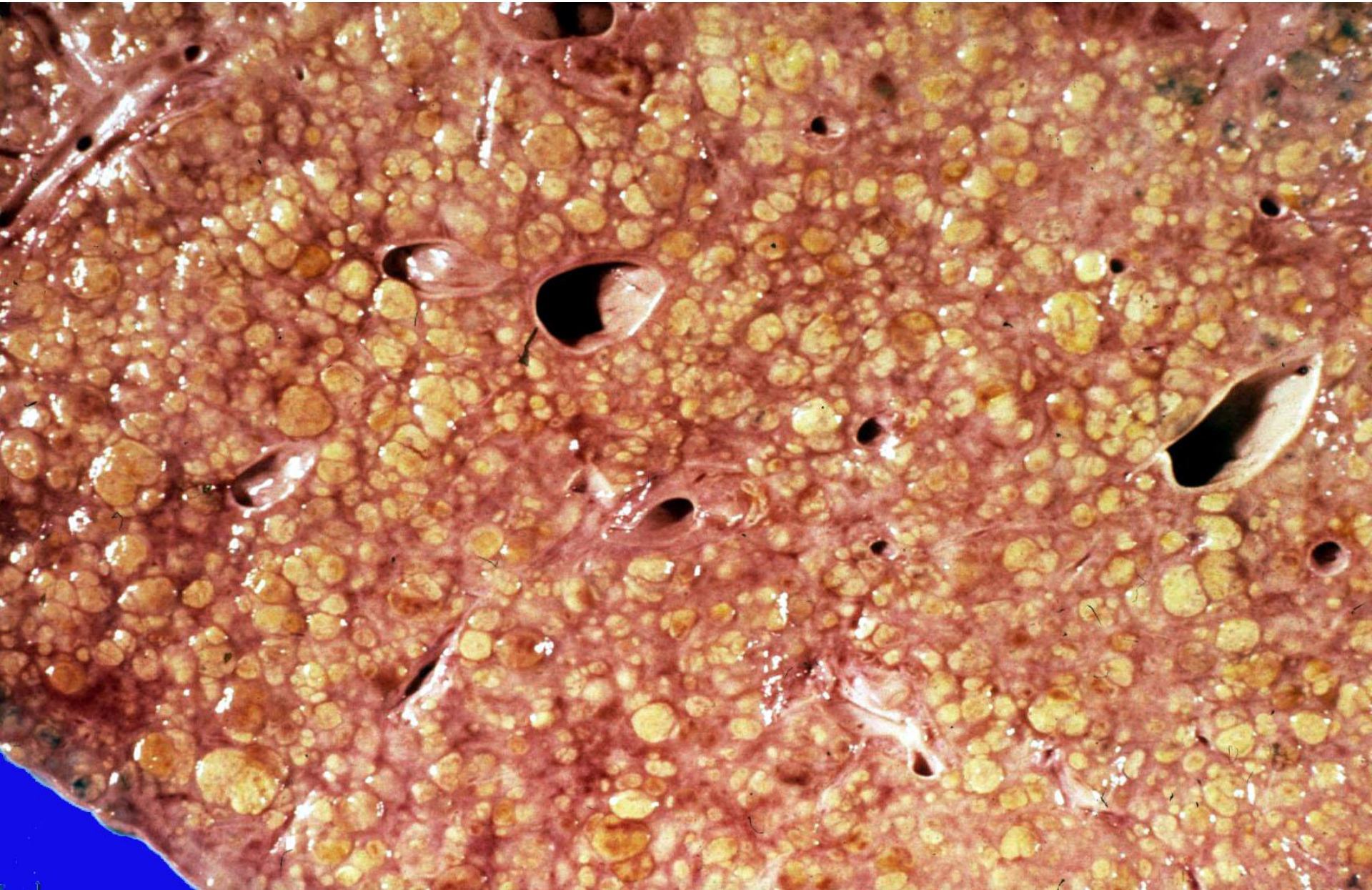


1 cm

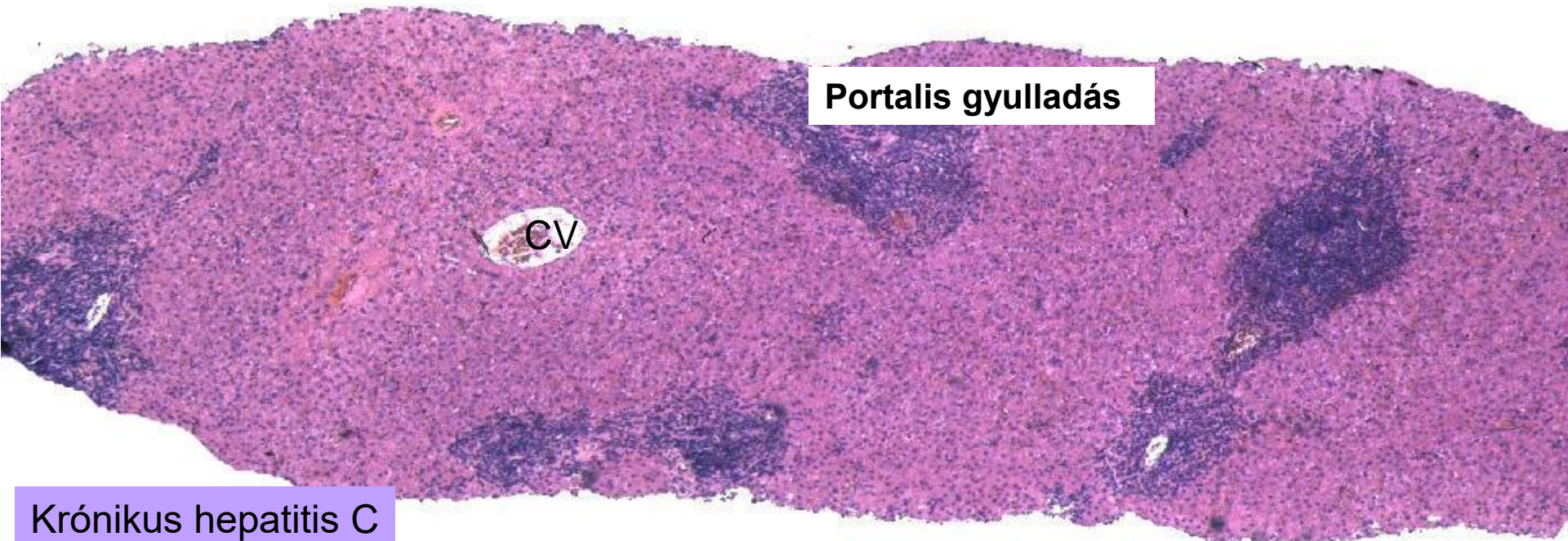
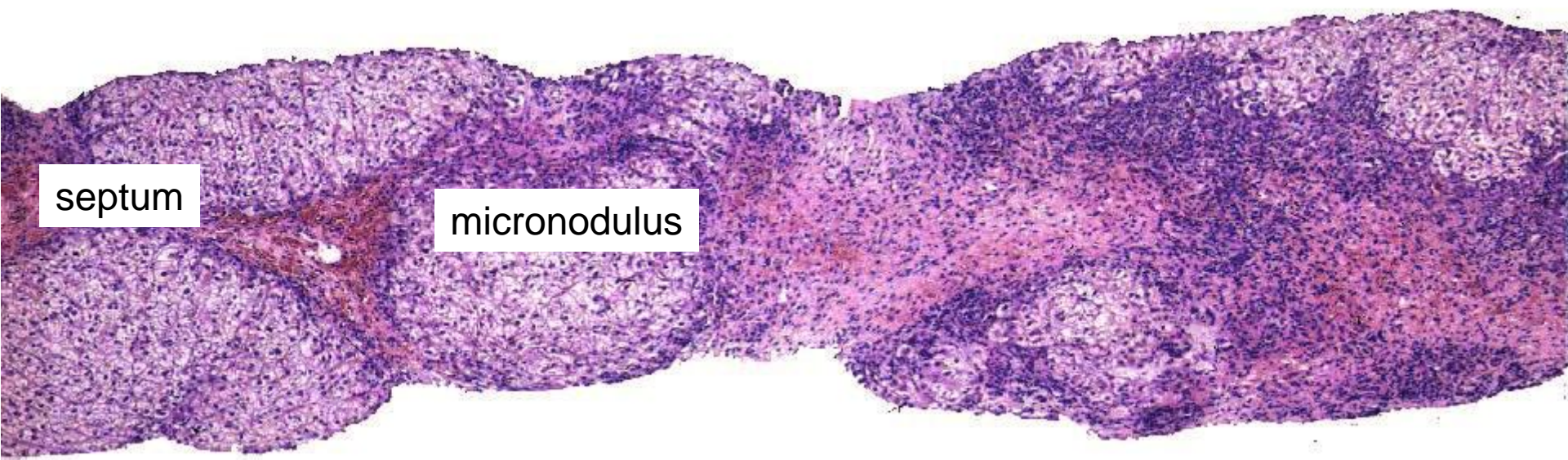
Macronodularis/vegyes
cirrhosis



Cirrhosis



Micronodularis cirrhosis. HE festés



Krónikus hepatitis C

CIRRHOSIS (2) (**)

- **A cirrhosis tünetei, szövődményei**
 - **Májelégtelenség (1)**
 - Icterus
 - Hepaticus encephalopathia (I-IV stádium)
 - Foetor hepaticus
 - Hepatorenális szindróma
 - Véralvadási zavar
 - Hypalbuminaemia
 - Endocrin zavarok (feminizáció, gynecomastia, testicularis atrophia, impotencia, póknaevusok, erythema plantare, palmare etc)

Nemesánszky-Schaff-Szalay
Hepatologia Oktató CD 2004 Falk



Nemesánszky-Schaff-Szalay
Hepatologia Oktató CD 2004 Falk

**Caput medusae
gynecomastia**

VIDEO



Nemesánszky-Schaff-Szalay
Hepatologia Oktató CD 2004 Falk



dobverő ujjak



óraüveg körmök



Nemesánszky-Schaff-Szalay
Hepatologia Oktató CD 2004 Falk



csillagnaevus közelről



CIRRHOSIS (3) (**)

- Vaszkuláris májelégtelenség (2)
 - Portális hipertenzió
 - **Okai:** prehepatikus (v.portae thrombosis), intrahepatikus (cirrhosis), poszthepatikus (c.hepaticae thrombosis – Budd-Chiari-szindróma)
 - **Következményei:**
 - Ascites
 - Varix képződés (portoszisztémás shunt)
 - Splenomegalia

A halál leggyakoribb okai cirrhosisban (**)

- Oesophagus varix ruptura
- Májkóma
- Interkurrens betegség

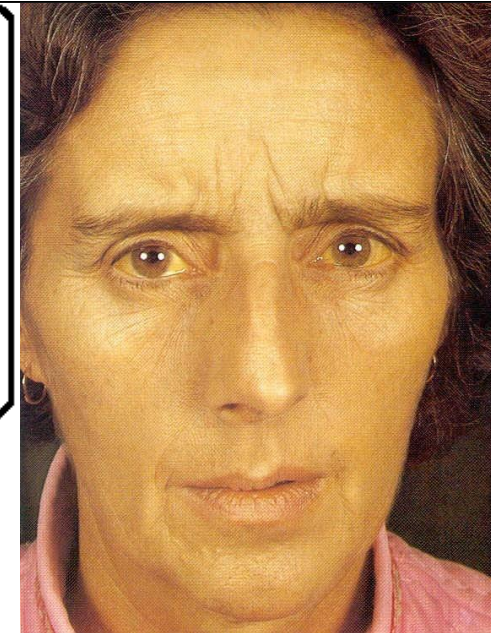
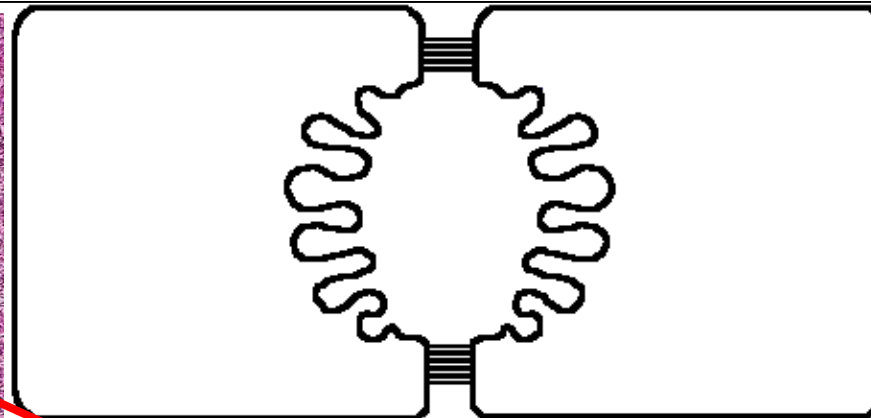
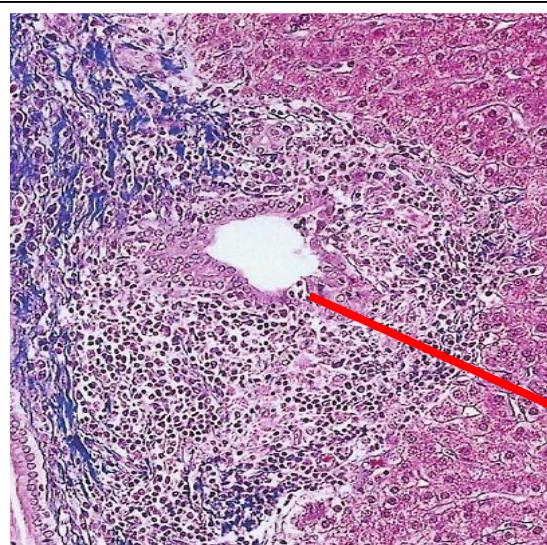


Az intrahepatikus epeútrendszer („saját”, elsődleges) betegségei (**)

- **Primer biliaris cholangitis („cirrhosis”) (PBC)**
 - Autoimmun, nőkben gyakoribb, ALP, AMA, seBi, szövettan: 4 stádium
- **Szekunder biliaris cirrhosis**
 - Epeút obstrukciót követően (kő, tumor, striktúra), epeúttágulat, cholestasis
- **Primer szklerotizáló cholangitis (PSC)**
 - Autoimmun, ffi-ban gyakoribb, colitis ulcerosa, kis és nagy epeutak szakaszos szűkülete, hagymalevél fibrosis

Primary biliary cholangitis* (PBC)

Characteristics



Sherlock and Summerfield, 1991

Florid, non-suppurative, destructive cholangitis

Women : Men Age at diagnosis

Survival without treatment

Cholestasis ALP, γ GT

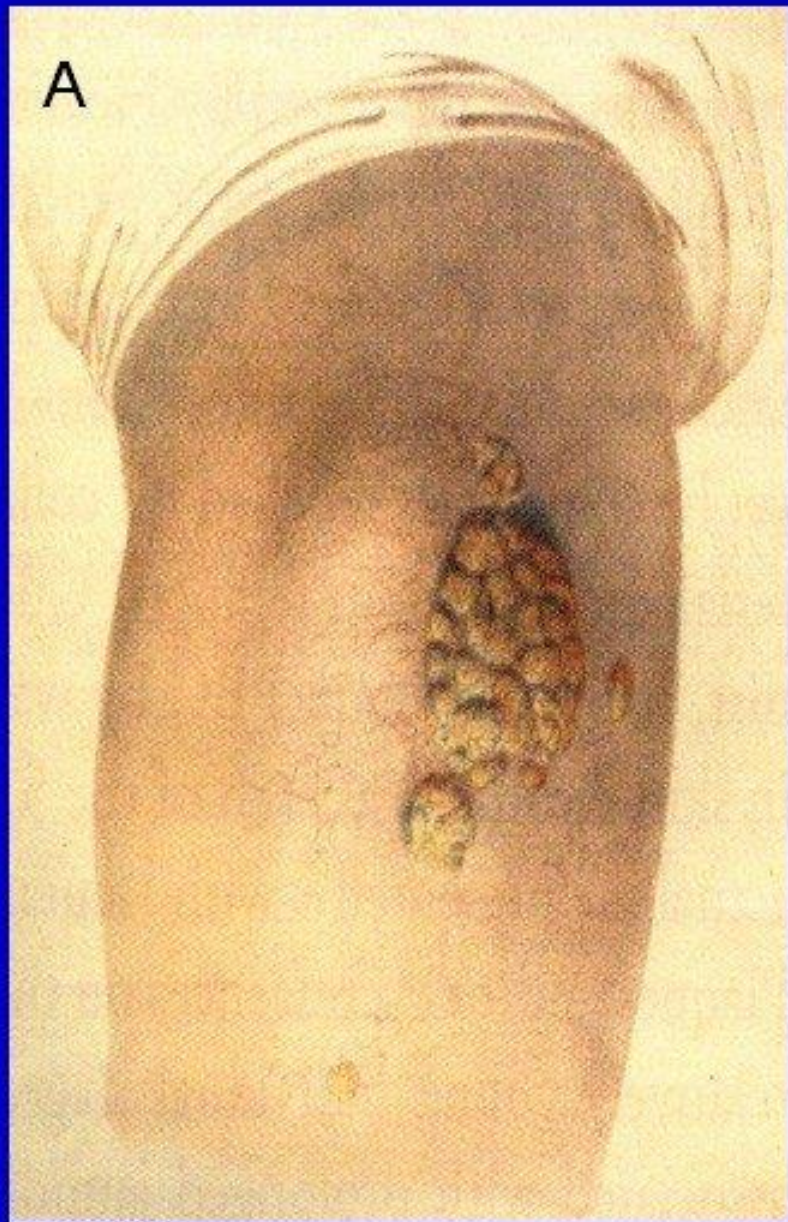
Autoantibodies

AMA (anti-PDC-E2)

Symptoms

- Fatigue
- Pruritus
- Sicca syndrome
- ...

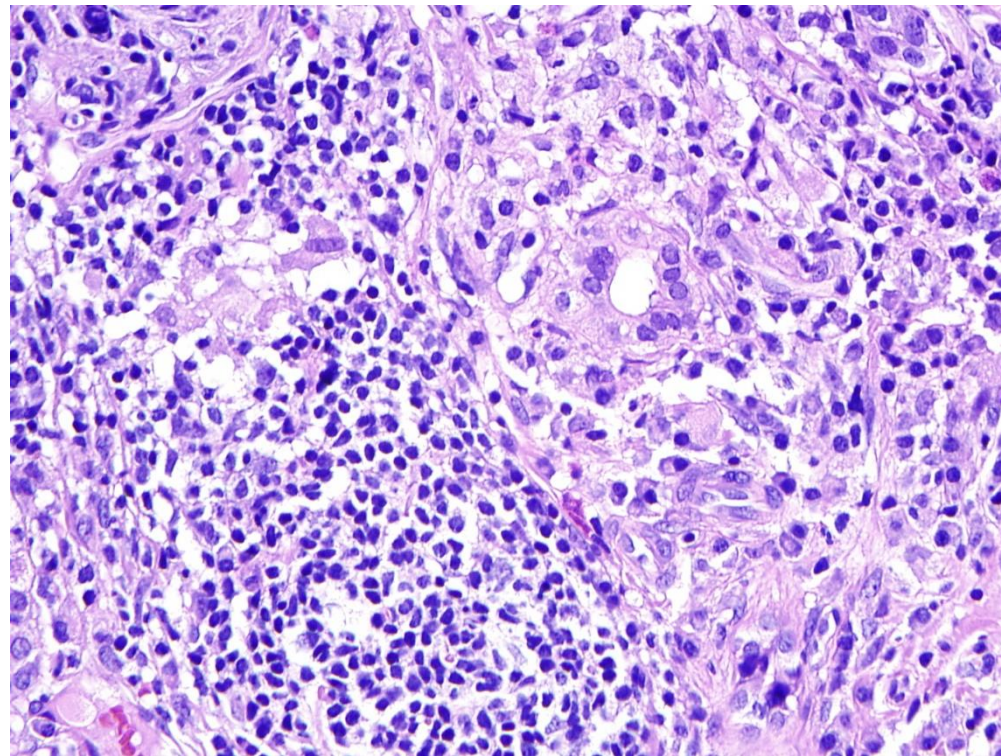
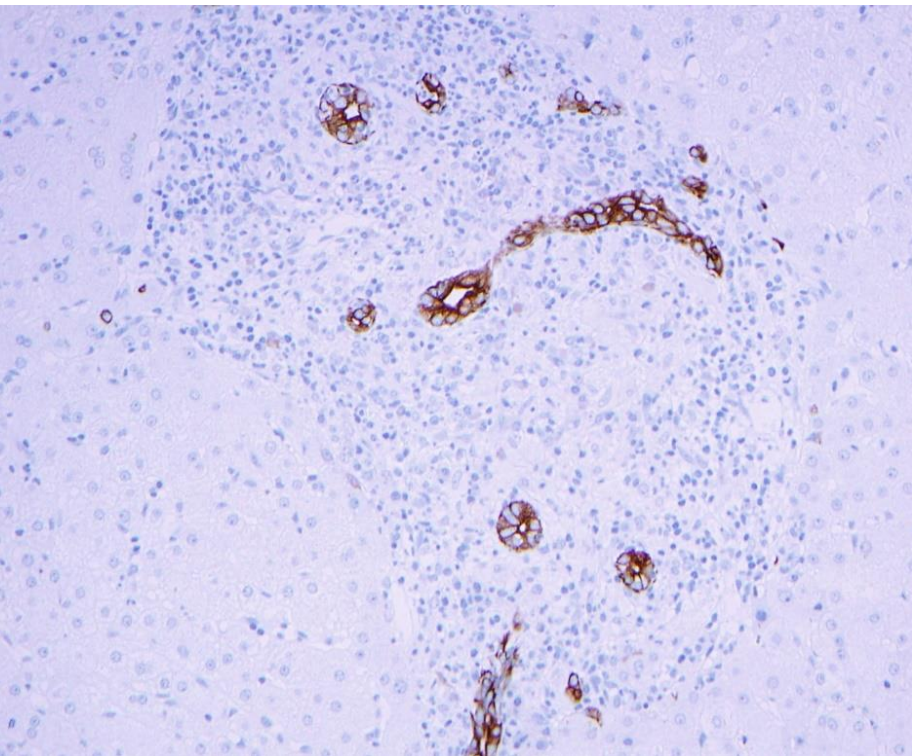
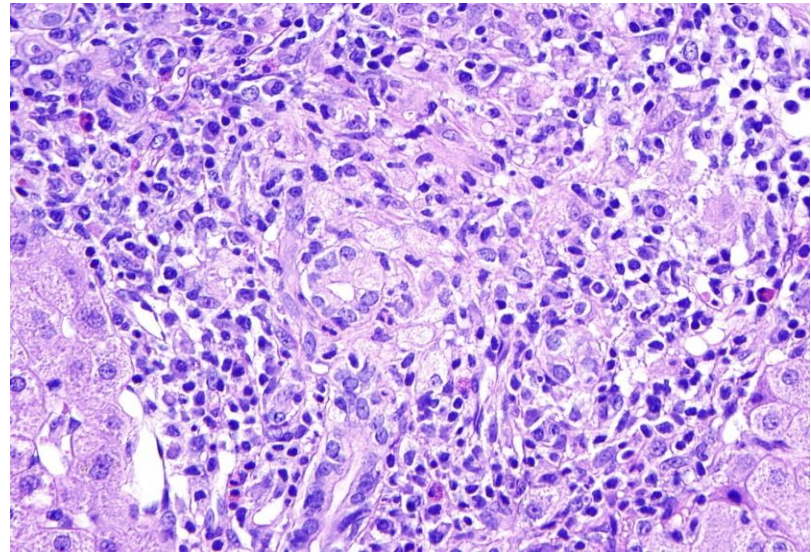
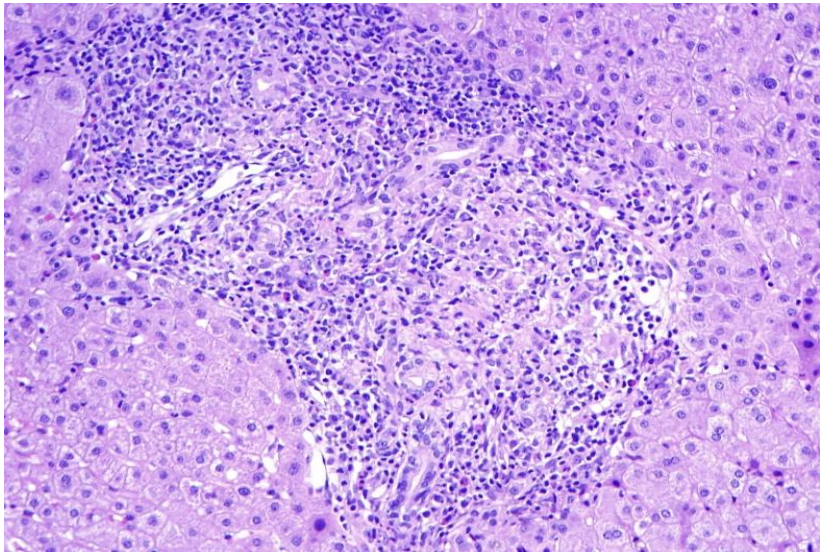
Xanthomák PBC-s beteg könyökén. A: Addison rajza (1851) B: Foto 1981



Xanthomatosis PBC-s beteg tenyerén



PBC



Primary sclerosing cholangitis (PSC)

Age at manifestation (yrs, mean)

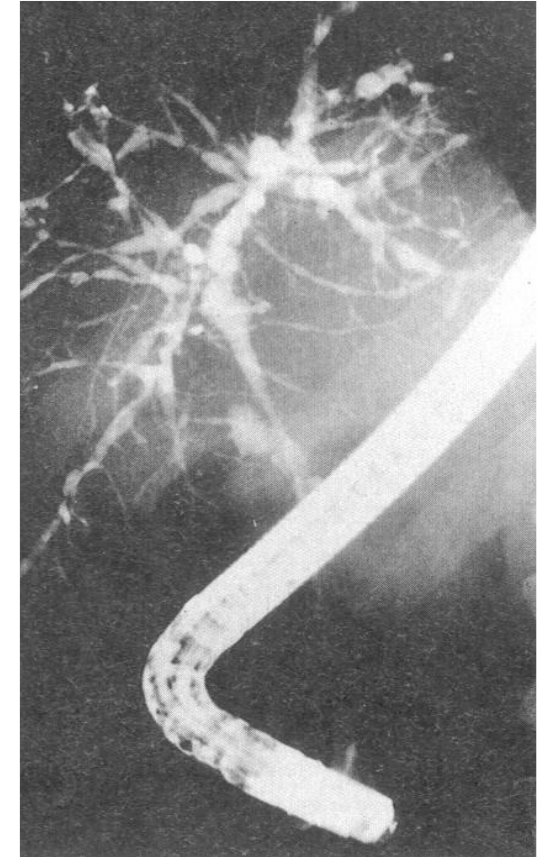
38.9 Male gender 64%

Inflammatory bowel disease

68%

Cholangiocarcinoma 7%

Colorectal carcinoma 3%



m, 42 years

Boonstra, Ponsioen et al., Hepatology 2013;58:2045 (population-based cohort [n=590, follow-up 92 months] covering the Northern half of the Netherlands)

PSC ERCP KÉPE

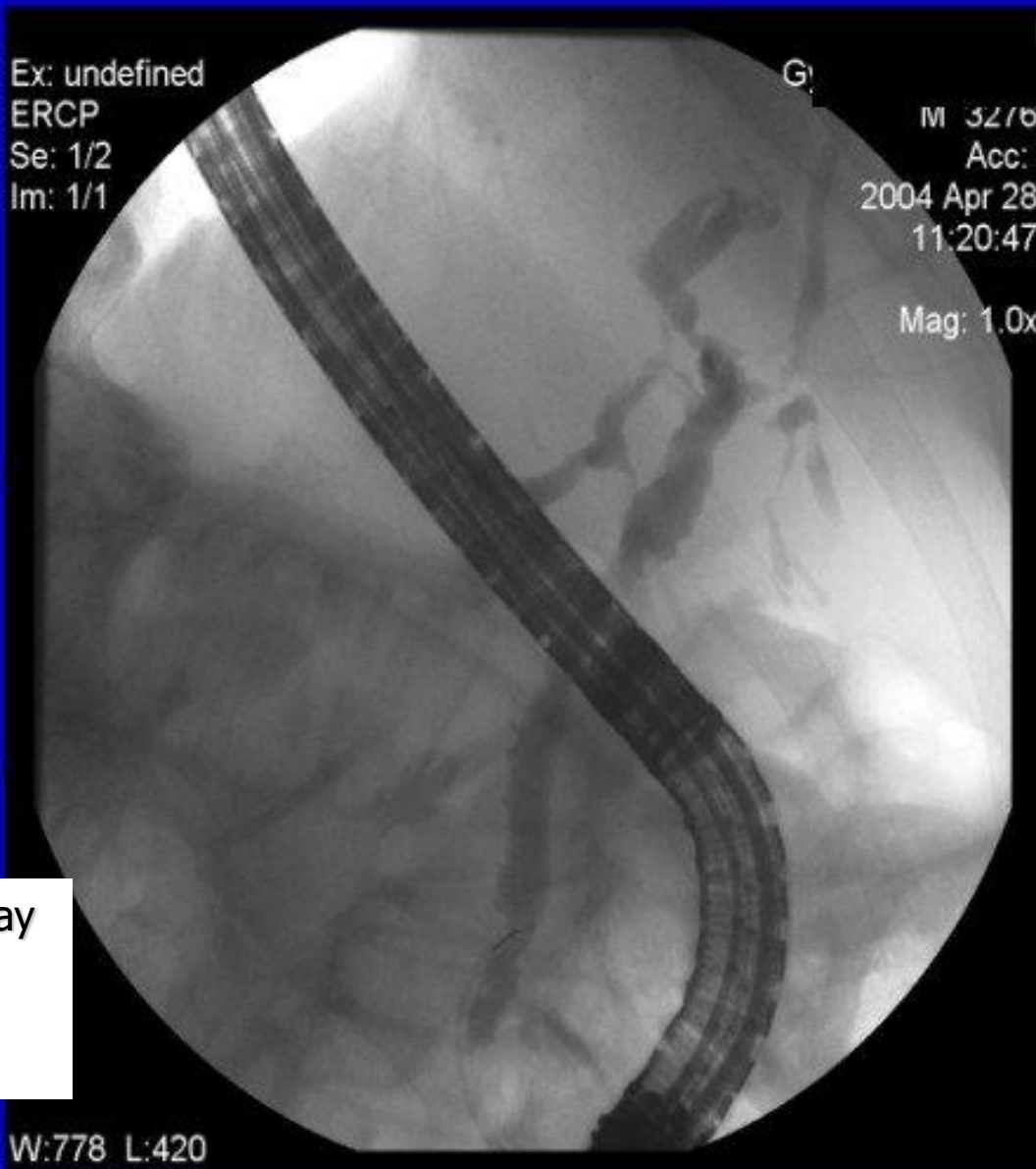


Szűkületek-
tágulatok

Gyöngyfűzér-
szerű kép

Nemesánszky-Schaff-Szalay
Hepatologia Oktató CD
2004 Falk

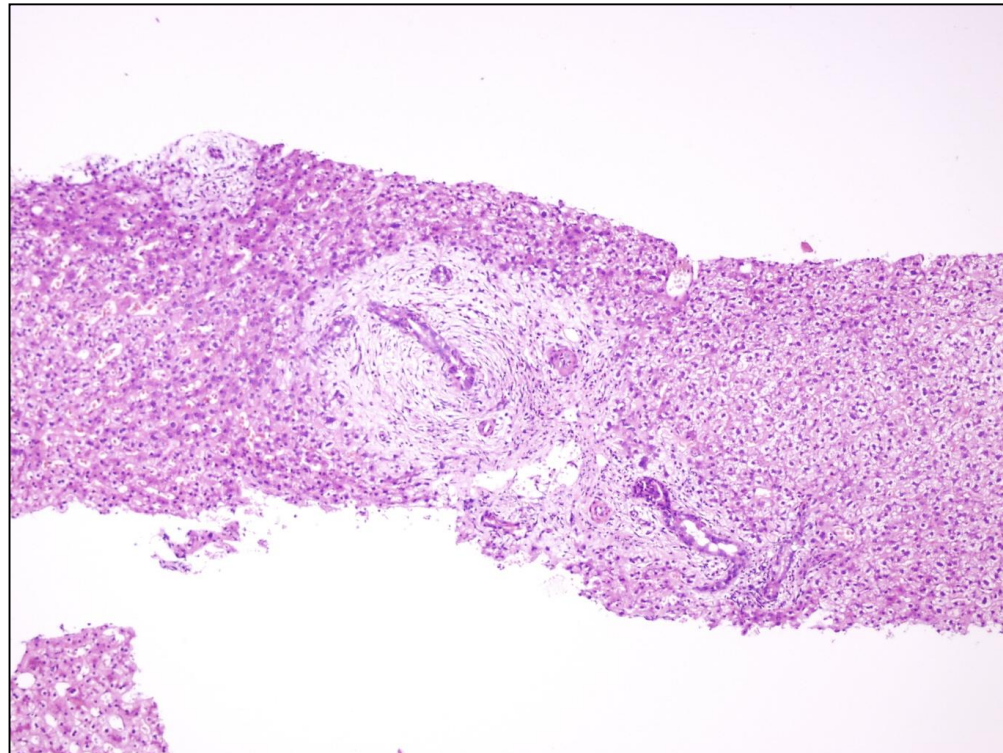
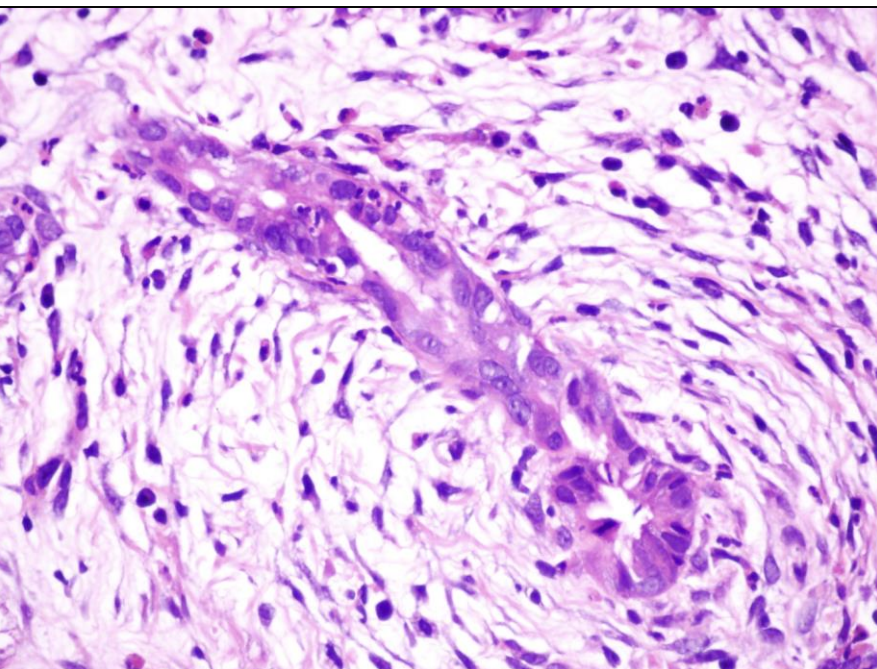
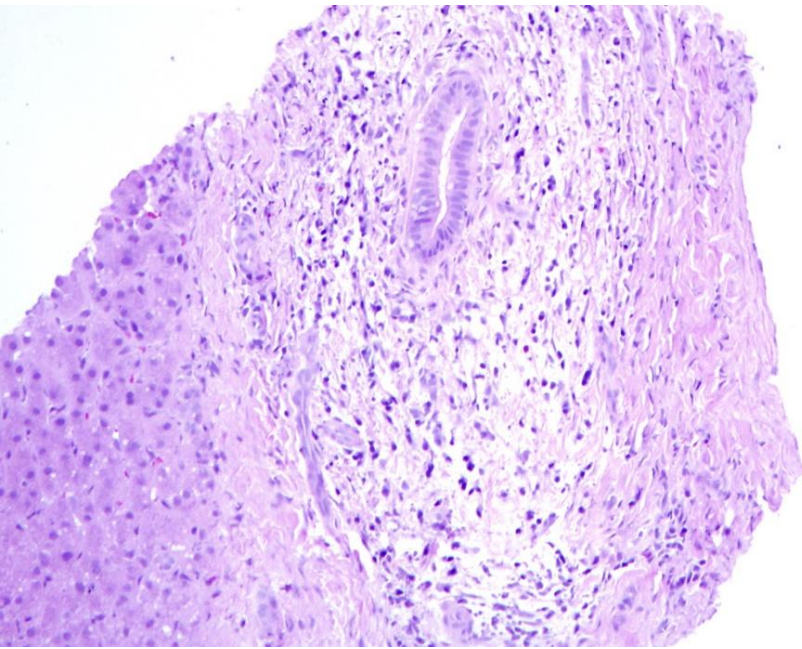
Primer sclerotisáló cholangitis ERCP



Szűkületek-
tágulatok az
epeutakon

Nemesánszky-Schaff-Szalay
Hepatologia Oktató CD
2004 Falk

Primer szlerotizáló cholangitis PSC

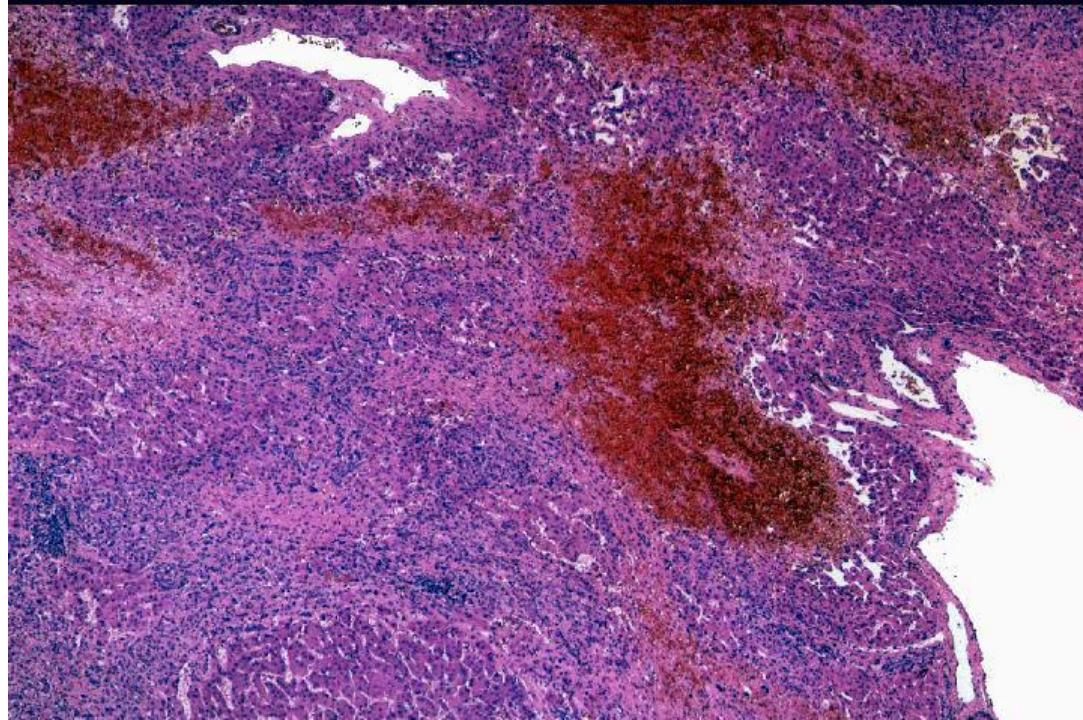
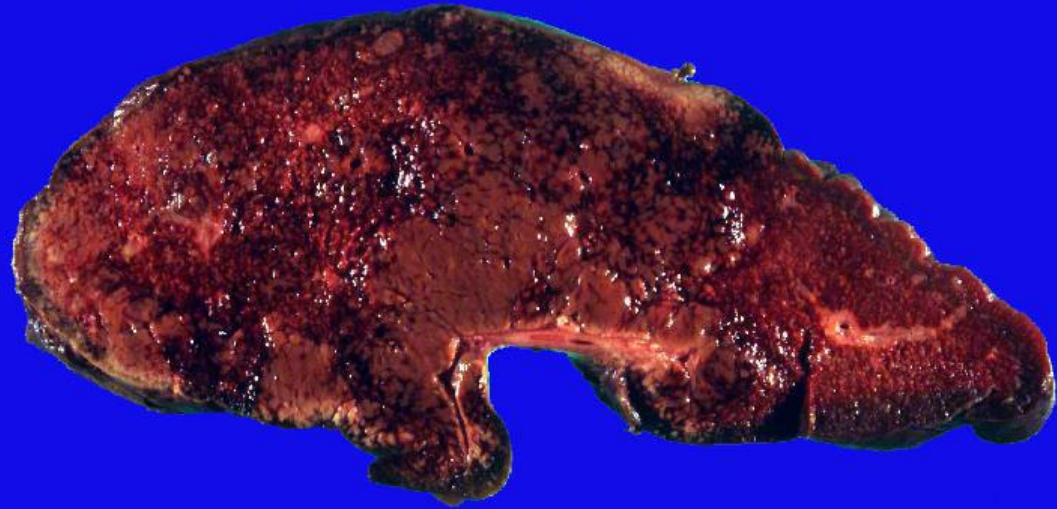


A máj keringési zavarai (**)

- **A bevezető** érrendszer károsodása
 - A.hepatica thromb., embolia – infarctus
 - V.portae obstructio, thrombosis (pylethrombosis) – portális hypertensio, okai
- **Átvezető** keringés zavarai
 - Pangás, hepar moschatum, peliosis hepatis
- **Kivezető** keringés zavarai
 - Budd-Chiari szindróma
 - VOD

Budd-Chiari szindróma

(Kiterjedt vérzések roncsolják a májállományt a v.hepaticae thrombosis miatt)



Nemesánszky-Schaff-Szalay Hepatologia Oktató CD
2004 Falk



Terhességgel kapcsolatos májbetegségek (**)

- **Akut terhességi zsírmáj**
 - Rika, enyhe – súlyos (lehet fatális is!), 3.trimester, perinatalisan, microvesicularis zsír, pancreatitis (lehet)
- **Terhességi intrahepatikus cholestasis**
 - 3. trimeszter, icterus, bőrviszketés, cholestasis, ??
- **Praeclampsia, eclampsia**
 - HELLP-szindróma (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets), világos máj vörös foltokkal, sinusoidealis fibrin depozitum, vérzések

