

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Zsír-máj és nem alkoholos steatohepatitis (NASH)

Készítette: A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium

ZSÍRMÁJ

I. Alapvető megfontolások

1. Definíció

A zsír-máj gyakori eltérés. Jelentőségét az adja, hogy az esetek jelentős hányadában, jórészt a kiváltó ok progressziójától függően, steatohepatitis, fibrosis és cirrózis követheti. A korai felismerés és kezelés csökkentheti a későbbi irreverzibilis betegség kialakulását.

A zsír-máj kóros zsírfelhalmozódás a májban. A máj zsírtartalma normálisan 5% alatt van. Steatosis esetén ez az arány nagyobb, mint 10%, a lipidek a máj tömegének akár 50%-át is kitehetik. Főleg a neutrális zsír (triglicerid) mennyisége nő meg.

A többlétszír a hepatocytákban és az ún. zsírtároló sejtekben (Ito-sejtek) akkumulálódik. A steatosis szövettanilag lehet nagy cseppez (macrovesicularis) vagy kis cseppez (microvesicularis).

A fokozott zsírfelhalmozódás mechanizmusában több faktor és ezek kombinációja játszhat szerepet:

1. Nagyobb mennyiségű zsír jut a májba a vérrel vagy a nyirokkal (pl. fogyás, túltáplálás).
2. A zsírsavak oxidációja és felhasználása (foszfolipid, koleszterinészter és TG-reszintézis) a májban csökken vagy nem tart lépést a kínálattal (pl. az alkohol gátolja a béta-oxidációt).
3. A májban fokozódik a zsírsavszintézis.
4. Csökken a VLDL kiválasztása.

2. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

Panaszt alig okoz, legtöbbször más okból végzett vizsgálat során derül ki a betegség.

3. A betegség leírása

3.1. Jellemző nem

Nőknél gyakoribb.

3.2. Kiváltó tényezők

Leggyakoribb ok az alkohol, az obesitas és a 2-es típusú diabétesz.

3.3. A zsír-máj okai a zsírcseppek megjelenési formája szerint csoportosítva

- Macrovesicularis steatosis
 - Táplálkozási tényezők
 - Alkohol*
 - Elhízás*
 - Fehérjeenergia-malnutritio

- Pancreasbetegség
- Teljes parenteralis táplálás*
- Jejunoilealis bypass*

- Anyagsere-betegségek
 - Diabetes mellitus (2-es típus)*
 - Galactosaemia
 - Glycogenosis
 - Fruktózintolerancia
 - Wilson-kór
 - Tyrosinaemia
 - Hyperlipidaemia
 - Abetalipoproteinaemia
 - Wolman-betegség

- Toxikus ártalom
 - Kortikoszteroidok
 - Ösztrogének*, tamoxifen
 - Amiodaron
 - Metotrexát?
 - Direkt hepatotoxinok

- Infekció
 - Krónikus hepatitis C-infekció

- Microvesicularis steatosis
 - Terhességi akut zsírmáj*
 - Reye-szindróma*
 - Tetraciklin-toxicitás, valproinsav

A *-gal jelölt esetekben steatonecrosis, steatohepatitis is előfordul.

Macrovesicularis steatosis

Leggyakoribb oka a krónikus alkoholizmus. A steatosis súlyossága arányos az alkohol mennyiségével és a fogyasztás időtartamával. A fehérjeenergia-malnutritio főleg a világ éhező részein és a táplálkozási zavarokkal járó betegségekben okoz steatosist az egyéb tünetek mellett. Obesitas esetén gyakori a zsírmáj, ami a testsúly csökkentésével javul, de hirtelen nagy fogyás a zsírmájat ronthatja. A teljes parenteralis táplálás megfelelő vitaminbevitel esetén is okozhat steatosist, ami gyakran cholestasissal jár. A megváltozott bélflóra (anaerobok túlszaporodása), a fokozott endotoxin- és litokólsav-terhelés májkárosító szerepe jön szóba. II. típusú cukorbetegségben főleg az elhízottak veszélyeztetettek. Kortikoszteroidok nemcsak a kezelés során, hanem Cushing-kórban is okozhatnak steatosist. Akut zsírmáj direkt hepatotoxinok (széntetraklorid, sárgafoszfór, régebben DDT) hatására májelégtelenség tüneteivel együtt jelentkezik. Az infekciók közül a krónikus hepatitis C-vírus nemritkán okoz zsírmájat.

Microvesicularis steatosis

Ritkábban fordul elő. A terhességi akut zsírmáj igen súlyos betegség, a graviditás késői

szakaszában jelentkezik. Sárgaság, májelégtelenség, praeeclampsia, eclampsia gyakori. A terhesség befejezésével az anya megmenthető. A Reye-szindróma főleg gyermekeken influenza vagy más vírusinfekció után néhány héttel jelentkezik encephalopathia, sárgaság, akut májkárosodás tüneteivel. Az esetek 95%-ában szalicilát adása is szerepel, ezért gyermekkorban influenza, varicella, felső légúti infekció esetén az Aspirin kerülendő. A gyógyszerek közül a tetraciklin és a valproinsav apró cseppek zsírmájat okozhat.

II. Diagnózis

1. Fizikális vizsgálatok

Fizikális vizsgálattal a máj nagy, puha, lekerekített szélű, nem érzékeny.

2. Laboratóriumi vizsgálatok

A laborleletek közül a májenzimek (ALT, AST, ALP) általában normálisak vagy csak mérsékelten emelkedettek, kivéve a toxikus, fulmináns eseteket. A koleszterin normális, a TG néha magasabb.

- Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket:
- Betegségek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket:

3. Képkalkotó vizsgálatok

A fokozott zsírtartalom miatt az ultrahang-reflektivitás fokozott („nagy, fényes máj”), de jellemzőek a CT- és MRI-képek is.

4. Egyéb

Májbiopsziára csak kétes esetekben van szükség.

III. Kezelés

A kezelés a kiváltó ok megszüntetése.

IV. Rehabilitáció

IV. Gondozás

Kezelés várható időtartama/Prognózis

A **prognózis** az alapbetegségtől függ. Ha a steatosishoz gyulladás társul, az már steatohepatitis, aminek két fő formája az alkoholos és a nem alkoholos steatohepatitis (NASH).

NEM ALKOHOLOS STEATOHEPATITIS (NASH)

I. Alapvető megfontolások

1. Definíció

A NASH diagnózisa nem etiológiai, hanem szövettani leleten, anamnesztikus és klinikai adatokon nyugvó diagnózis. Már az elnevezés is sejteti, hogy a zsírfelhalmozódás, -nekrózis

mellett olyan hepatitiszes jelek láthatók a szövettani képben, amelyek alkoholos hepatitisnél szoktak előfordulni, ám az alkoholfogyasztás biztosan kizárható. Az esetek egyharmadában fibrosis, cirrózis alakul ki. Érdekes módon a fibrosis megjelenésekor a sok zsír eltűnik.

2. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

Panaszok: fáradtság, gyengeség, levertségérzés. A teltségérzet, a jobb bordaív alatti fájdalom oka valószínűleg a májtok feszülése. Sok esetben azonban nincs panasza a betegnek, szemben az alkoholos hepatitiszes betegek többségével.

3. Kiváltó tényezők

A szindróma több betegségben is előfordul: obesitas, de nagyobb fogyás idején is, ha a fehérjebevitel nem megfelelő, diabetes mellitus, teljes parenteralis táplálás, gyógyszerek (kortikoszteroidok, amiodaron, perhexilin), fehérjekalória-malnutritio, jejunoilealis bypass, rövid bélszindróma esetén. Újabb adatok szerint a betegek 40%-ában az említett rizikófaktorok egyike sem mutatható ki.

Mivel a végeredmény, a steatosis, nekrozis és gyulladás nagyon hasonló alkoholos hepatitisben és NASH-ban, ezt magyarázni lehet egy közös intracellularis mechanizmussal, a citokróm P450IIE1 (CYP2E1) indukciójával, mitokondrium-diszfunkcióval és szabad gyökök képződésével.

II. Diagnózis

1. Anamnézis

Az anamnézis célja a predisponáló tényezők kiderítése, az alkoholfogyasztás és egyéb, hepatitiszt okozó betegségek kizárása.

2. Fizikális vizsgálatok

A fizikális vizsgálat nagy, gyakran érzékeny májat igazol, a cirrózisos stigmák hiányoznak.

3. Laboratóriumi vizsgálatok

Laboratóriumi leletek: az ALT, az AST magasabb (a normális 2–4-szerese), az ALT nagyobb mértékben emelkedik, mint az AST (a fordított arány alkoholos eredetre utal), az ALP általában normális vagy csak kissé emelkedett, a GGT magasabb. A TG magasabb lehet (főleg gyermekeknél), a koleszterin, szérumbilirubin normális, a szintetikus kapacitásra utaló leletek (albumin, protrombin, CHE) normálisak.

Normális laborleletek nem zárják ki a NASH-t.

4. Képalkotó vizsgálatok

A képalkotó módszerekkel nem lehet elkülöníteni a steatosist és a NASH-t. Az UH-kép olyan, mint zsírmáj esetében (diffúz echogén, „fényes” máj).

5. Egyéb

Mikor kell májbiopsziát végezni?

Ha a fizikális jelek, az ultrahangvizsgálat steatosusra utal, de az enzimértékek normálisak, akkor nem kell biopsziát végezni. Bár normális transzaminázok mellett is lehet progresszív

májbetegség, ám ez ritka, és nem kell minden zsírmáj esetében biopsziát végezni. Ha azonban a steatosisra utaló jelek mellett a nekroinflammatorikus enzimek kórosak, akkor indokolt a biopszia mihamarabbi diagnózis és egyéb okok kizárása érdekében.

Szöveti eltérések

A zsír nagy cseppekben halmozódik fel a hepatocytákban. Gyulladás jeleként neutrofilek és mononukleáris sejtek láthatók, de ha portális lymphocytahalmazok vannak, akkor nem NASH-ra, hanem más betegségekre (pl. hepatitis C) utal. Mallory-testek (cytoskeletális proteinek eozinofil aggregátuma a citoplazmában) előfordulhatnak, de kevésbé szembetűnők, mint alkoholos hepatitisnél. A sejtmagvakban glikogén akkumuláció lehet, de ez nem specifikus jel. A fibrosis cirrózisra való hajlamot jelez.

III. Kezelés

Az alapbetegséget kell kezelni.

A) NEM GYÓGYSZERES KEZELÉS

Diéta

Testsúlycsökkentés

Túlsúlyos NASH-betegekben az enzimek normálisak lesznek a testsúlycsökkentésre. Ha testsúlycsökkenéshez fehérjemalnutritio társul (teljes éhezés), akkor a zsírosodás rosszabbodhat. Kövér cukorbetegéknél az euglykaemia önmagában, testsúlycsökkenés nélkül nem eredményes.

A nutrióos deficiencia megszüntetése

Fontos a megfelelő fehérje- és vitaminbevitel.

Cholinhiány (TPN esetén) és pantoténsav-terápia okozta koenzim-A-hiány esetén a pótlás segít.

B) GYÓGYSZERES KEZELÉS

1. Ajánlott gyógyszeres kezelés

Specifikus gyógyszer nincs, antioxidánsok adhatók.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Kezelés várható időtartama/Prognózis

1. A kövérséghez társuló zsírmáj esetek 10–20%-ában jelentkezik NASH.
2. A biopsziás mintában lévő fibrosis cirrózis rizikóját jelenti.
3. A NASH-betegek 10–50%-ában fibrosis és cirrózis alakul ki.
4. Ha a biopsziás mintában nincs fibrosis, akkor a cirrózis kialakulásának valószínűsége csekély.
5. A májtranszplantációra került betegek közel 1%-ában NASH talaján alakult ki cirrózis.

A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.