

A máj autoimmun betegségei

Dr. SZALAY Ferenc professor emeritus



Semmelweis Egyetem
Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Budapest, ORFI 2026.10.02.



Milyen betegségek
tartoznak ide?

Miről lesz szó?

Immunológiai mechanizmusok májbetegségekben

ASH, NASH, MASLD

DILI

AIH

PBC – Primer biliaris cholangitis

PSC – Primer sclerotizáló cholangitis

IgG4 - Cholangitis

Overlap

Alkohol és immunitás

Autoimmun mechanizmusok

Kettős hatás –

részben dózis függő
genetikai és epigenetikai tényezők

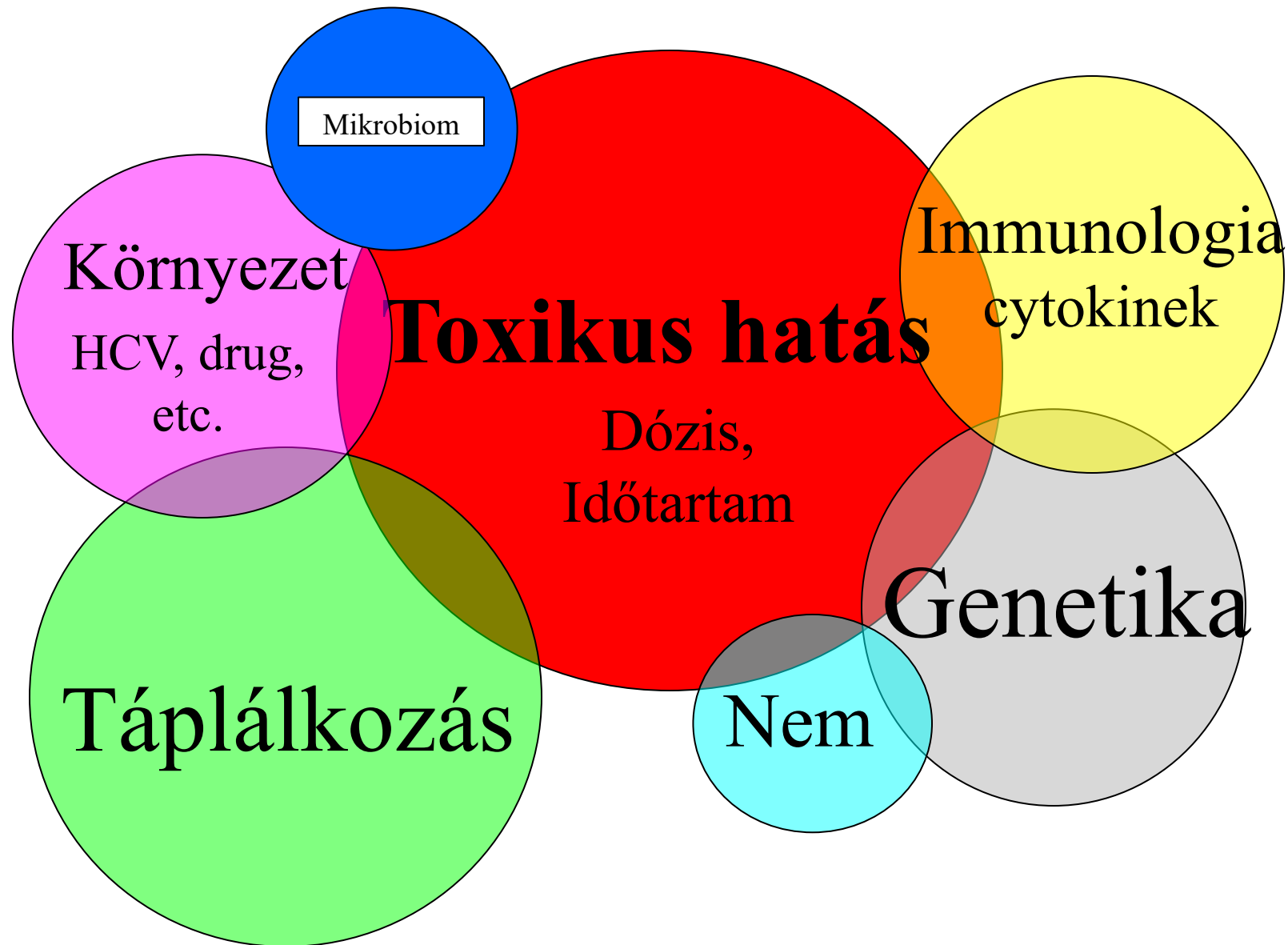
Krónikus alkohol abúzus

B sejt eltérés

T sejt eltérés



Mi befolyásolja a májbetegség kialakulását ?



Alkoholos májcirrhosis

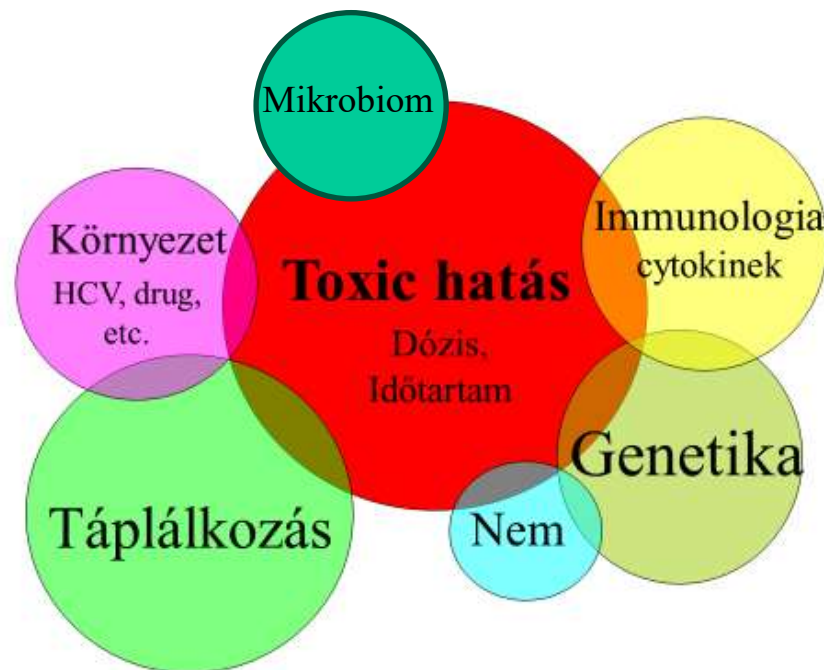
Miért nem lesz mindenki beteg?



Genetikai faktorok szerepe

Immunológiai tényezők

Az elfogyasztott ital minősége



Genetikai faktor
alkoholos hepatitisben

Patatin like phospholipase domain-containing A3 gén (adiponutrin) variáns **fokozott mortalitással jár**

A transzmembrán 6 superfamily member-2 (**TM6SF2**) gén a VLDL-transzportot szabályozza.

A membrane-bound O-acyl transzferáz domain containing-7 (**MBOAT7**) gén

ÚJ

A magas
FGF21

csökkent
alkohol utáni
vággyal

és

enyhébb
májelézióval
jár.

MASL
D/
MAS
H

Genetic impact of FGF21 on alcohol-related outcomes

1. Multivariable MR highlights reduced alcohol consumption mediates pathway linking increased FGF21 protein and reduced ARLD

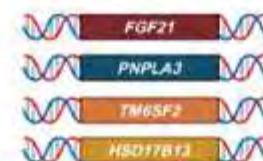


2. MASLD/MASH target comparison highlights FGF21 for psychiatric and hepatic consequences of alcohol use

↓ Problematic alcohol use



↓ Alcohol-related liver disease



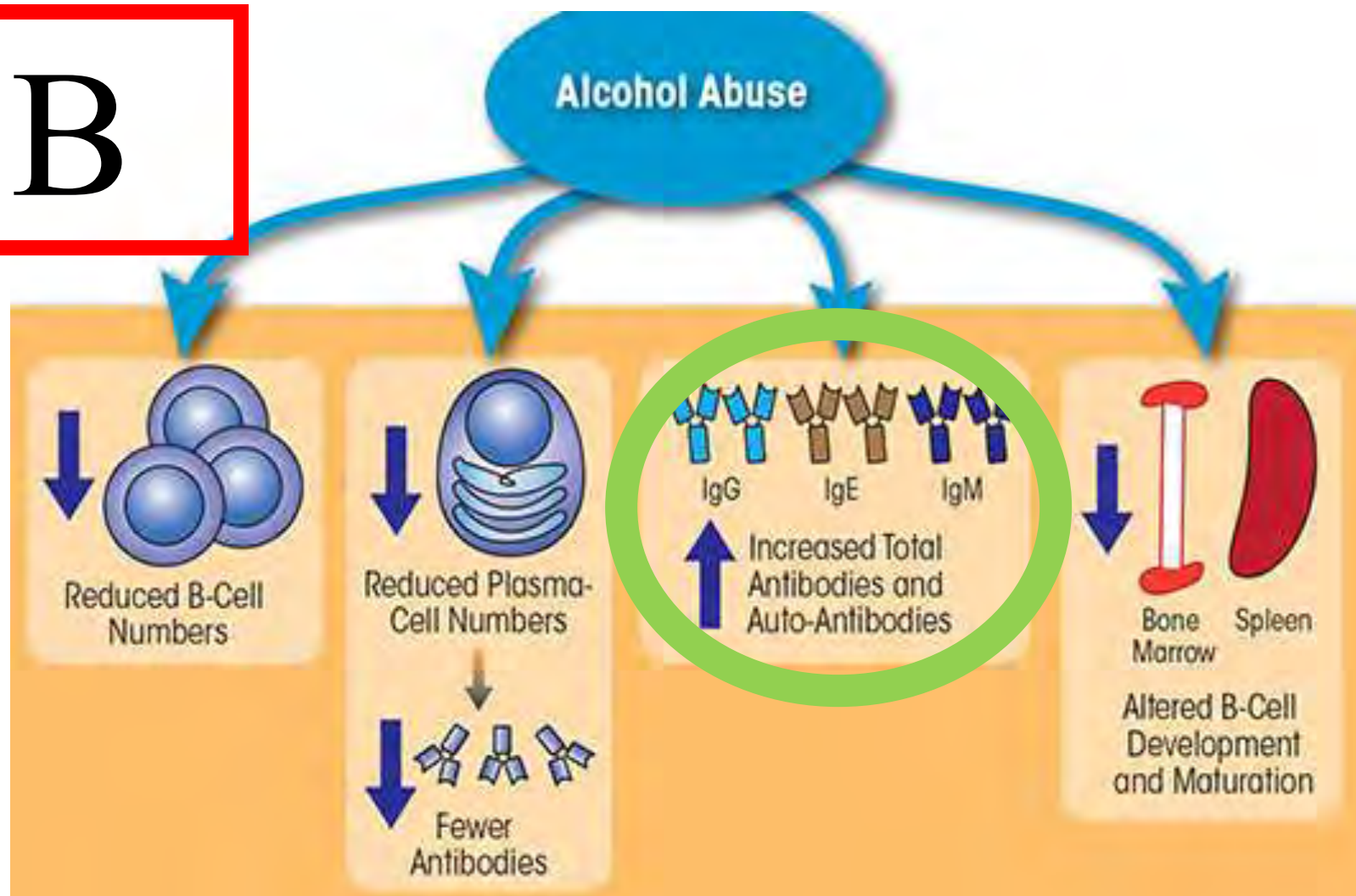
↓ Acute alcohol intoxication



↓ Weekly alcohol consumption

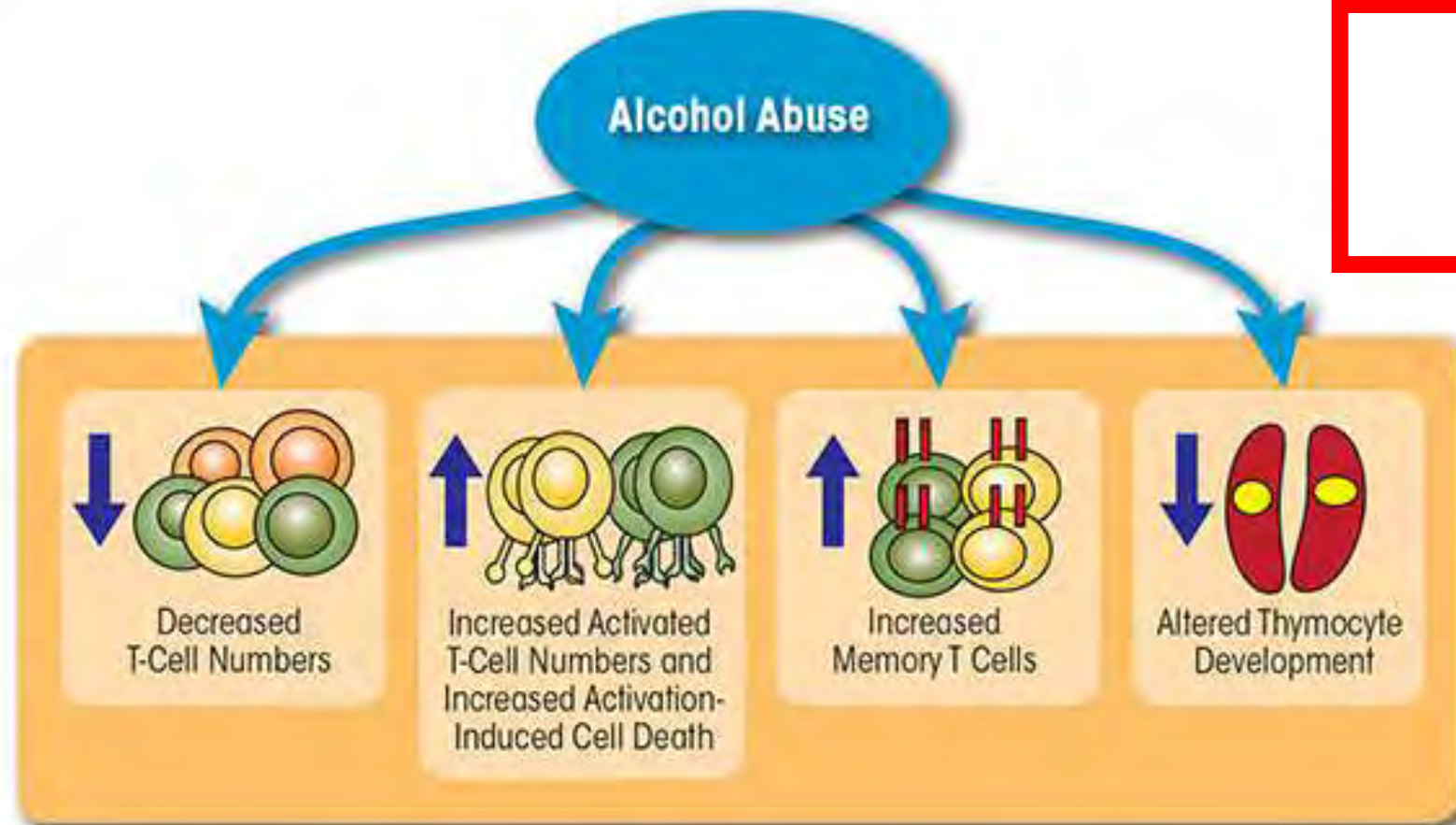


B



B sejtek
száma
csökken

Fokozott **antitest** és
Auto-Antitest
képzés



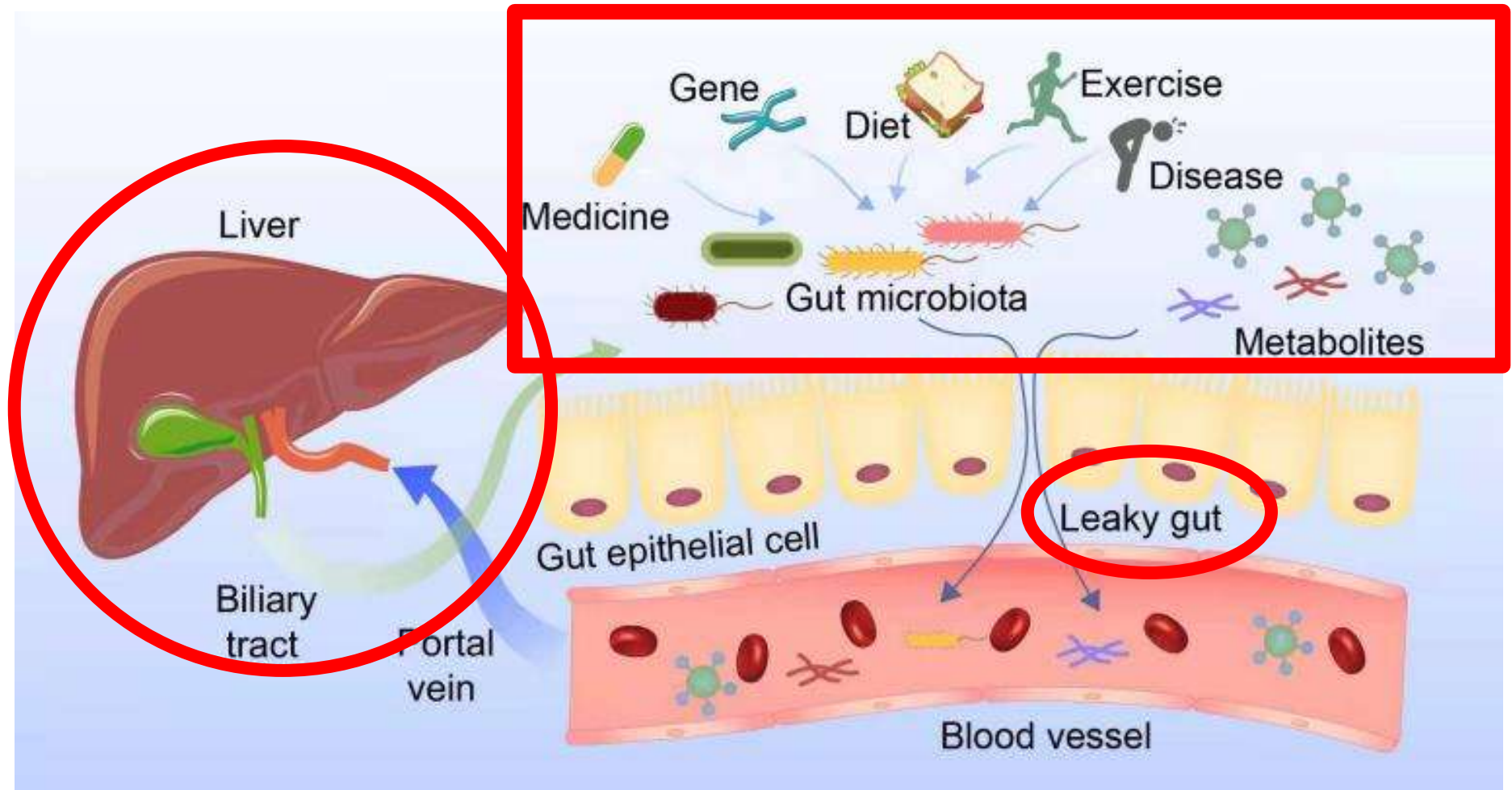
T

Keringő T
sejtek száma
csökken

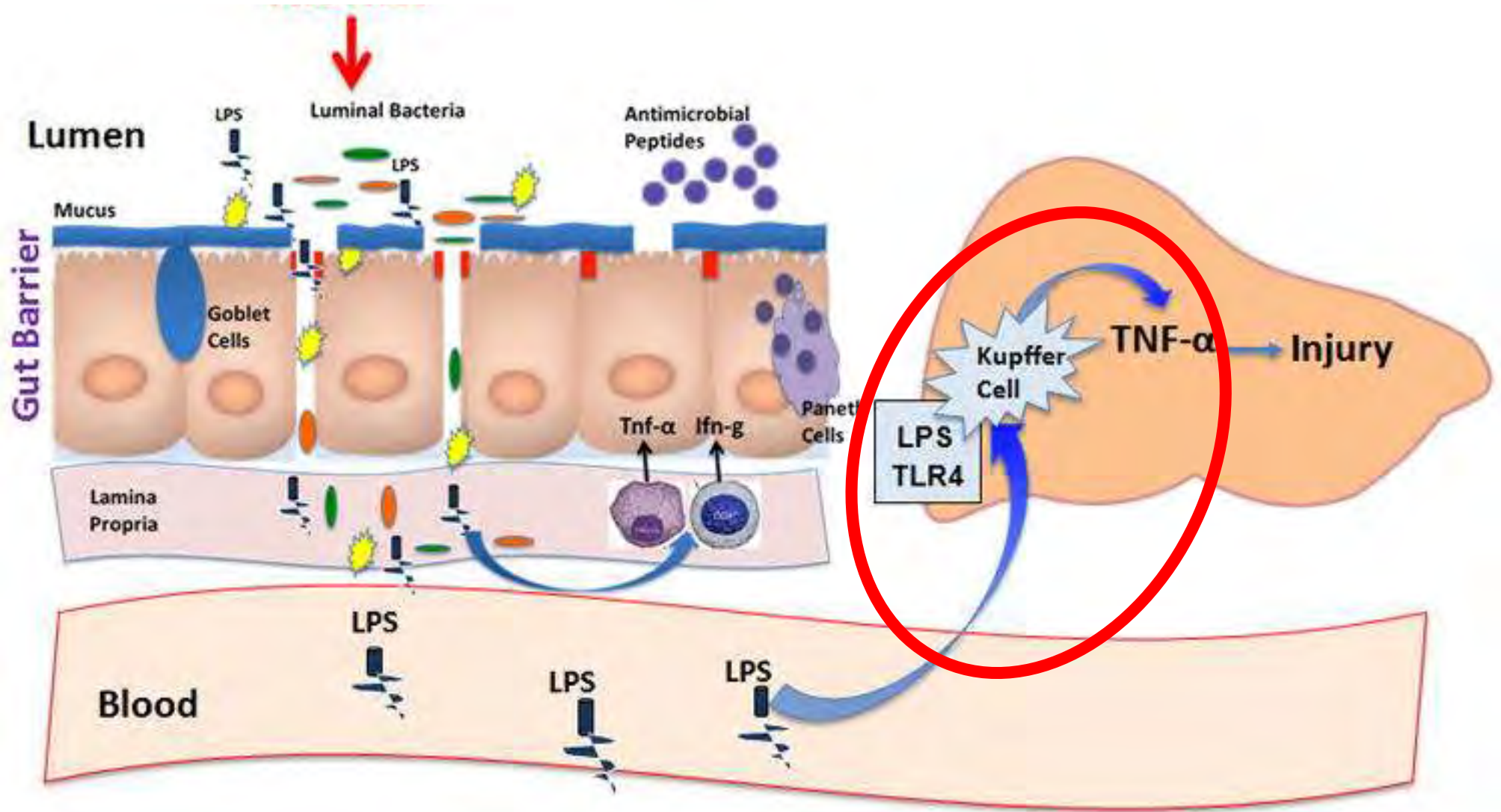
Aktivált T
sejtek száma
nő, fokozza
az aktivációt,
a sejt halált

Memória T
sejtek száma
nő

BÉL → CSÖKKENT BARRIER → MÁJ



Alcohol



ALKOHOL ÉS AUTOIMMUNITÁS

Zsírmáj → ASH → Cirrhosis



Genetikai - Környezeti – Immunológiai
faktorok

Alkoholos májbetegség

LSP – liver specific protein és más
autoantitest pozitívitás

Immunglobulin ↑

Akut alkoholos hepatitis -
kortikoszteroid jó – mortalitás ↓

McFarlane Addict Biol 2000

Mathurin P. et al Gut 2011

Friedman SL et al UpToDate 2017

NASH - NAFLD - MAFLD

Világjárvány

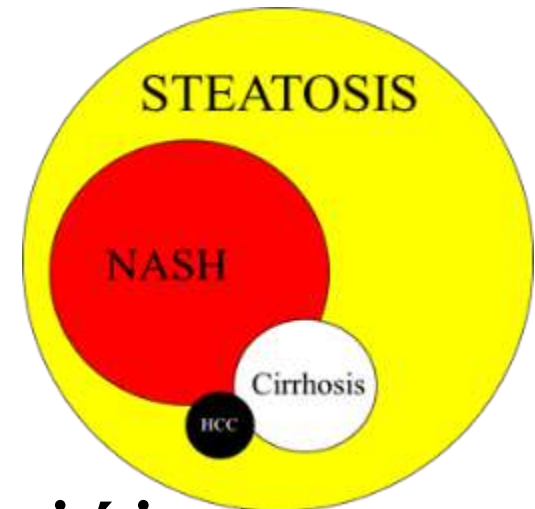
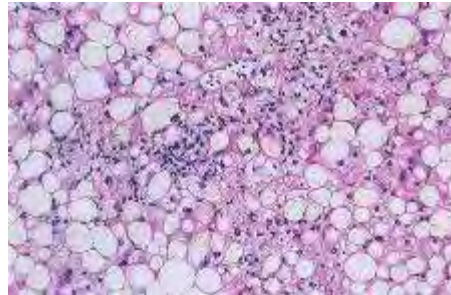
Már most a leggyakoribb májbetegség nyugaton

Multiszisztémás betegség

DMT2

CVD

CKD



2030 – Tx leggyakoribb indikációja lesz

Már most az

Patomechanizmus

Komplex

Genetikai faktorok

Környezeti – Táplálkozás, életmód

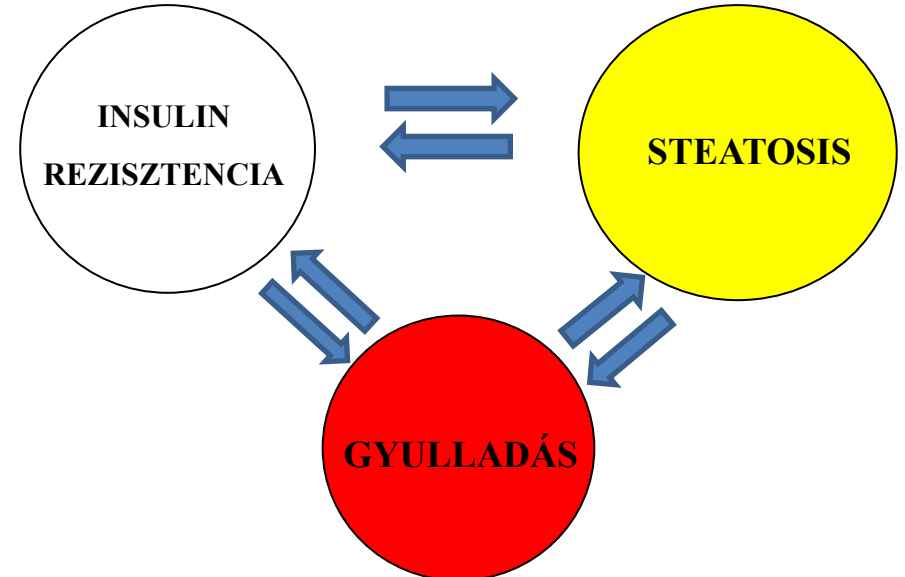
Microbiom

Inzulin rezisztencia

Szabad gyökök

Stb.

Stb



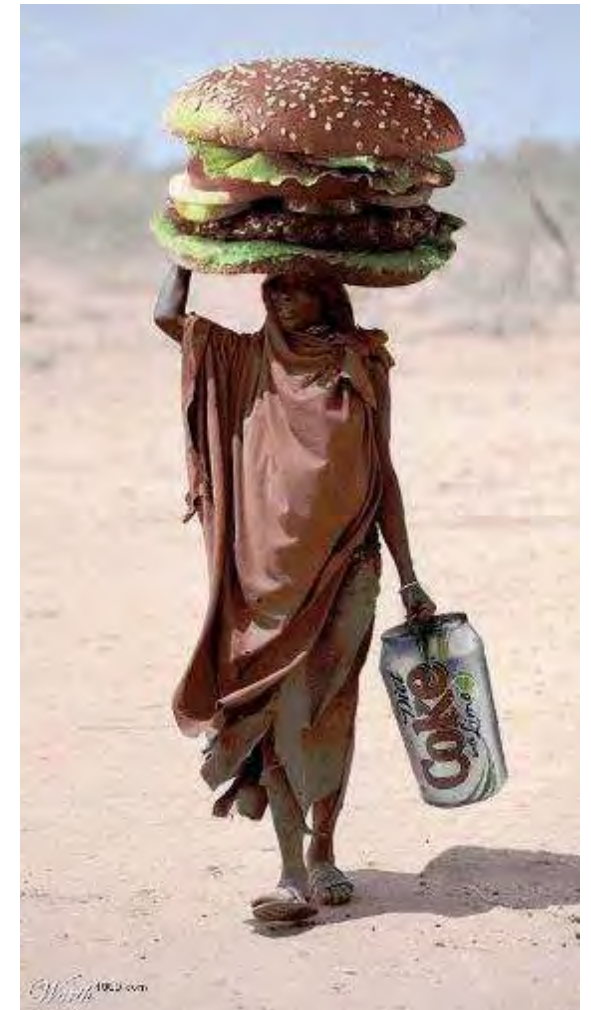
Életmód és táplálkozás változása



2,5 millió év

50 év

ELHÍZÁS

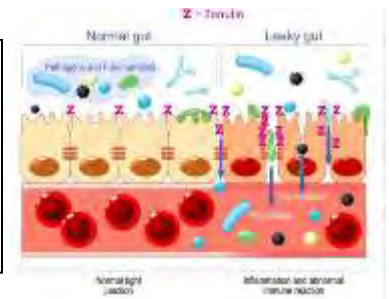


BÉLFLÓRA VÁLTOZÁS

Baktériumok – microbiom és a NASH

Bél-máj tengely

„Leaky gut” hipotézis



MICROBIOM (J.L. Mohr 1952) SZEREPE

BÉLFLÓRA

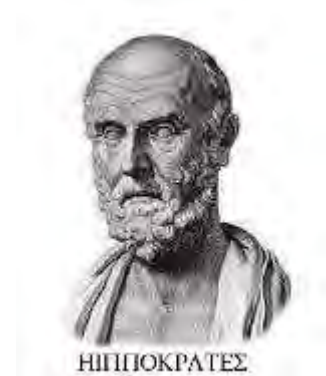
Baktériumok **kommenzális, szimbióta, patogén**

Gombák

Vírusok – fágok

Ökológiai rendszer

„Külön szerv”

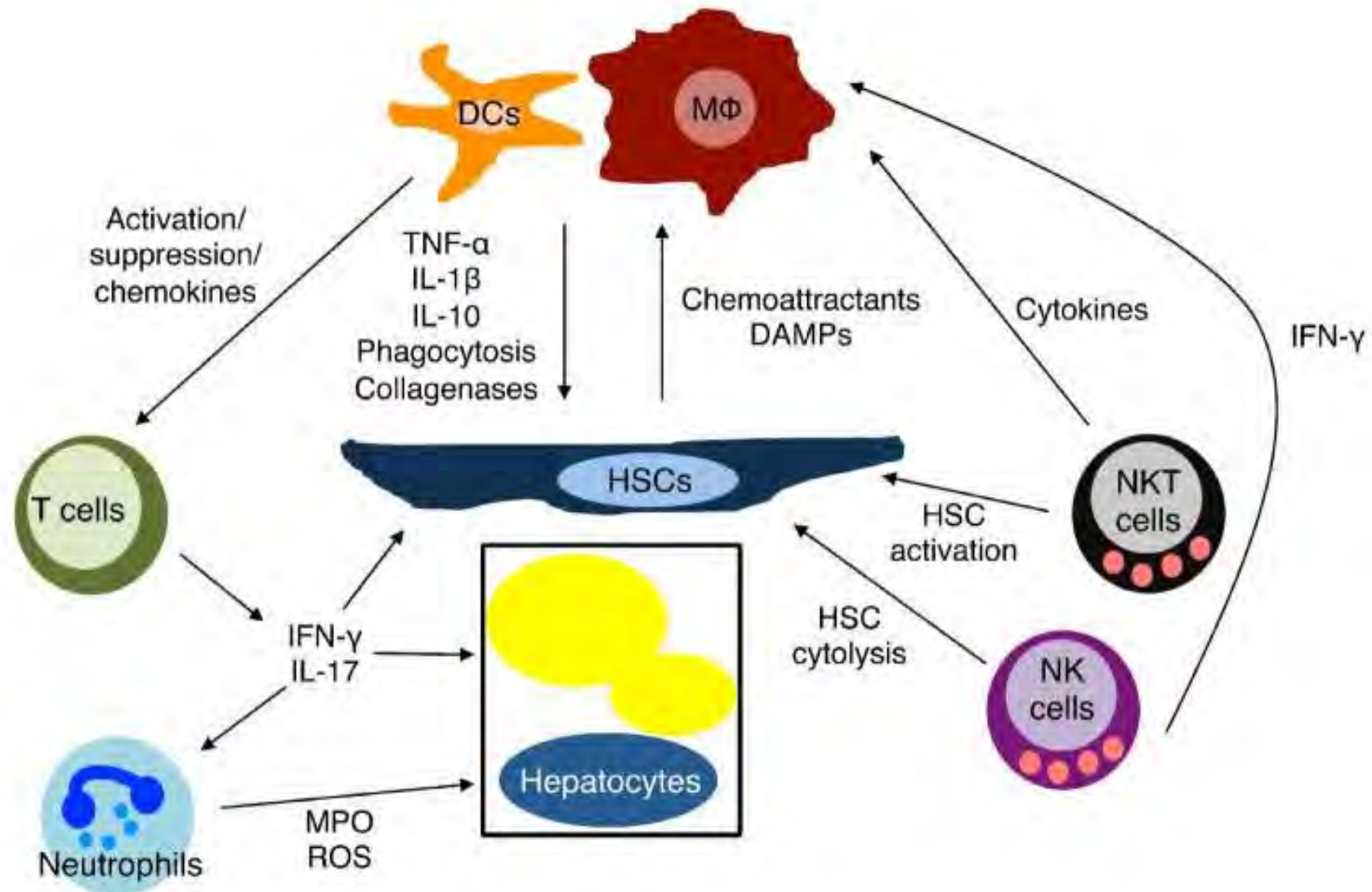


10^{15} - 10^{16} $> 10^{14}$ humán sejt

Ha az egyensúly megbomlik –

diszbakterózis → barrier ↓ → máj lézió
számos exogén ok és az életkor

NASH – Immunmechanizmus szereplői



NAFLD, NASH

Anti-adipocytokine antibodies

Karrar A et al: J Gastroenterol Hepatol 2015

Bcl-2 and Fas expression in peripheral blood leukocytes of patients with **ALD**, PBC, AIH

Anti-apoptotic (Bcl-2) alacsony

Pro-apoptotic (Fas) magas

Zvolak A et al: Hum Exp Toxicol 2015

DILI

Drug Induced Liver Injury

Autoimmun mechanizmusok

DILI OSZTÁLYOZÁS

Előre tudható



„Direkt”



Dózisdependens
(acetaminophen)

Előre nem látható



Idioszinkrázia

Eltérő
metabolism.



Immuno-
Allergia



Nem dózis függő

Augmentin által indukált májlaesióban
amoxicillin - clavulánsav specifikus T sejtek

Kim SH et al: Hepatology 2015

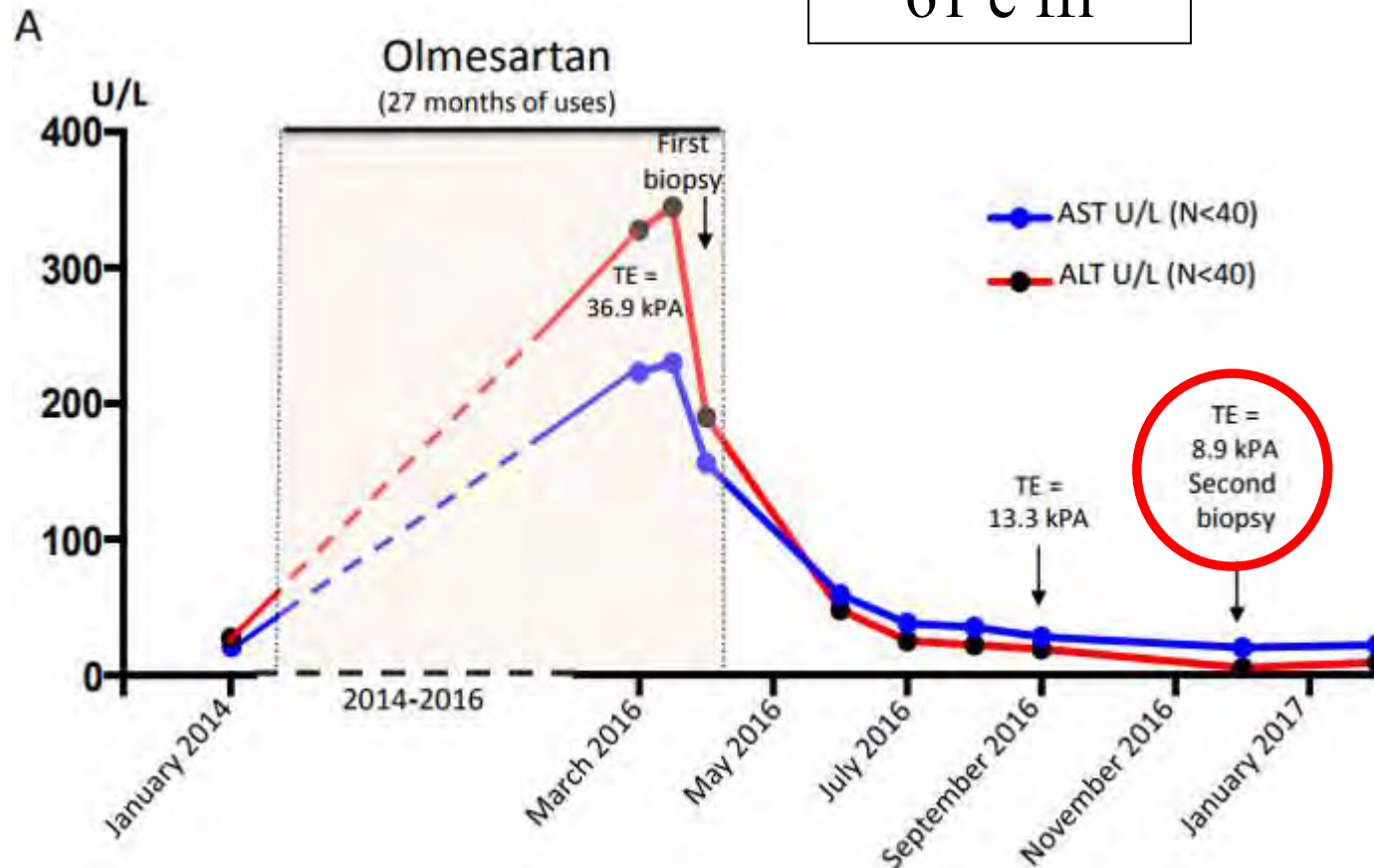
**"Autoimmune(-Like)" Drug and Herb Induced
Liver Injury: New Insights into Molecular
Pathogenesis.**

Sebode M et al: Int J Mol Sci 2017

Autoimmune-like chronic hepatitis induced by olmesartan

61 é ffi

ANA + 1:160
IgG 19g/L ↑



Máj biopszia:
Lymphocytás
portális
infiltráció,
Interface
hepatitis,
Szeptális fibrosis

Barge S et al. Hepatology 2017 Sept

Kis molekula – Nagy baj

Immunológiai
mechanizmus

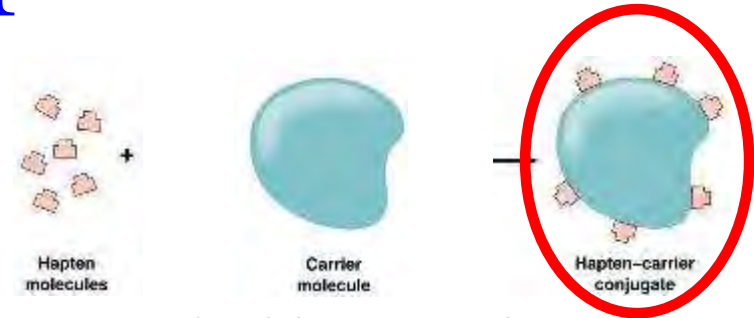
Két elmélet

Haptén

P-I koncepció

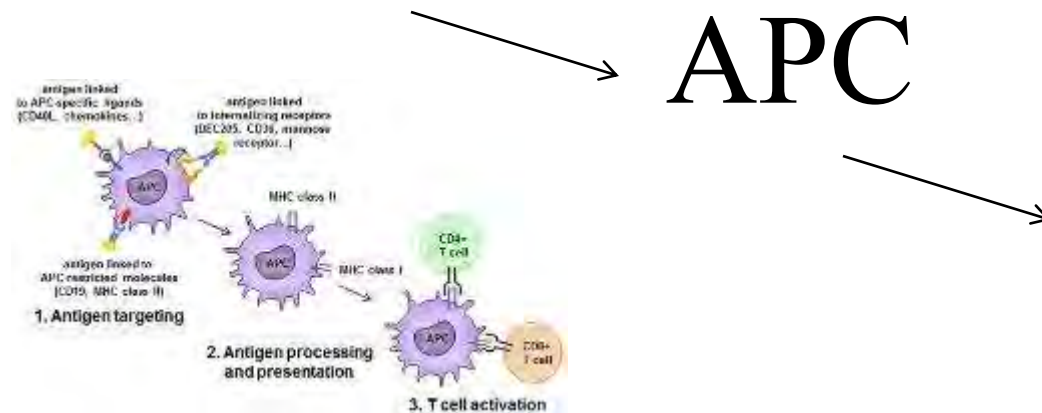
Haptén / Prohaptén elmélet

Kis molekula –

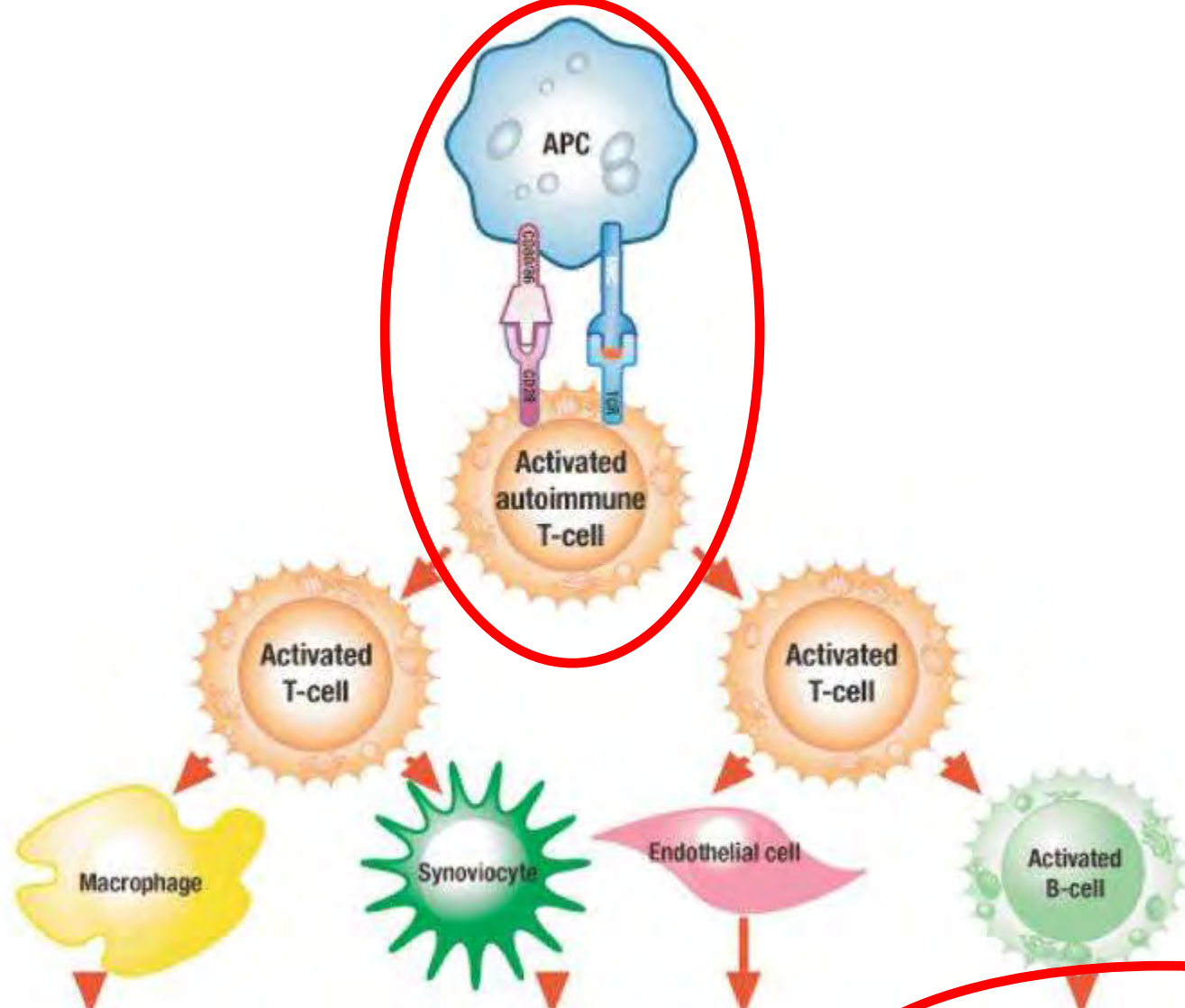


Fehérjéhez, polypeptidhez kötődik
- módosít

Neoantigén



Immunválasz



Proinflammatorikus citokinek

Autoantitestek

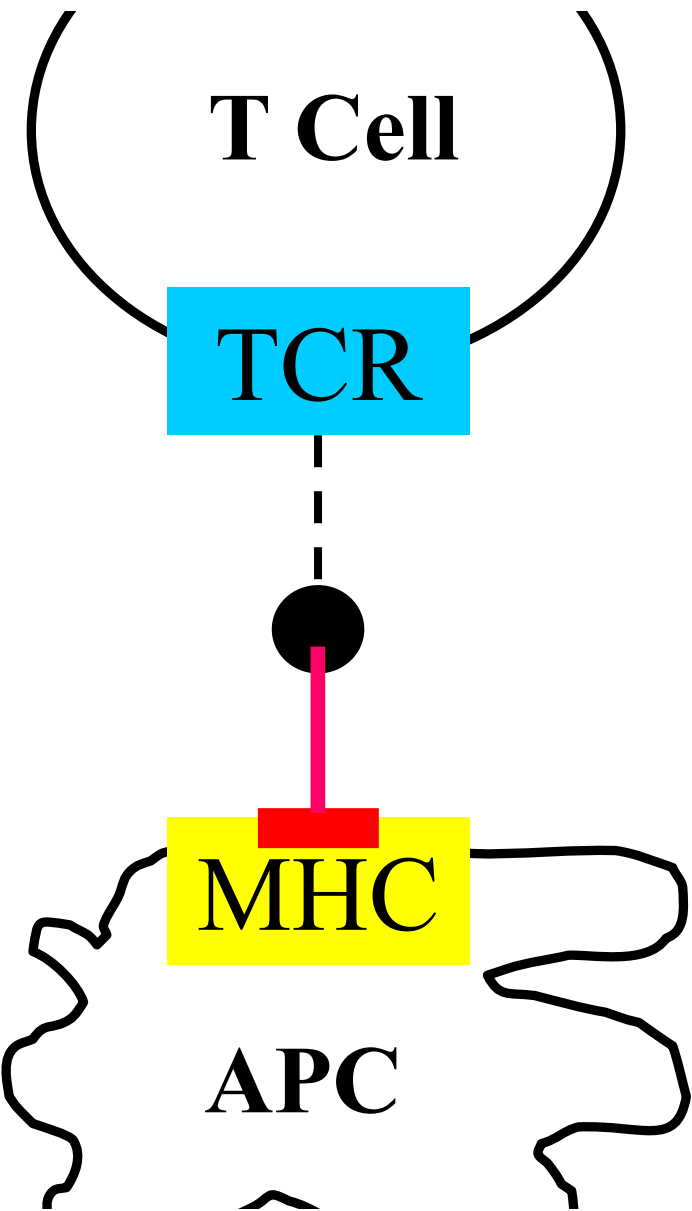
Szövetkárosodás

P-I (Pharmacological interaction)

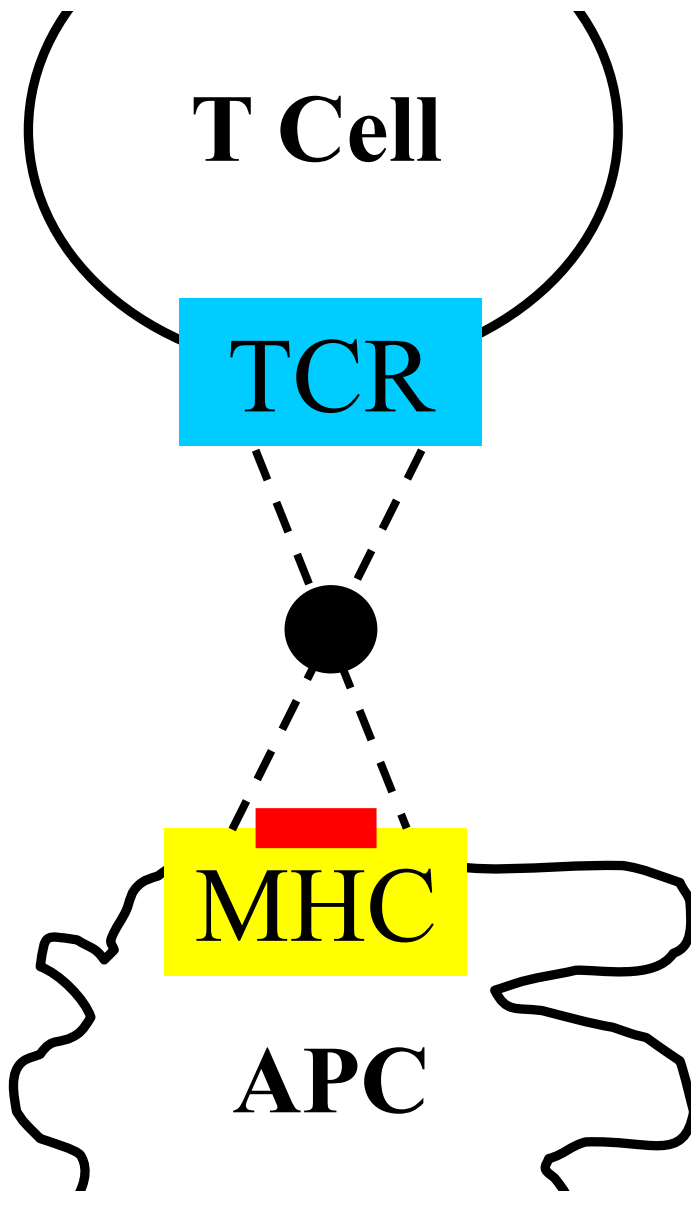
A gyógyszer **direkt** kapcsolódik az immunreceptorhoz (TCR)

Nem kovalens, reverzibilis kötődés

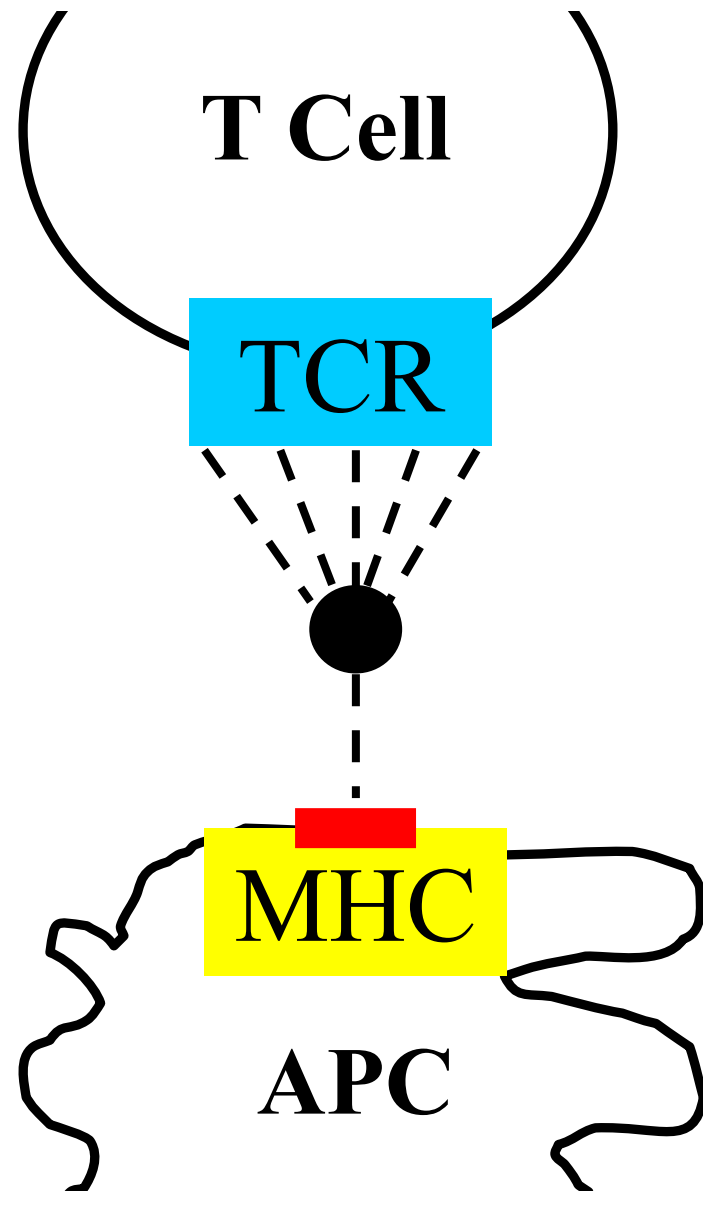
Immunválasz



Hapten



Nikkel



P-I Concept

Klinikai gyanújelek

Immunológiai gyógyszerátérzékenységre

Láz

Bőrkíütés

Eosinophilia

Arthralgia

AIH

Autoimmun hepatitis

Történeti előzmények

**Az első kísérlet
májbetegség
immunológiájának
kutatásában**

1900

Tengerimalac
májszuszpenzióját
nyulakba
fecskendezte és
"anti-máj savót"
termelt:
ez specifikusan
agglutinálta a
szuszpendált
májsejteket.

Negyvennegyedik évfolyam.

38. szám.

Budapest, 1900. szeptember 28

ORVOSI HETILAP.

A HAZAI ÉS KÜLFÖLDI GYÓGYÁSZAT ÉS KÓRBUVÁRLAT KÖZLÖNYE.

Alapította Markusovszky Lajos dr. 1857-ben.

Kiadja és a magyar egyetemek tanárainak, a fő- és azékvárosi kózkórházak és egyéb gyógyintézetek fő- és rendelő orvosainak, továbbá köz- és magán-
gyakorlat terén működő kartársaknak közreműködésével

SZERKESZTI: HÖGYES ENDRE EGYET. TANÁR.

Májölő serum (sérum antihépatique).¹

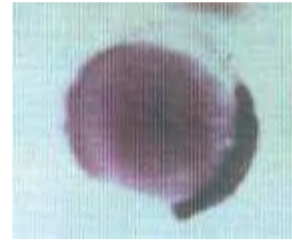
Az I. belkóroda laboratóriumában és részben a II. kórboncztni intézet-
ben végzett vizsgálatai alapján

írta: *Deutsch László dr.*

Uraim! Jelen munkám azokról a kísérletekről számol be,
melyekkel Korányi Sándor tanár úrral együttesen és vezetése
mellett az *organoserumokra* vonatkozó kutatásaimat megkezdtem.

¹ Előadatot a párisi orvosi congressus bakteriologiai szakosztályá-
nak 1900. augusztus 4-dikén tartott ülésében.

1956: Cowling, Mackay: "lupoid hepatitis"



1965: Mackay: "autoimmun hepatitis"



Az első olyan májbetegség - RCT

corticosteroid kezelés →→ bizonyított javulás

Eltelt 50 év – sok nyitott kérdés

Dg és Th

Ok: **Relatív ritka** - 16-18/100.000

Heterogén

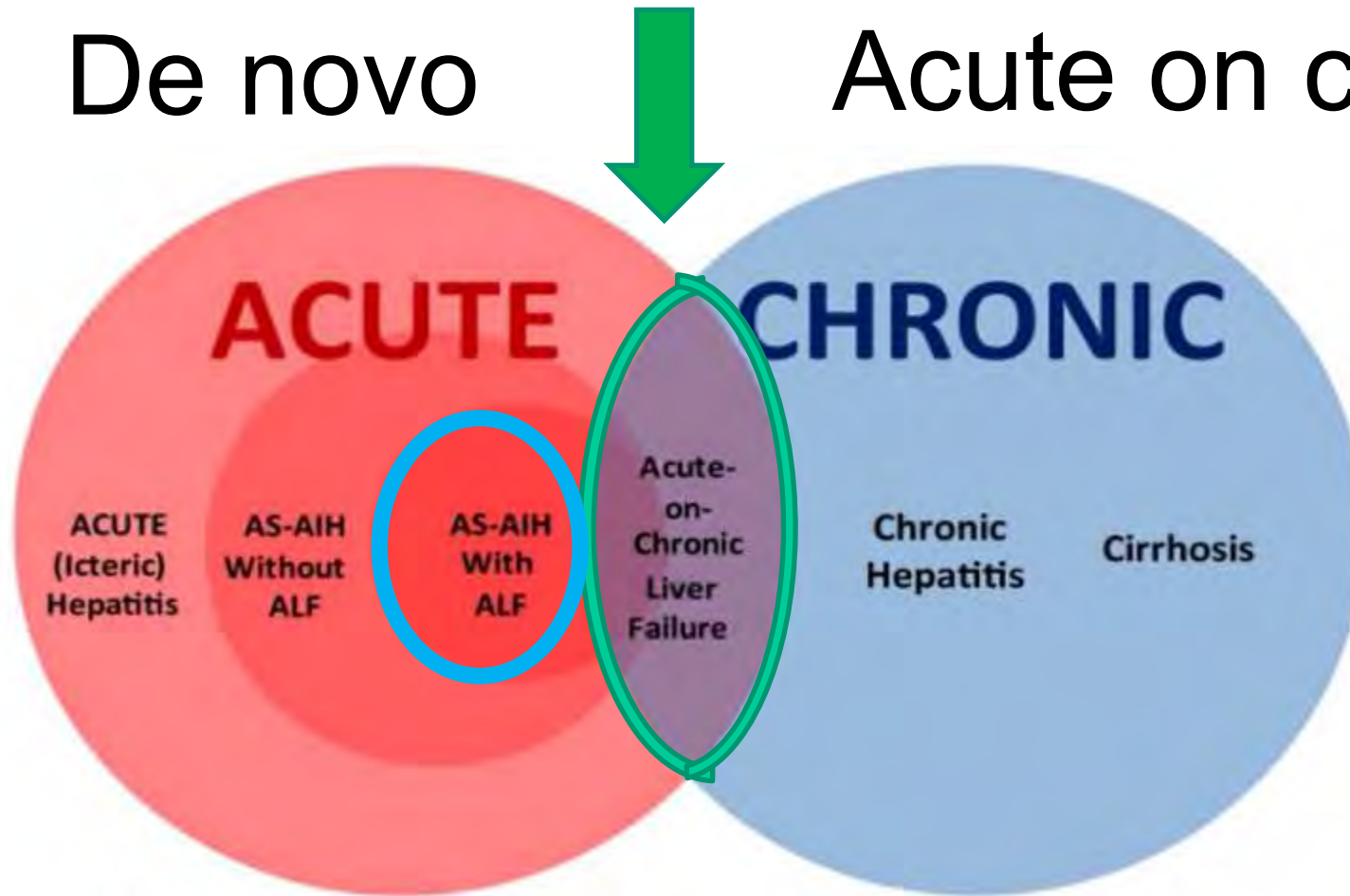
Mindkét nemben

Minden életkorban

Az autoimmun hepatitis spektruma

De novo

Acute on chronic



AS-AIH= Acute severe AIH
ALF= acute liver failure

Régi elnevezések

Idiopátiás autoimmun krónikus
aktív hepatitis

Lupoid hepatitis

Krónikus aktív hepatitis

Plazma sejtes hepatitis

Juvenilis cirrhosis

HBsAg negatív CAH

Subakut krónikus hepatitis

Autoimmun CAH

Submasszív krónikus hepatitis

Krónikus agresszív hepatitis

BNO
K7321



AIH

AIH

Chronic Hepatitis — 10-20%

Ritkán: Fulmináns hepatitis

Kulcsmegállapítások

75%-ban fiatal és középkorú nőkben

GOT, GPT ↑

IgG ↑

Autoantitestek

Szövettan

Társulás más autoimmun betegségekkel

Immunosuppresszív kezelésre jó válasz

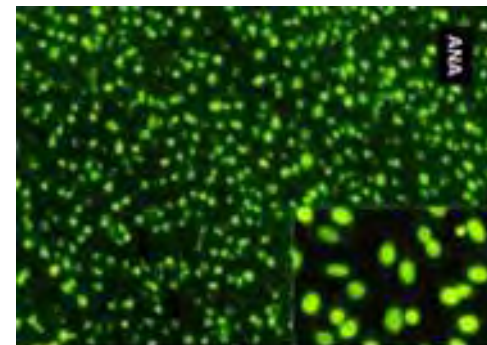
Genetikai háttér
HLA DR3, DR4

I. típus

ANA és/vagy SMA, anti-actin pozitív.

Ez a leggyakoribb (80%)

Dg. idején 25%-ban már cirrhosis

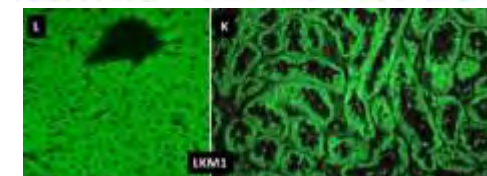


II. típus

anti-LKM1 és anti-LKM3

ritkábban a-CYP 2D6

Gyermekekben ↑ , 80%-ban cirrhosis alakul ki.



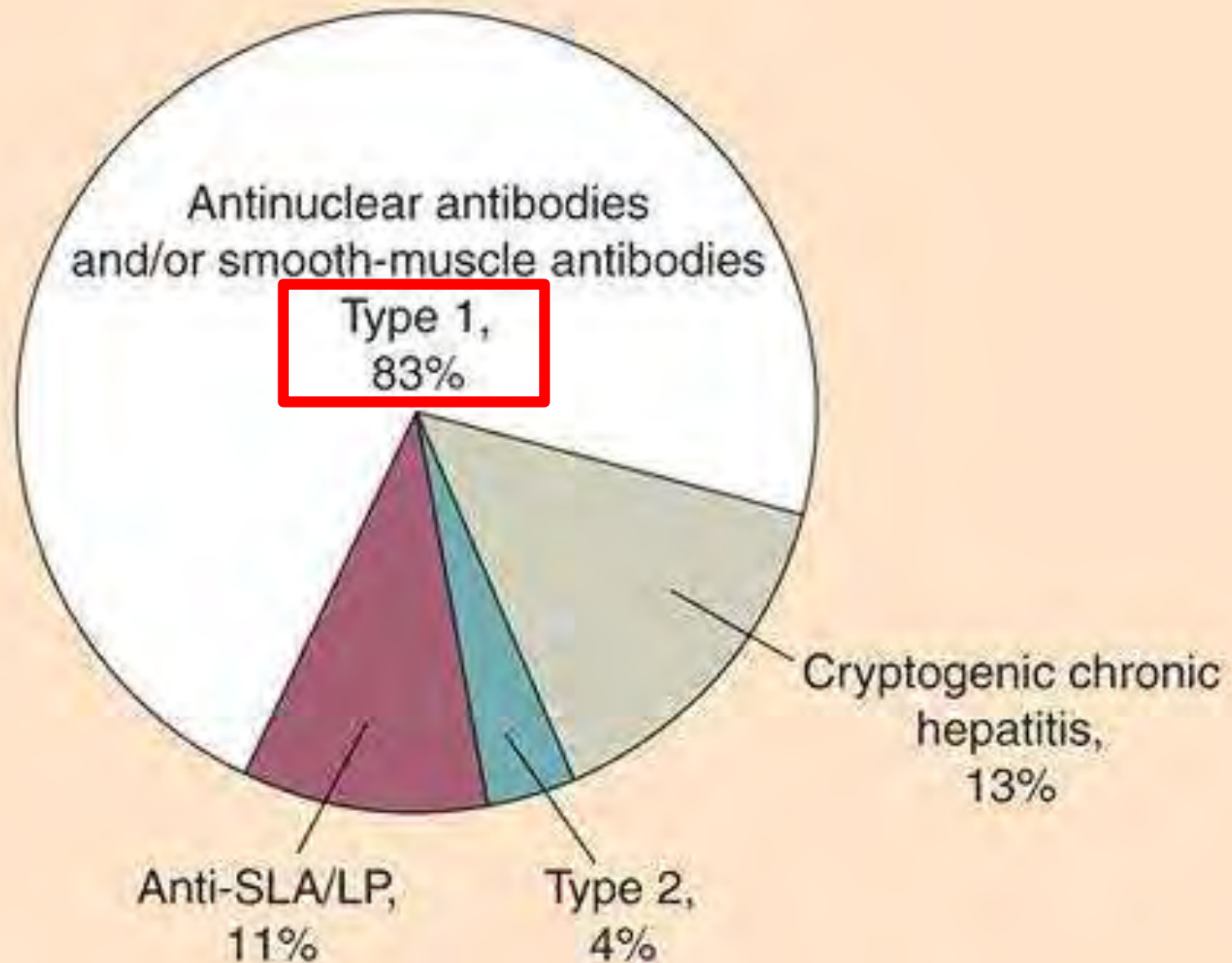
III. típus **SLA és anti-citokeratin 8 és 18**

Bár szteroidra jól reagál, 50%-ban → cirrhosisba

IV. típus **IgG4 asszociált AIH**

májban IgG4 pozitív plazmasejt infiltráció
szérum IgG ↑.

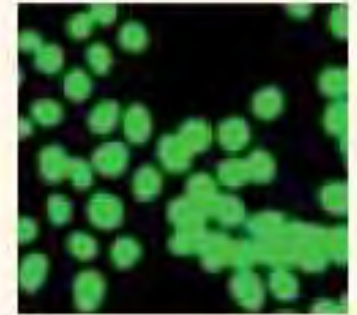
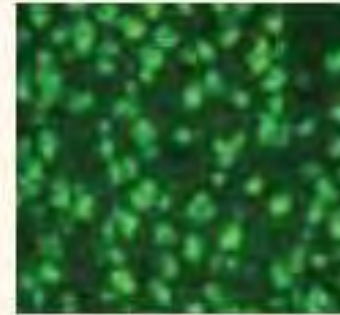
Autoimmun hepatitis típusainak megoszlása



Autoantitestek előfordulási gyakorisága

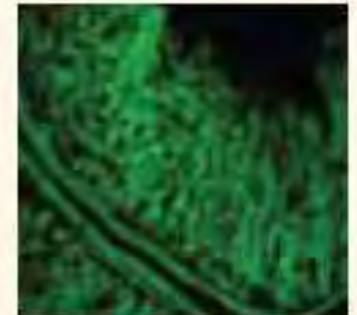
ANA

50–60%



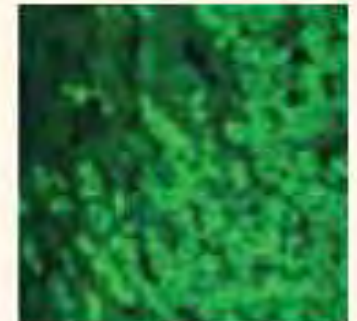
SMA

50–60%



LKM1

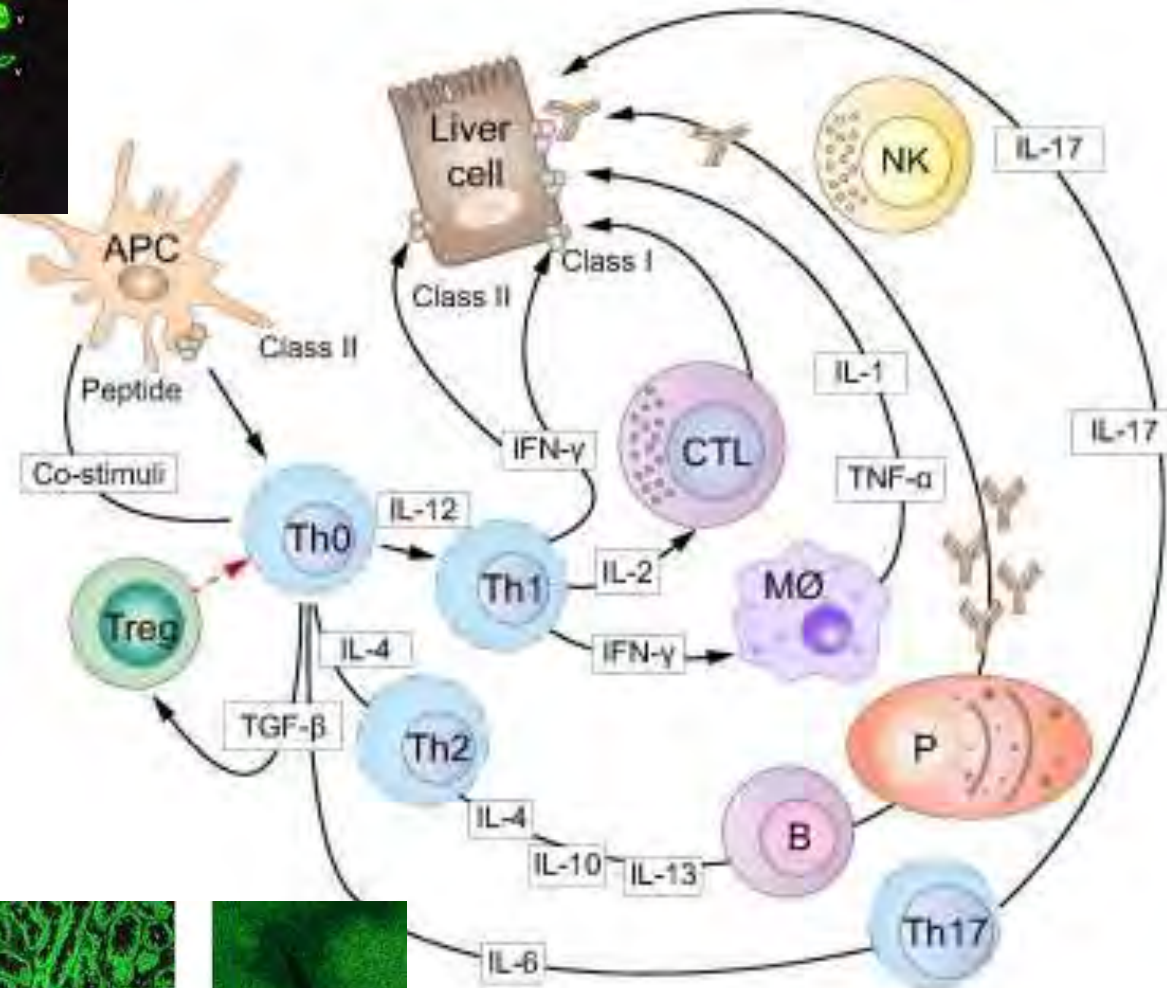
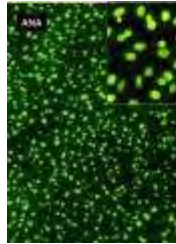
<5%



SLA/LP

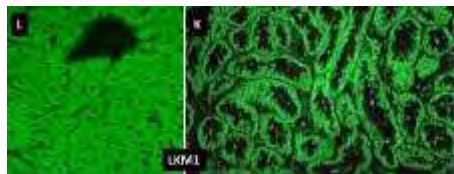
20–30%

AIH



Újabb és újabb
részleteket
ismerünk meg.

De.....



Egyszerűsítették a nemzetközi pontrendszer

Feature/parameter	Discriminator	Score
ANA or SMA+	$\geq 1:40$	+1*
ANA or SMA+	$\geq 1:80$	+2*
or LKM+	$\geq 1:40$	+2*
or SLA/LP+	Any titer	+2*
IgG or γ -globulins level	>upper limit of normal	+1
	>1.1x upper limit	+2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH	+1
	Typical of AIH	+2
	Atypical	0
Absence of viral hepatitis	No	0
	Yes	+2

≥ 6 valószínű AIH
 > 7 biztos AIH

Társuló autoimmun betegségek

Autoimmun thyroiditis

Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis ectodermal
dystrophy syndrome (APECED) –

más néven APS1 – Ok: Autoimmun regulator (AIRE) gén mutáció

Vitiligo

RA

Sjögren

Polymyositis

Uveitis

Stb.

Elkülönítő diagnosztika

Más autoimmun betegségek

PBC, PSC, IgG4, SLE

Krónikus vírus hepatitis

HBV, HCV

HIV cholangiopathia

Alkoholos májbetegség

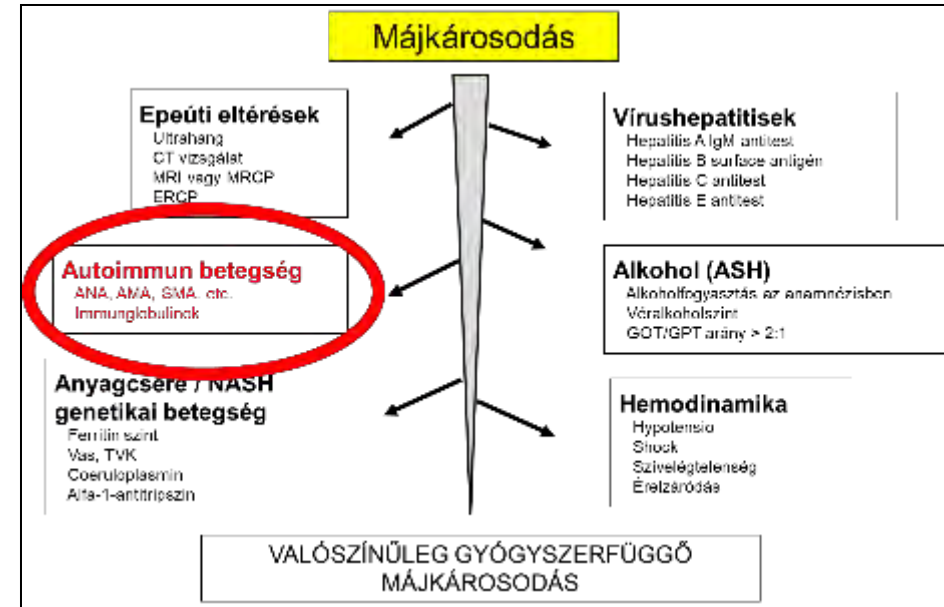
DILI

Anyagcsere betegség –

Wilson kór, Haemochromatosis, A1AThiány

NASH

Coeliakia



KEZELÉS

Prednisolon – fenntartó kezelés kell

Budesonide – kevesebb mh., Cirrh. esetén már ne!

Manns et al: Gastroenterology 2010

Azatioprin (Imurán)

TPMT genetikai variabilitás

homozigótákban a toxicitás igen nagy –

genotípus meghatározása csökkenti a kockázatot

Kombináció

Egyéb

Cyclosporin, methotrexát, ciklofoszfamid,

Budesonid, Ursodiol

Májátültetés

PROGNÓZIS

Sokat javult –

ok: **koraibb és pontosabb diagnózis**

Kezelt betegek

10 éves túlélése: **> 90%**

20 éves **< 80%** cirrhosis nélkül

< 40% cirrhosisissal

Májtranszplantáció - új esély
de novo AIH Tx után



Erika és Zsolti
AIH – Cirrhosis – **LTx** -
1996
Szülés – 2003
Zsolt most **14 éves**,
Baseball csapat tagja
Angol tanár szeretne lenni



~~PRIMER BILIARIS CIRRHOSIS~~
PRIMER BILIARIS CHOLANGITIS

PBC

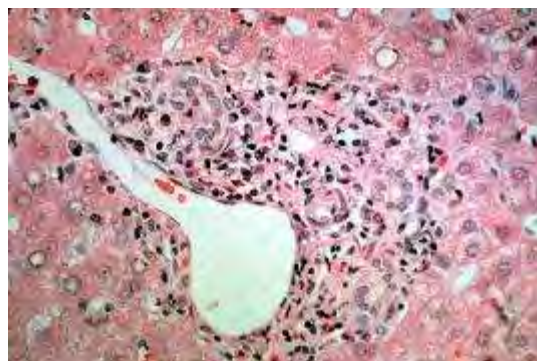
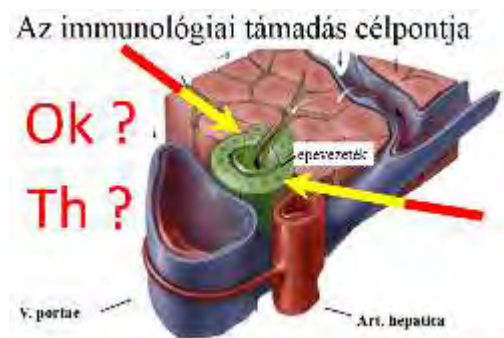
95%-ban nők, 100/1 millió, krónikus intrhep. cholestasis

Lefolyás változó, 20-30 év



A diagnózis pillérei

1. Klinikai kép – bőrviszketés, gyengeség
2. Laboratóriumi adatok – cholestasis
ALP ↑, GGT ↑, Se bi ↑
3. AMA M2 pozitivitás -
4. Extrahepatikus akadály kizárása
5. Kongruens szövettani kép



Addison és Gull
eredeti rajza 1851-ből



PBC-s beteg típusos képe
xanthelasmával



Májbiopszia nélkül is diagnosztizálható

Gyakoriság: 10-100/1.000.000 (rokonokban > 100x)

Az esetek 95%-a nő (30-60 év)

Krónikus, intrahepatikus cholestasis

Progresszív betegség

Autoimmun mechanizmus – AMA M2, ANA, IgM ↑

A májtranszplantáció egyik gyakori oka

Lefolyás változó, 20-30 év



PBC SZÖVETTANI KÉP

Stádium

- I. Kis epeút körüli **gyulladás**
- II. Gyulladás terjedése és **epútproliferáció**
- III. **Granulóma** képződés, kezdődő **fibrózis**
- IV. **Cirrhosis**, cholestasis, **elpusztult epeutak**

Lefolyás változó, 20-30 év



ALP ↑, GGT ↑

Se.bi. ↑

Cholesterin és PL ↑, LCAT ↓

Se. epesav ↑↑, kóros ES-k
Lipoprotein-X (LP-X)

Autoantitestek

AUTOANTITESTEK

AMA M2

95%

(IF, ELISA, immunoblot)

ANA

30-50%

anti-Gp210

(nuclear pore transmembran glycoprotein)

25% (AMA + -ban)

50% (AMA neg.-ban)

specificitás- 90%, prognosztikai érték?

anti- sp100

30-40%

anti-sp60

30% nuclear pore protein

anti-centromer

scleroderma, CREST-sy, PBC 10%

anti-laminB receptor <1%

SMA

ETIOLÓGIA

Ismeretlen

Genetikai predispozíció, **epigenetikai fakt.**

Női nem, X kromoszóma

HLA-DRB, IL12

Valamilyen kiváltó faktor

Vírus? Baktérium? Környezeti?

Egyéb – új feltételezések

KIVÁLTÓ FAKTOROK

Xenobiotikumok

halogenizált szerves anyagok
2-nonanoic sav – körömlakk



Fertőző ágensek

E Coli
Novosphingobium aromaticivorans
human betaretrovírus – nem igazolódott



PBC-t kiváltó környezeti tényezők
víztározókban
szénbányák vidékén,
szemétlerakók közelében

PBC triggers in water reservoirs, coal mining areas and waste disposal sites: From Newcastle to New York.

Smyk D et al: Dis Markers 2010

**Triger régi eredményét
(Sheffield) erősítik meg**

John SNOW

Kutak és a kolera halálos esetek eloszlása
London 1854



J. Snow's Memorial
on Broadwick St, London



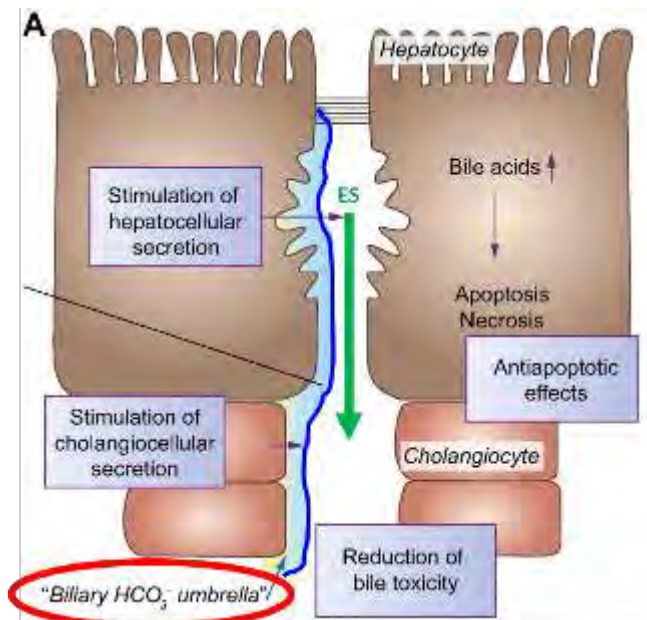
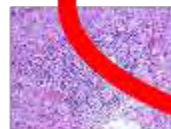
PBC -Patomechanizmus

Biliáris epithel sejtek károsodása

Bicarbonát védőernyő sérül

Toxikus epesavak retenciója

Hepatocita károsodás → **Cirrhosis**



Dohányzás mint rizikófaktor

Smoking as a risk factor for autoimmune liver disease:
what can we learn from **primary biliary cirrhosis**

Smyk DS et al: Ann Hepatol 2012;11:7-14.



Az **X kromoszóma** szerepe

Ikervizsgálatok

Egypetējű ikrek 63% egyezés

Kétpetējű ikrek 0 egyezés

Selmi C et al. Gastroenterology 2004

PBC-s beteg lymphocytaiban gyakran hiányzik az egyik X kromoszóma

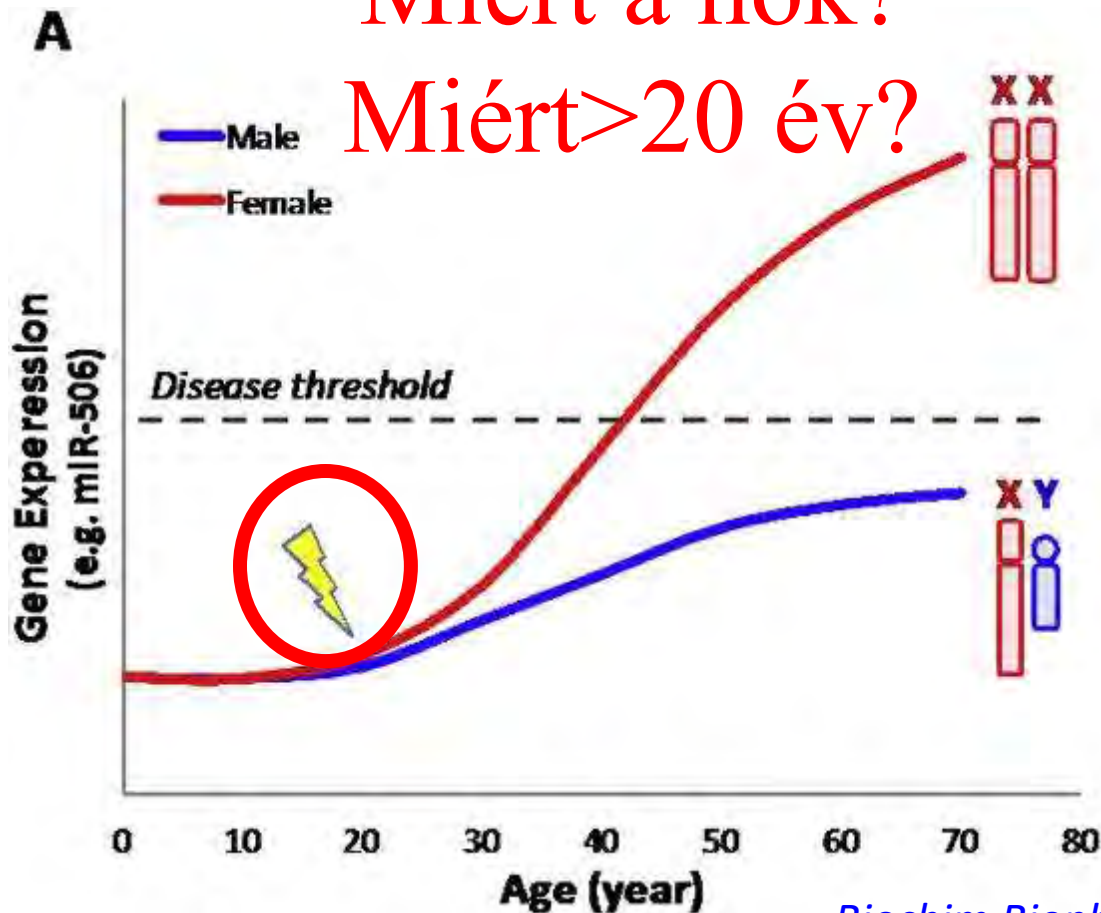
Random X inaktiváció

Invernizzi P: Lancet 2004; Miozzo M: Hepatology 2007

Új hipotézis: miR-506 $\rightarrow$ AE2 $\rightarrow$ sAC aktivitás
 $\rightarrow$ apoptosis $\rightarrow$ gyulladás, oxidatív stressz

Miért a nők?

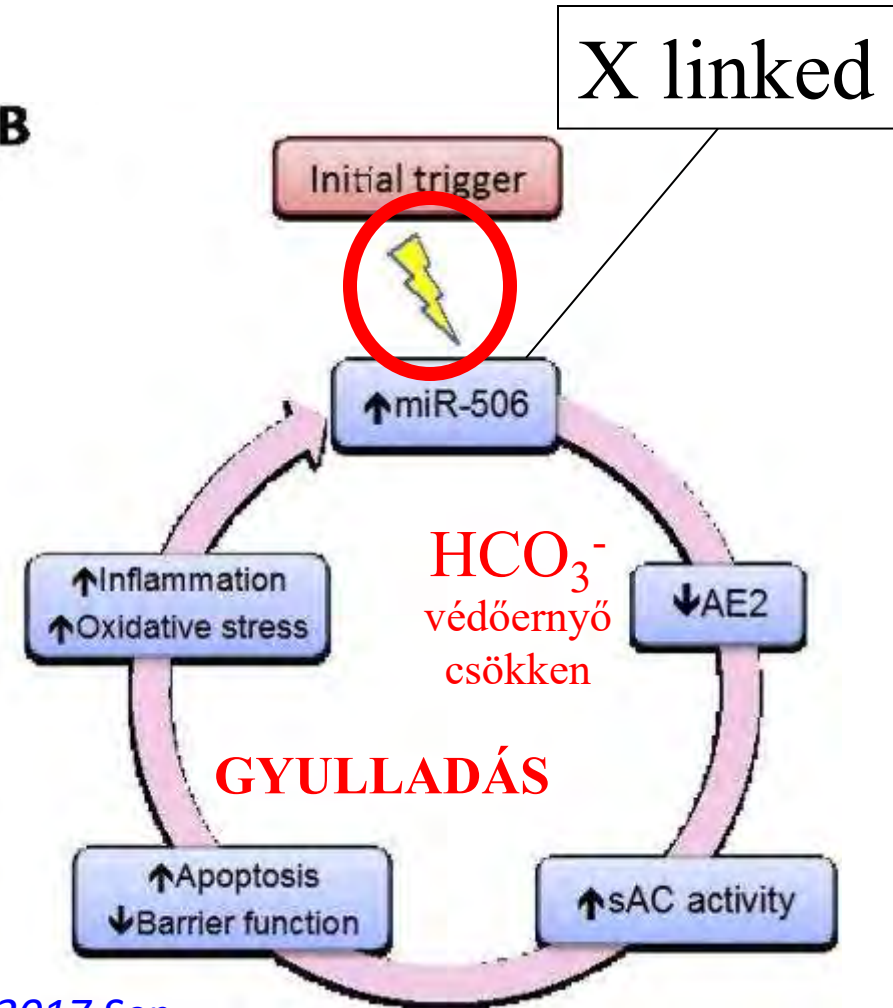
Miért >20 év?



Új hipotézis: miR-506 $\rightarrow$ AE2 $\rightarrow$ sAC aktivitás
 $\rightarrow$ apoptosis $\rightarrow$ gyulladás, oxidatív stressz

Miért a nők?
Miért >20 év?

B



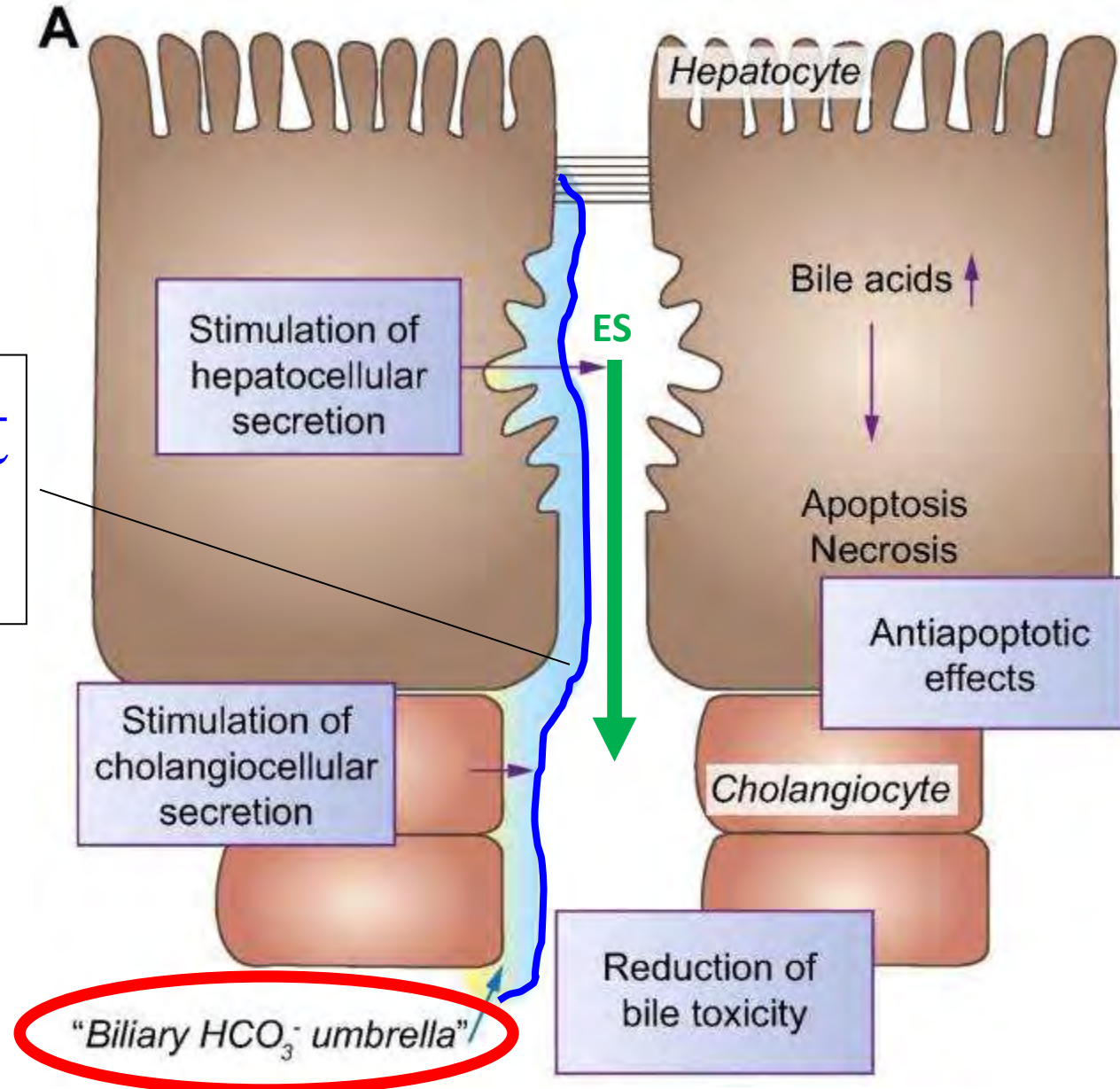
URSO – javítja a biliáris bicarbonát védőernyőt



Bikarbonát
védőernyő

40% javul

OLTx



KEZELÉS

URSODEOXYCHOLSAV (Ursofalk)

~~Obeticholsav~~

Cholestyramin – bőrvizsketés enyhítésére

Rifampicin

Prednisolon, budesonid (Budenofalk, Entocort)

Fibrózis gátlók: Metothrexat, Colchicin

Második vonal: PPAR agonisták (Elafibranor, Seladelpar)

Cholestasis és szövődmények miatti kezelés

A, D, E, K vit.

MÁJTRANSZPLANTÁCIÓ

UDCA mint primer ES



American black bear M.

34%



Brown M.

18%



Polar M.

17%

Új korszak a
kezelésben

PPAR agonisták és IBAT gátlók

Ursodeoxycholsav – betegek 40%-a nem reagál
3 új tanulmány- új gyógyszerek

M.o. Több
beteg kapja

ALP↓• Vízkeletés

ELATIVE study (PPAR agonist **elafibranor**)

40%

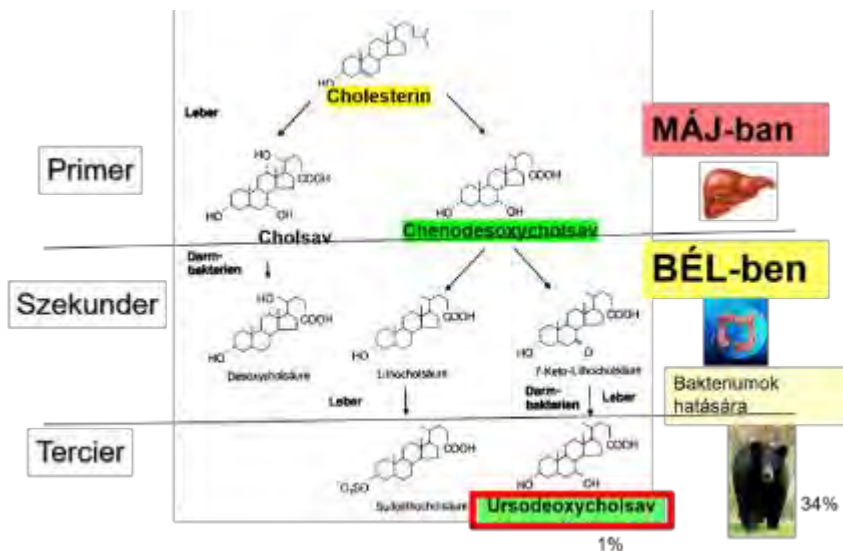


RESPONSE trial (PPAR agonist **seladelpar**)

61%

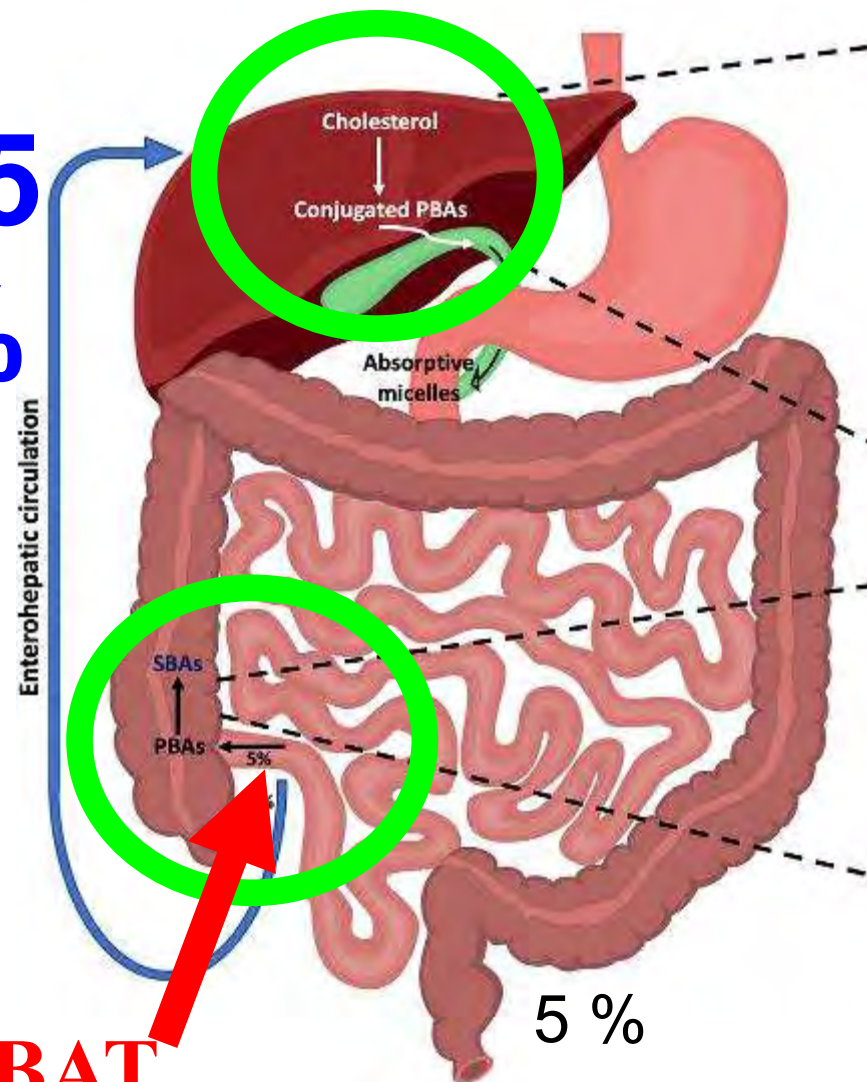


EPESAVAK ENTEROHEPATIKUS KERINGÉSE



A vékonybél terminális szakaszából az ES-k 95%-a visszaszívódik

95 %



IBAT

Intestinalis Bile Acid

Itt hat a linerixibat
Transponder

Nyitott kérdések

Női predominancia 95%

Miért csak 20 éves életkor felett?

AMA M2-95%

Mi az igazi az ok?

Pathomechanizmus további kutatása

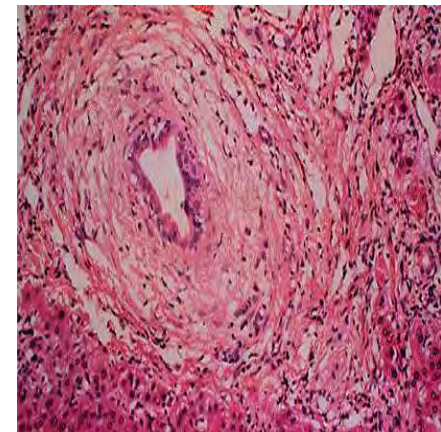
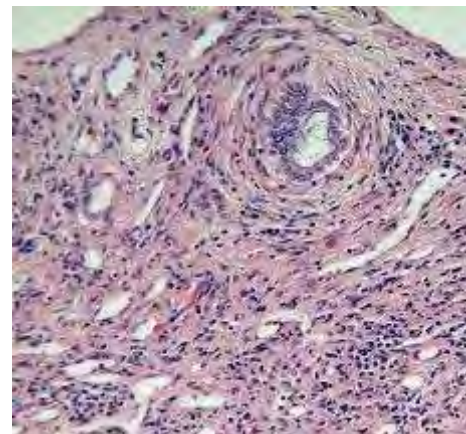
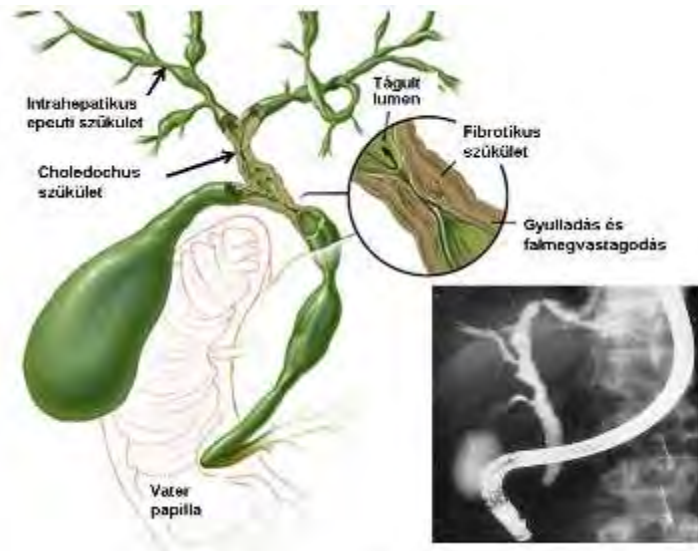
Védő faktorok csökkenése?

Ficolin, CD40, FAM177A1 ??

Mi lehet az igazi oki kezelés?

PRIMER SCLEROTIZÁLÓ CHOLANGITIS

PSC



LEFOLYÁS

Esetenként változó

Progresszív betegség

biliaris cirrhosis

portális hypertonia

májelégtelenség

Átlagos túlélés 12 év



Cholangiocarcinoma gyakori (3-10-36%)

intrahepatikusan 15%, hílusban 65% disztálisan 20%

LABORATÓRIUMI ELTÉRÉSEK

ALP ↑, GGT ↑

Se.bi. ↑

Koleszterin és PL ↑, LCAT ↓

Se. epesav ↑↑, kóros ES-k
Lipoprotein-X (LP-X)

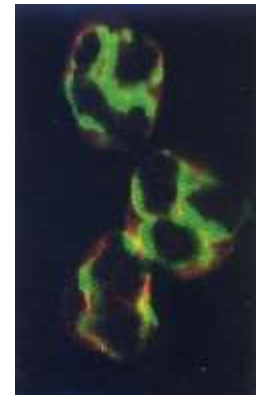
Autoantitestek

pANCA 80%

AMA 2%

ANA 50-60%

SMA 35%



EPIDEMIOLOGIA

8 – 25 /1.000.000

nincsenek pontos adatok

Férfi:nő arány 2:1

Életkor a diagnózis idején: 25-45 év,

de gyermekkorban is előfordul

„Nem-dohányzók betegsége”

Colitis ulcerosában 2-4% mikor gondoljunk rá? ALP ↑,GGT ↑

PSC-ben

Colitis ulcerosa

50%

Crohn betegség

2-4%

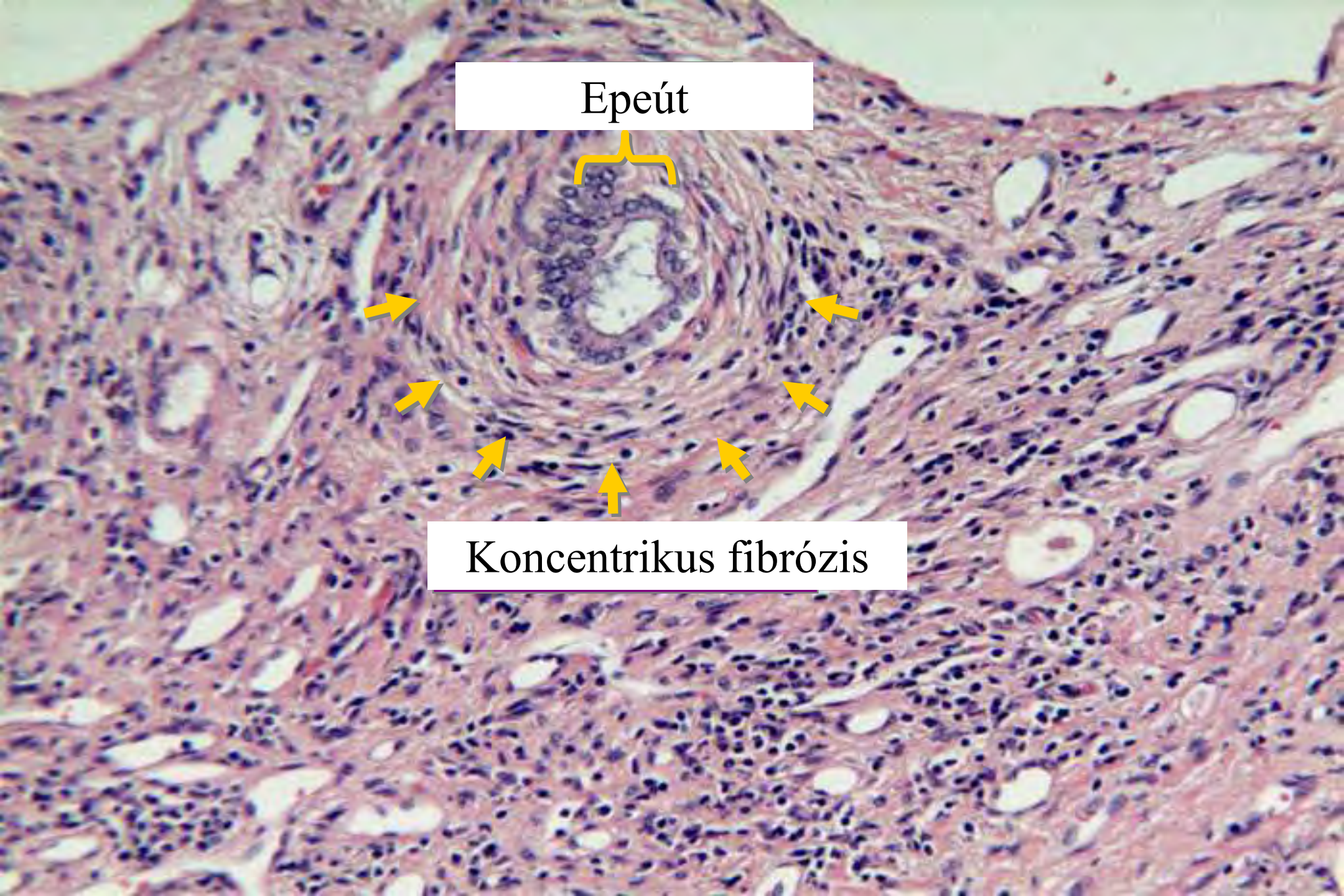


Ismeretlen

Valamilyen kiváltó faktor Baktérium? Vírus? Környezeti?

Immunológiai mechanizmus

Genetikai prediszpozíció HLABRB1*0301, 1301.0101, MICgének
Családtagokban nagyobb a rizikó (100x)

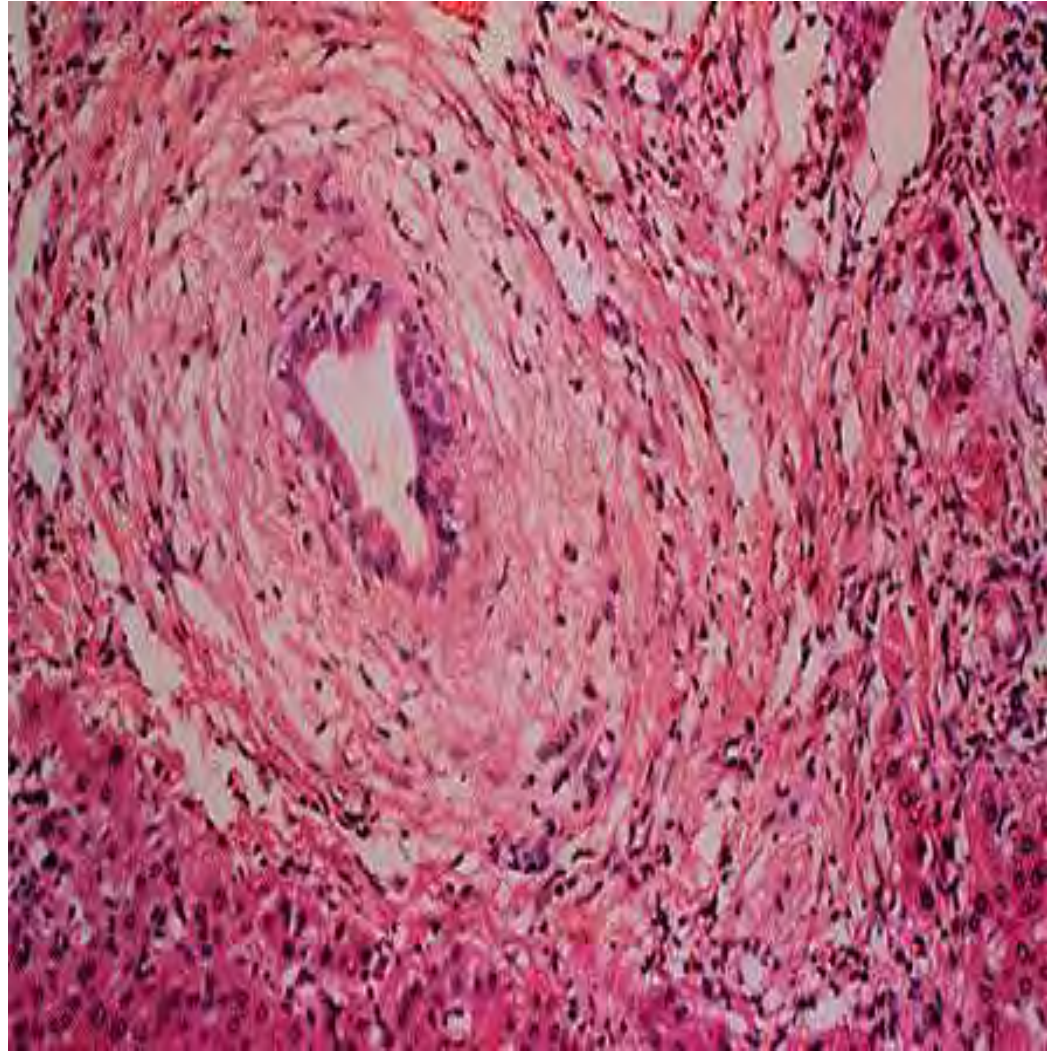
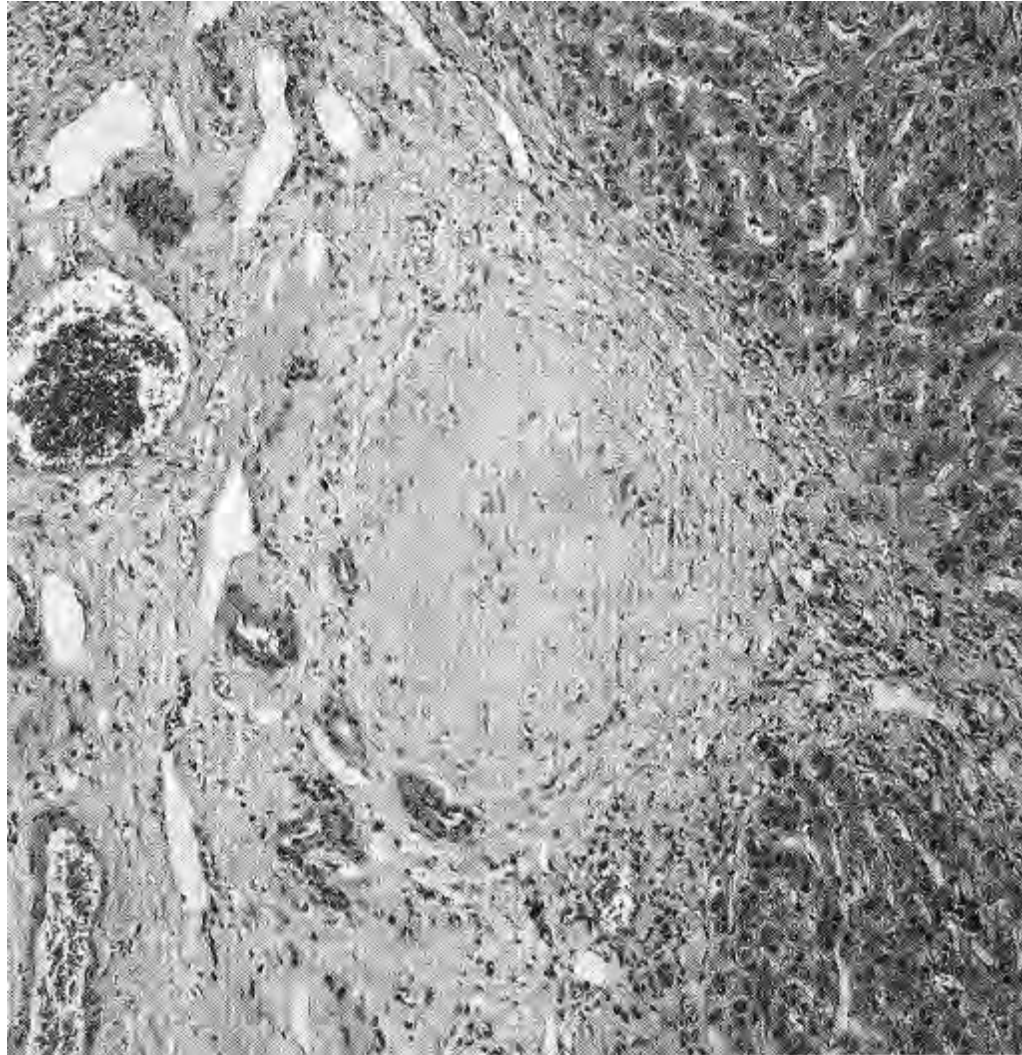


This histological image shows a cross-section of a blood vessel. The vessel lumen is the central clear area. The vessel wall is thickened by multiple layers of cells and fibrous tissue, creating a concentric pattern. Yellow arrows point to this thickened wall. The surrounding tissue contains many small, dark-stained nuclei and some larger, pale structures.

Epeút

Koncentrikus fibrózis

PSC szövettani kép



LABORATÓRIUMI ELTÉRÉSEK

ALP ↑, GGT ↑

Se.bi. ↑

Koleszterin és PL ↑, LCAT ↓

Se. epesav ↑↑, kóros ES-k
Lipoprotein-X (LP-X)

Autoantitestek

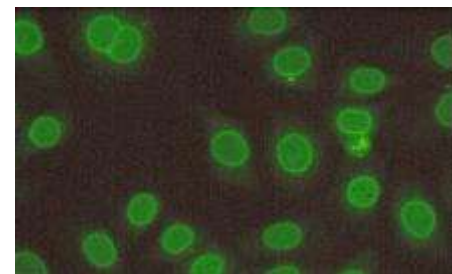
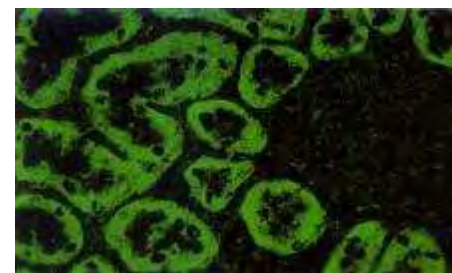
Autoantitestek előfordulása PSC-ben

pANCA 80%

AMA 2%

ANA 50-60%

SMA 35%

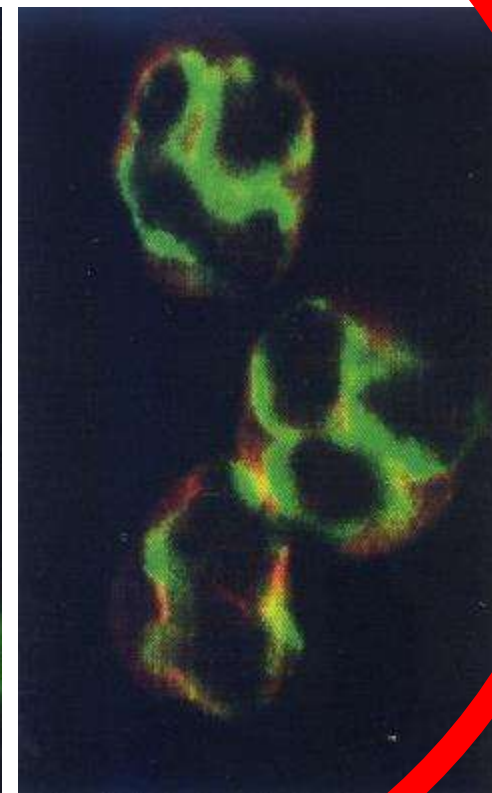
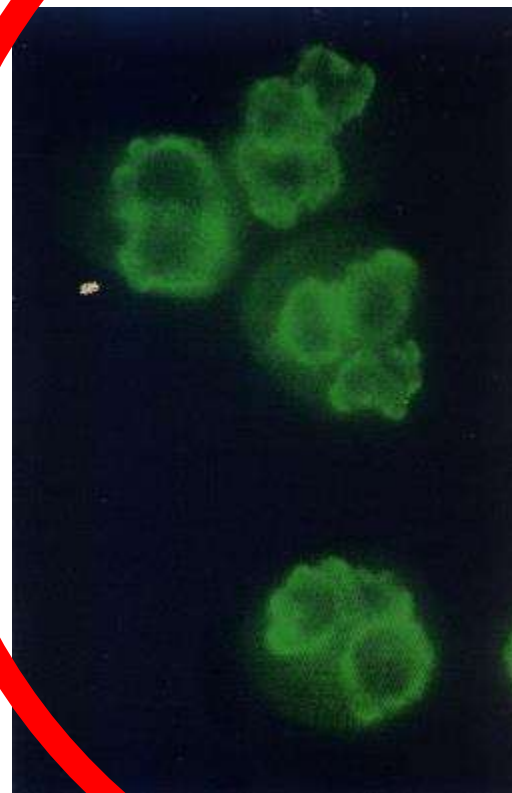
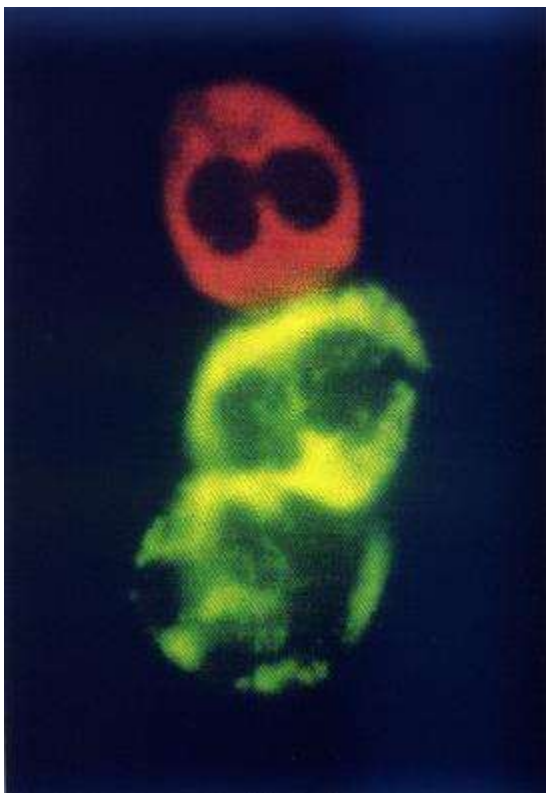


ANCA

Anti-neutrophil-granulocyt cytoplasm antitest

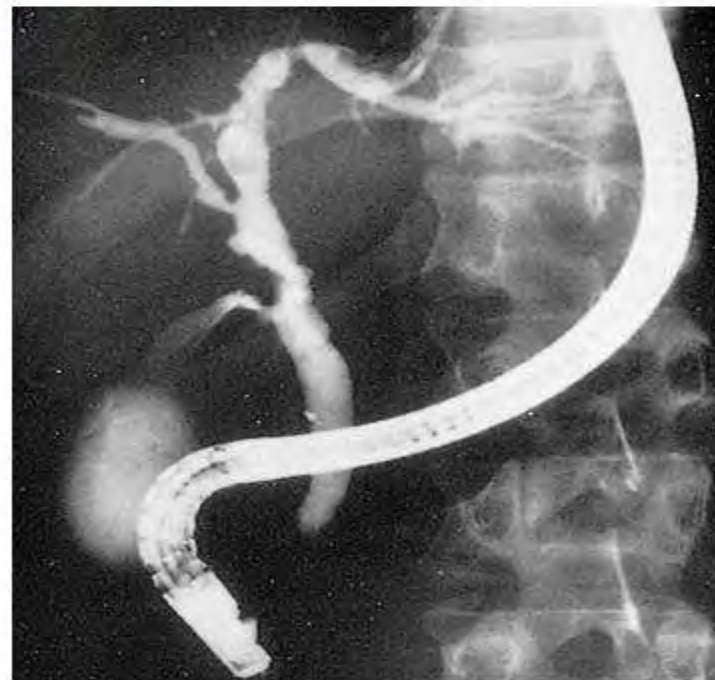
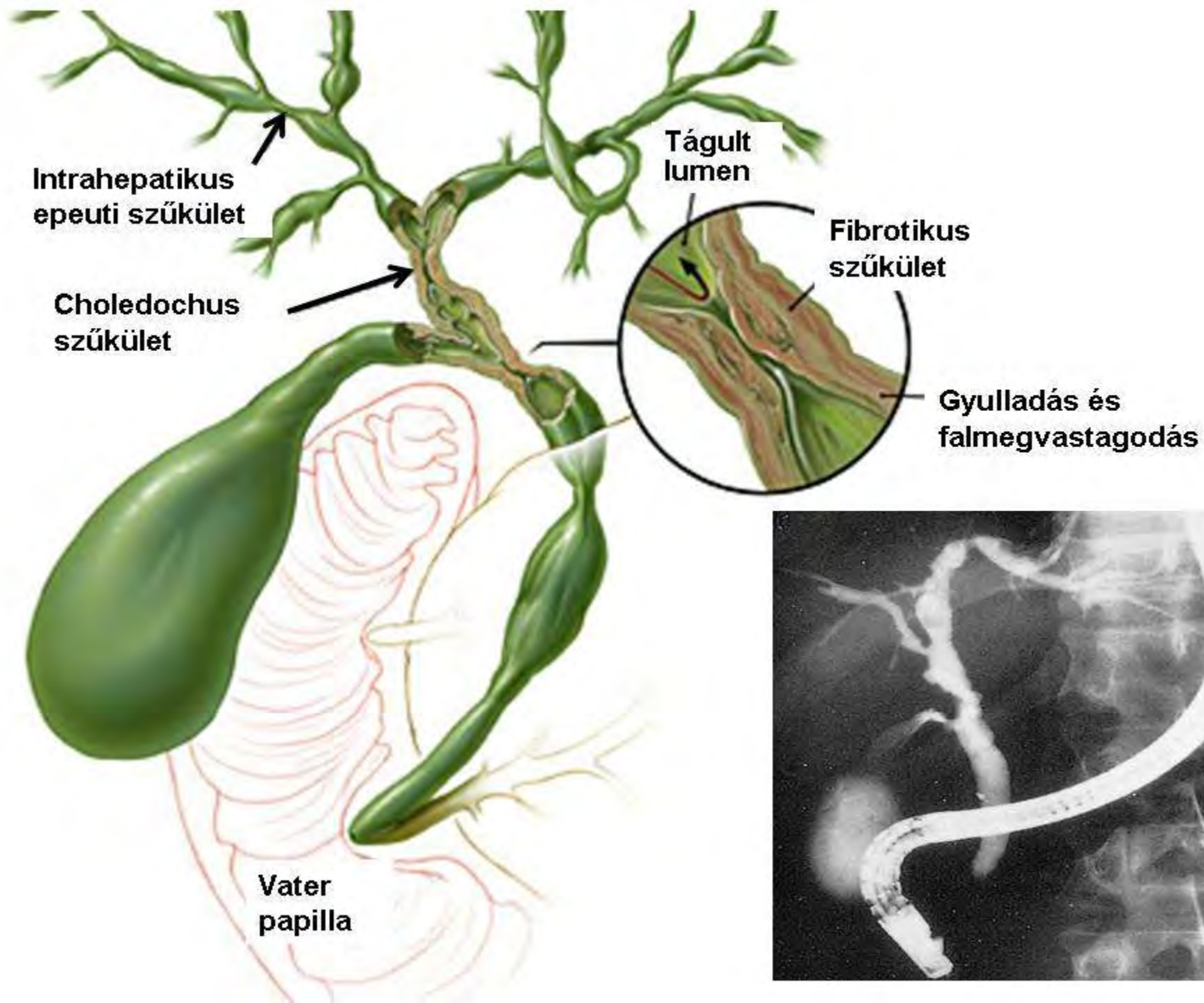
cANCA

pANCA

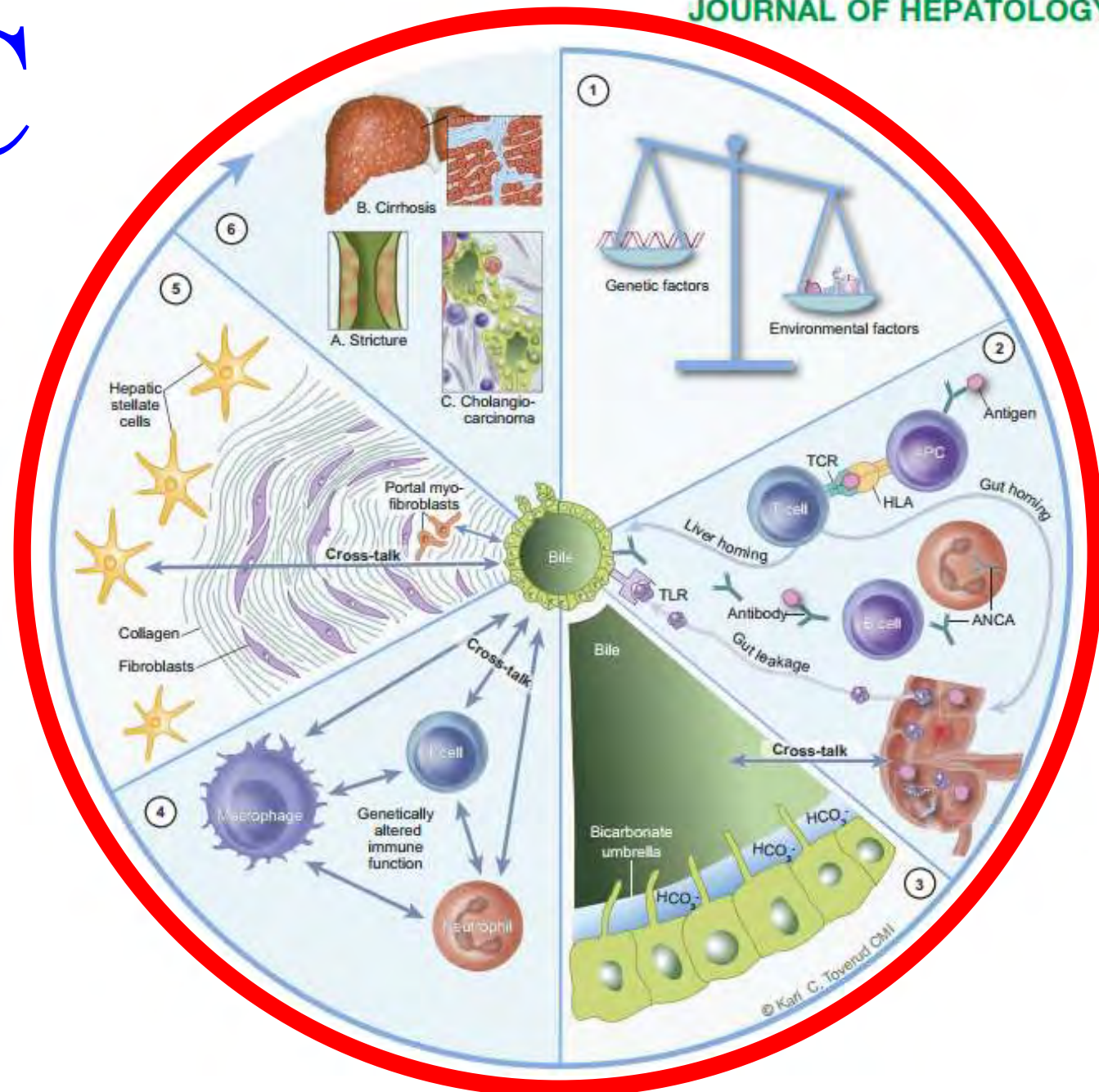


Granulocyták **cytoplazmájához**
kötődik

Perinucleáris kötődés



PSC



PSC és malignitás



CCC

Colon CC

Azokban az esetekben is,
amelyekben enyhe a colitis

Trivedi PJ et:

Clin Res Hepatol Gastroent 2012

KEZELÉS

~~URSODEOXYCHOLIC ACID~~ (Ursofalk)

Endoszkópos

Cholestyramin

Új remény: norURSO

Cholestasis és szövődmények miatti kezelés

A,D, E, K vit., antibiotikum

MÁJTRANSZPLANTÁCIÓ

AASLD guideline javasolja PSC betegekben az IgG4 mérést

The spectrum of sclerosing cholangitis and the
relevance of IgG4 elevations in routine practice

Hasznosnak találták a
differenciál diagnosztikában

Alswat K et: Am J Gastroenterol 2012

IgG4 cholangitis

Ritka

Szisztémás fibroinflammatorikus

Férfi > Nő

ALP, GGT

IgG4 > 4x

AMA, ANCA negatív

Epeutak

falvastagodás

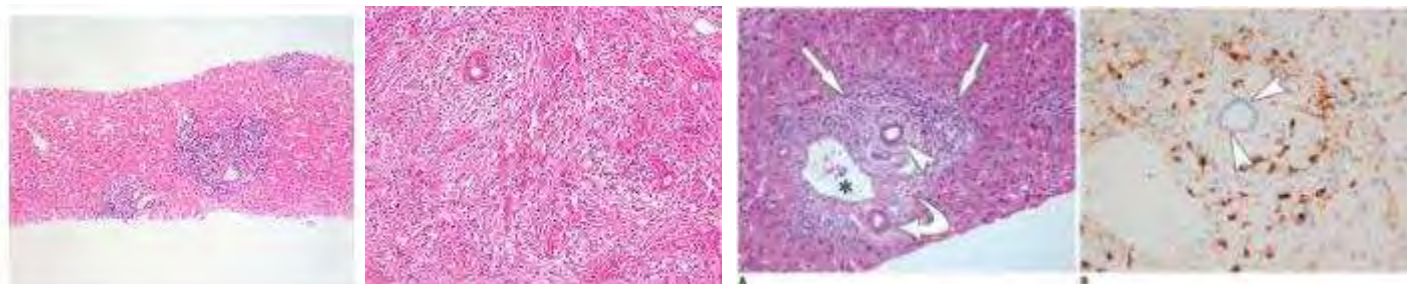
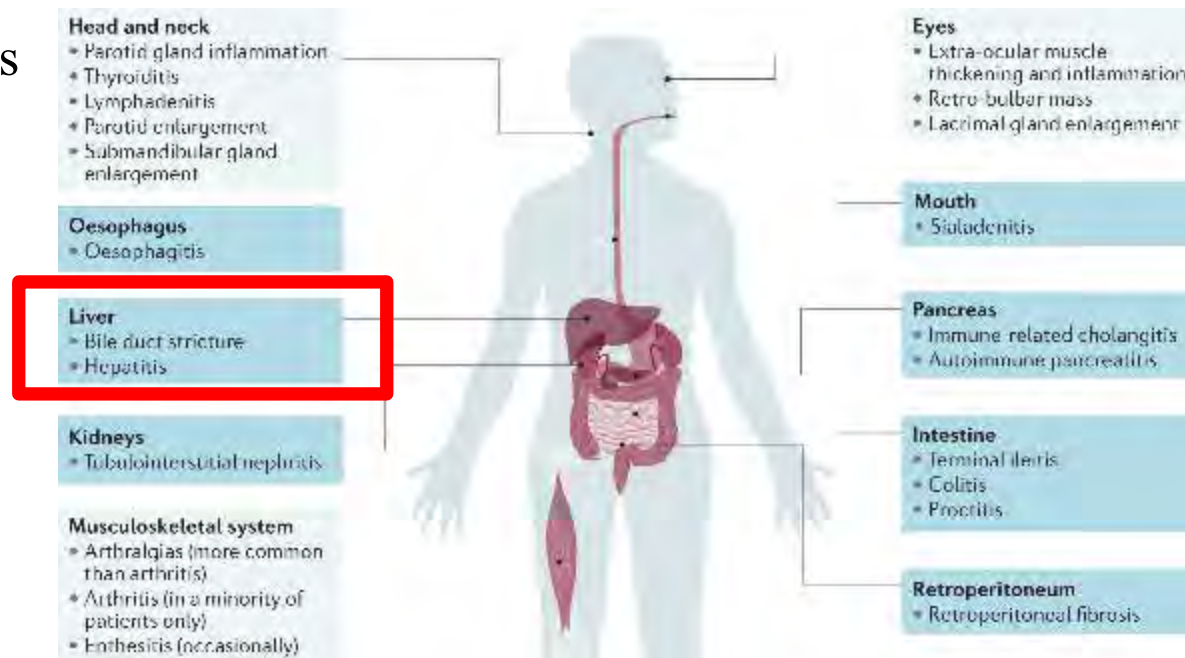
lymphociták, plazmasejtek

fonatos fibrosis

Th: glicokortikoidok

Ok?

1867, 2004, 2007



Új

Obexelimab

kezelés fázis 3 vizsgálat

Hetente 1x inj.

Steroid elhagyása után 2 kar: Placebo és Obexelimab

Kevesebb fellángolás

Kevesebb mellékhatás

NEJM 2026 October

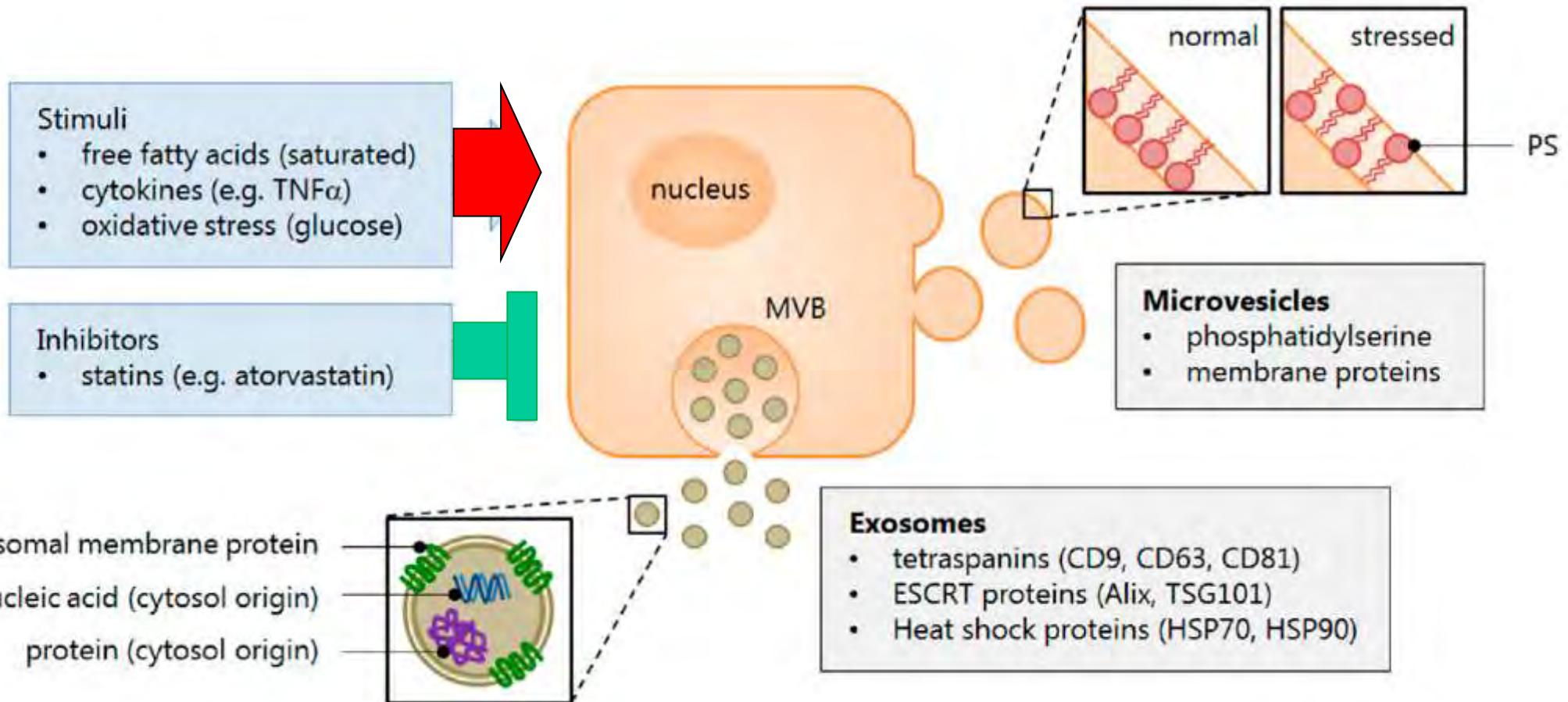
Új perspektíva

„Liquid biopsy”

Nanoparticulum analízis

Új - 2016

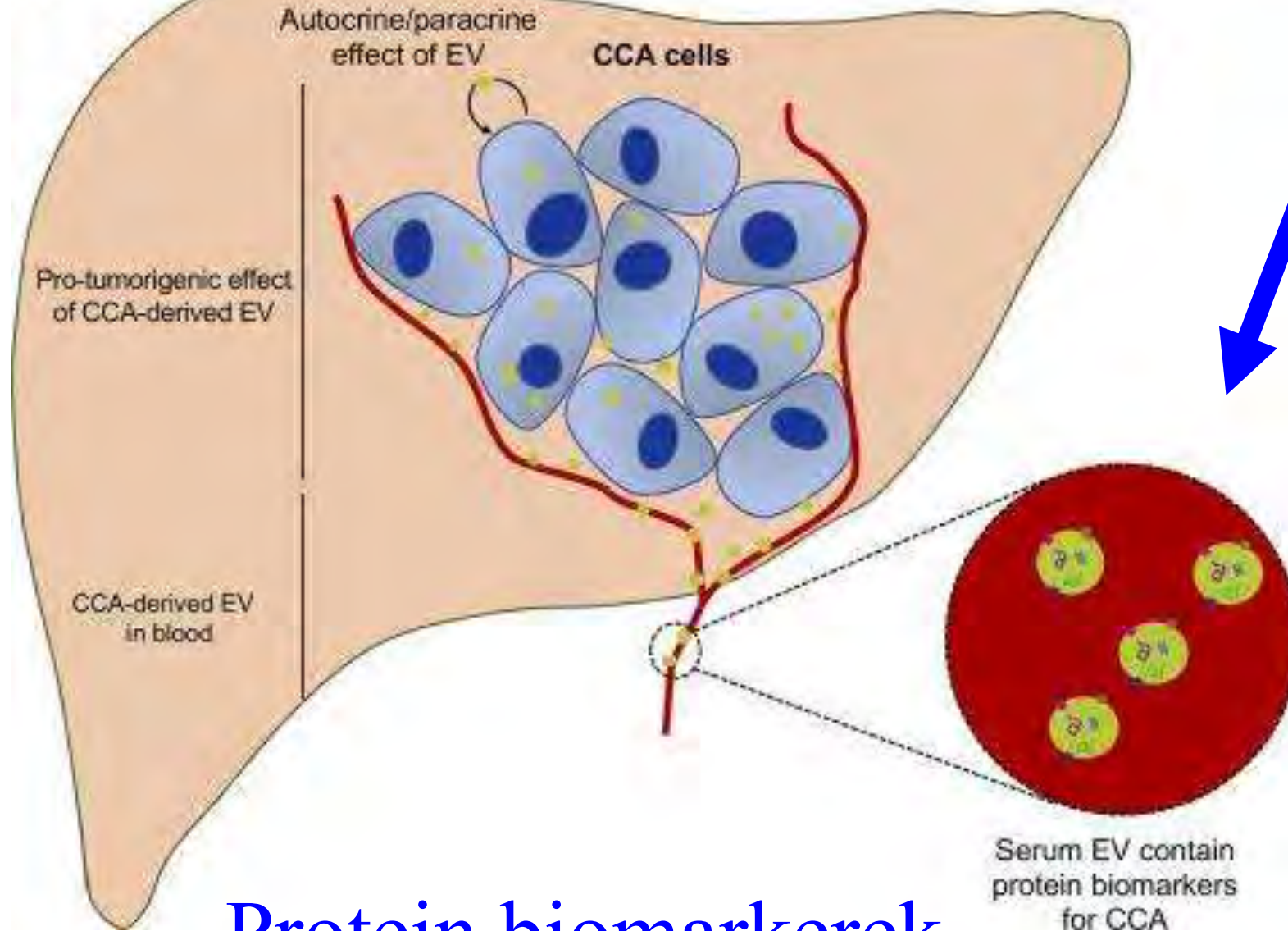
Extracelluláris vesiculák szerepe – Dg.



<100nm

Extracelluláris vesiculák

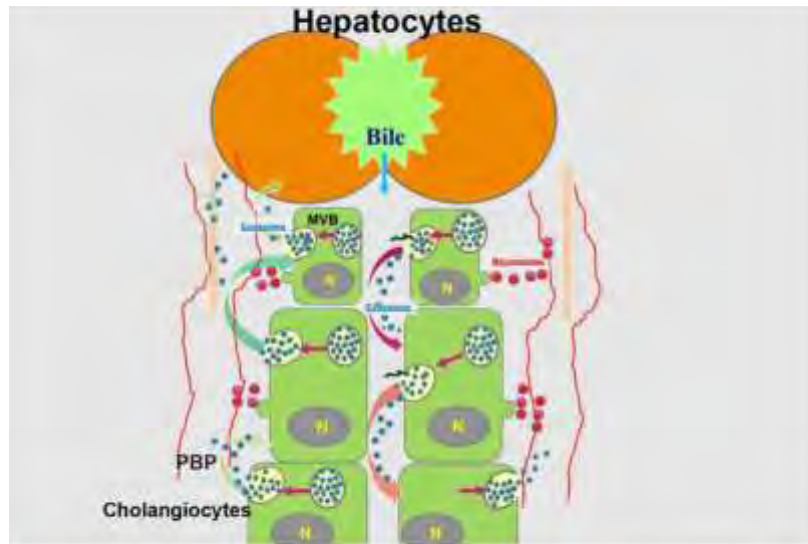
c



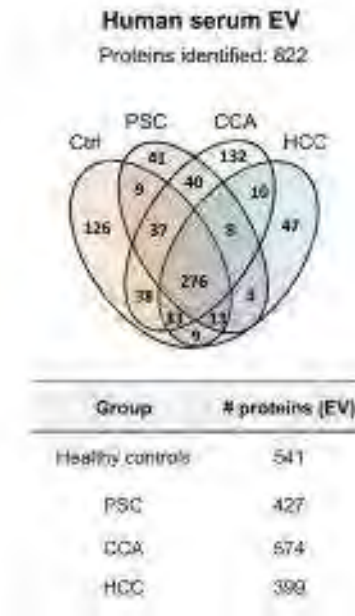
Protein biomarkerek

Új perspektíva

„Liquid biopsy”



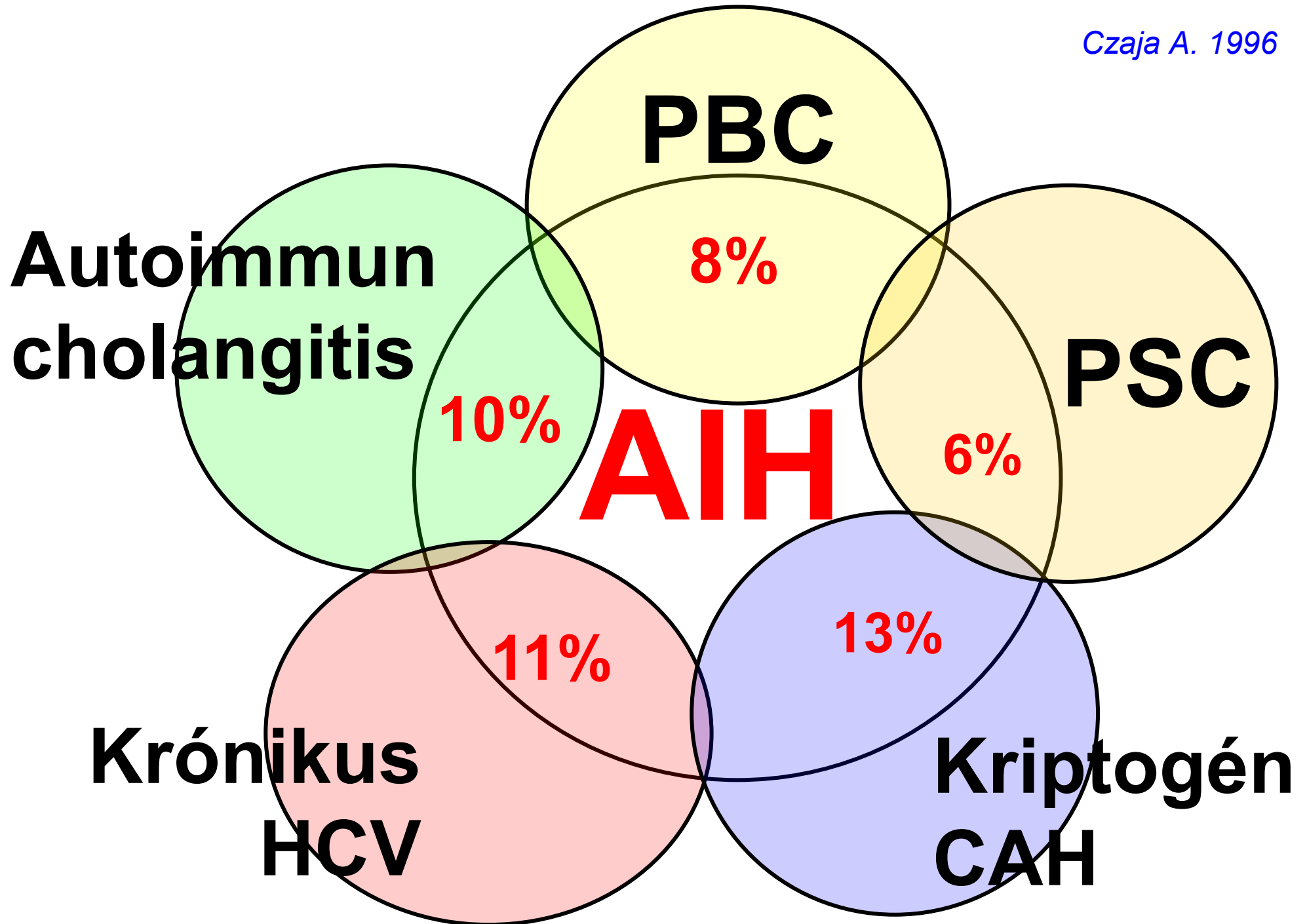
PSC
CCC
HCC



Hepatology 2017

**ÁTFEDŐ
BETEGSÉGEK**

OVERLAP



PBC – AIH overlap sy.

Th.

Combination of

URSO and **BUDESONIDE**

Zhang H et al: Drug Des Devel Ther 2015

A JÖÖVÖ

?

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET

