

Néhány szó az alkohol-blokk elé

A néhány évvel ezelőtti sorozattól némileg különbözően, ezúttal nem az volt Szerkesztőségünk célja, hogy felkeltse a figyelmet az alkohol-addiktológiai tudományosság, illetve a diszciplína által kínált terápiás lehetőségek iránt, hanem most már inkább a közelmúlt jelentős fejlődésének bemutatása.

Az „alkoholista” – betegfogalomhoz ma már kevésbé tartozó sztereotípiák legveszélyesebbike a „rossz prognózis” – betegeink az időben elkezdett gondozásszerű kitarató és következetes kezeléssel megvédhetők a korai súlyos szövődményektől, a pszichés, szomatikus és szociális károsodástól és a korai haláltól.

A cikkek olyan neves belgyógyászoktól és pszichiáterektől származnak, akik tudományterületük neves, avatott ismerői. Feladatuk a közelmúlt erőteljes, esetenként megdöbbentő mértékű elméleti haladásának ismertetése mellett a ma már rendelkezésre álló szerek, módszerek bemutatása.

A mindegyik közleményre jellemző higgadt, tárgyyszerű megközelítés elősegíti az impozáns, korszerű és a gyakorlatban jól használhatónak szánt ismeretanyag átadását.

Dr. Funk Sándor

Dr. Szabó Zsuzsanna

Akut alkohol hepatitis; előzmények és következmények a pathológus szemszögéből

Összefoglalás

Az alkoholos májbetegség diagnosztikájában a laboratóriumi és képalkotó eljárások mellett elengedhetetlen a máj szövettani vizsgálata. A biopszia megerősítheti a beteg által elhallgatott, de a klinikai adatok alapján feltételezett alkoholizmust, megnyitva előtte a gyógyulás lehetőségét. Emellett ez az egyedüli alkalmas módszer az alkoholos májbetegség stádiumának megállapítására.

A májszövet nyerésére kidolgozott módszerek közül diffúz májbetegség esetén a *vastagtű biopszia* adhat fontos információt. Megfelelő méretű májhengerből megállapítható a kötőszövetes átépülés mértéke, a cirrhosis kialakulása, mely döntő a beteg állapotának felmérésében, és a kezelési stratégia kialakításában. UH vezérelt *vékonytű biopszia* gócos elváltozások esetén, a góc természetének tisztázására alkalmazható.

Az alkoholos májbetegség patogenezisében az alkohol direkt hepatotoxikus hatása mellett genetikai, immunológiai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak.

Az alkoholos májkárosodás szövettani stádiumai a steatosis, az akut alkoholos hepatitis és a cirrhosis. Szerző bemutatja az egyes stádiumok szövettani jellemzőit, strukturális hátterét és felvázolja azokat a szövődmé-

nyeket, melyek a cirrhotikus beteg halálához vezethetnek.

Technikai problémák

Májszövet perkután vastagtű (core) biopsziával, vékonytű (aspirációs) biopsziával, vagy ezek kontraindikációja esetén sebészi (laparotomia vagy laparoszkópia) úton nyerhető. A klasszikus, Menghini tűvel végzett *perkután biopszia* optimális esetben 3-4 cm hosszú, 2-3 mm széles májhengert eredményez, mely tartalmazza azt a megfelelő számú portalis teret (minimum 4-5), mely a strukturális változások pontos értékeléséhez szükséges. Ez a vizsgálati forma elsősorban diffúz májbetegségek esetén javasolt. A májhenger nagysága különösen jelentős krónikus hepatitisekben, ahol a fokozat és stádium számszerű meghatározásának, a hisztológiai aktivitási index (HAI) megállapításának alapfeltétele a megfelelő méretű anyag. Alkoholos májbetegségben döntő jelentőségű a kötőszövetes átépülés megjelenése, mert ebben a stádiumban a betegség már irreverzibilis. A vizsgálat nem megterhelő, ellenjavallata a vérzékenység.

Gócos májbetegségekben egyre elterjedtebb az UH vagy CT vezérelt *aspirációs biopszia*¹. Az előzetesen feltérképezett és lokalizált gócból – akár 1 cm-es, mély elváltozásokból is – nyert májszövet, szövet fragmentumok vizsgálatával megállapítható az elváltozás jellege (hepatoma, fokális noduláris hyperplasia, regenerációs göb, hepatocelluláris carcinoma, metastasis, stb.), a góc benignus vagy

malignus természete. A beavatkozás szövődménye minimális, de nagy gyakorlatot, valamint a radiológus és cytopatológus szoros együttműködését igényli.

Patogenezis

Az alkoholos májbetegség kialakulásának legfőbb oka az alkohol direkt hepatotoxikus hatása². Az etanol többféle módon is károsítja a májszövetet: befolyásolja a sejtmembránokba épült enzimek aktivitását, hypermetabolikus állapotot idéz elő, és érzékenyebbé teszi a sejteket az oxidatív károsodásokkal szemben. Az alkoholos májkárosodás patogenezisében egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak az alkohol lebontása során keletkező acetaldehidnek is. Az acetaldehid kötődik a sejtmembrán makromolekuláihoz, enzimekhez, mikrotubulusokhoz, károsítva azok működését. Az így képződött acetaldehid termékek új antigénként immunválaszt válthatnak ki. Az immunológiai mechanizmusok működésére utal az a tény is, hogy a májkárosodás az alkohol absztinencia kezdete után még hetekig folytatódik³.

A májbetegség kialakulásában a fehérje- és kalóriahiányos táplálkozás, az alkohol okozta idült gyomorbélhurut, valamint az egyidejű pancreatitis által kiváltott felszívódási zavar is szerepet játszik. Emellett a beteg neme, az alkohol mennyisége és fogyasztásának dinamikája, valamint az egyéni tolerancia mind-mind befolyásoló tényező lehet⁴. Napi 80-160 g alkohol potenciális ártalmat, 160 g-

Dr. Szabó Zsuzsanna
Fővárosi Szent László Kórház
1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

nál nagyobb mennyiség már kifejezett veszélyeztetettséget jelent. Nőkben kevesebb alkohol elfogyasztása is májkárosodást okozhat, melynek egyik oka feltehetően az, hogy a gyomor nyálkahártyájukban található alkoholdehidrogenáz enzim szintje viszonylag alacsonyabb, másrészt viszont szervezetük zsírtartalma nagyobb, ez pedig csökkenti az alkohol megoszlási terét⁵. Az elmúlt években megnőtt az érdeklődés az alkohol toxikus hatásai és az egyidejű vírusinfekció közti kölcsönhatás iránt. Kimutatták, hogy hepatitis B vírus (HBV) és hepatitis C vírus (HCV) fertőzés fokozza a hajlamot alkoholos májkárosodás kialakulására, súlyosabbá teszi a májbetegséget, és közrejátszik a hepatocelluláris carcinoma kialakulásában^{5,6}. Alkoholos cirrhotikus betegek 5-10%-ában egyidejű vírusfertőzés nélkül is kialakulhat primer hepatocelluláris carcinoma, így feltételezhető, hogy az alkohol specifikus szerepet játszik a májrák carcinogenezisében⁷.

Szövettani kritériumok, stádiumok

Az alkoholos májbetegség legfontosabb állomásai a *steatosis*, az *akut alkohol hepatitis* és a *cirrrosis*. A három szövettani típus önálló entitásként is előfordul, de gyakran egymás mellett, kombinálódva látjuk az akut és krónikus alkoholos májkárosodás morfológiai jellemzőit.

1. Alkoholos májelzsírosodás (*steatosis*)

Steatosis a májsejtek 50%-át meghaladó mértékű elzsírosodása. Morfológiailag a steatosisnak két formáját különíthetjük el: *micro- és macrovesicularis*. *Mikrovesicularis steatosis* (alcoholic foamy degeneration) esetén a sejten belül centrálisan elhelyezkedő mag körül számos apró cseppecske látható, a sejtnak szivacsos jellegűt köl-

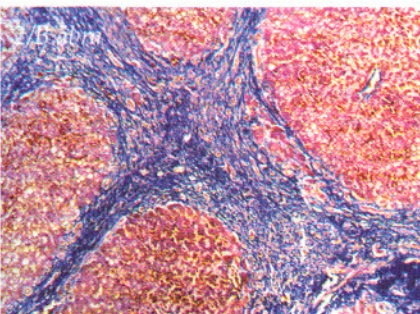
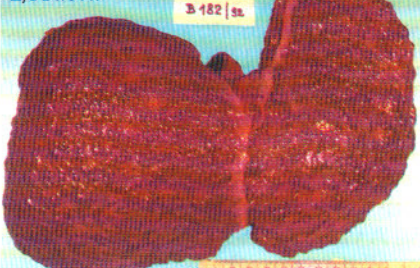
csönözve. A folyamatot néha *cholestasis* és *sejtnecrosis* kíséri, de gyulladás nem alakul ki. E *steatosis* forma rövid időn belüli nagy dózis bevitelére utal, 3-4 nap alatt reverzibilis. *Macrovesicularis elzsírosodás* esetén a zsírcseppeket az endoplazmatikus retikulum membránja övezi, majd ezek összefolyásából nagyobb vakuolák alakulnak ki, melyek a sejtmagot oldalra nyomva a citoplasma egészét kitöltik. Néha a sejt rupturál, a kiömlő zsír a parenchimában lobos reakciót, *lipogranuloma* kialakulását eredményezi. A nagycsappes elzsírosodás hátterében rendszeres alkoholfogyasztás állhat, a folyamat az alkohol bevitel megszűnése után 3-4 hét alatt tűnik el. A *steatosis* mindkét formája egyéb állapotokban is előfordulhat: *obesitas*, *diabetes*, *Wilson kór* esetén a *makrovesicularis* forma gyakoribb, míg *Reye szindrómában*, *terheségi toxikózis* esetén a *kiscsappes elzsírosodás* jellemző.

Az alkohol toxikus hatása elsőként az oxigén szempontjából legrosszabbul ellátott területet, a *centrilobularis* régiót érinti, majd fokozatosan a teljes lobulusra kiterjed. Zsírmájban a vena centralis körüli májsejtek pusztulását *perivenularis fibrosis/sclerosis* követi, mely az első lépcsője annak az átépülési folyamatnak, melynek eredményeként a zsírmájból közvetlenül is kialakulhat *cirrrosis*⁸.

2/A és 2/B ábra

Apró göbös májcirrrosis makroszkópos és mikroszkópos képe

2/A ábra



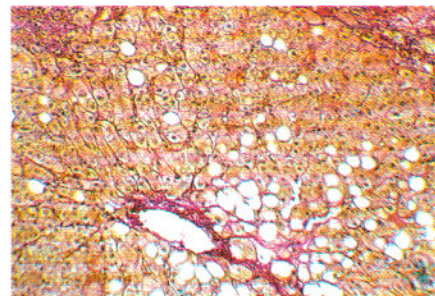
2. Akut alkohol hepatitis

Az elnevezés *Beckett és mtsai* 1961-ben megjelent közleménye⁹ óta használatos, felismerését a májbiopsziás vizsgálat rutinszerű elterjedése tette lehetővé. Idült alkoholistákban aktuálisan nagy mennyiségű alkoholbevitel hatására, az esetek 20-40%-ában alakul ki ez a progresszív gyulladásos betegség. Az állapot potenciálisan reverzibilisnek tekinthető, de előfordul, hogy a súlyos gyulladás és metabolikus zavar a beteg halálához vezet.

Az akut alkoholos hepatitis szöveti képét változó mértékű *steatosis*, a hepatocyták ballon sejtes degenerációja, óriás mitochondriumok megjelenése, valamint neutrophil granulocytákból, később idült gyulladásos sejtekből álló lobos reakció jellemzi¹⁰. A hepatocyták *ballon sejtes degenerációját* mikrotubularis károsodás okozza, a májsejtek méretének növekedése szerepet játszhat a precirrhotikus portalis hipertensio kialakulásában. Hasonlóan megnagyobbodnak a sejtek oxidációs folyamatait szabályozó mitochondriumok is. A 3-10 mikrométer átmérőjű ún. *óriás mitochondriumok* más májbetegségeken is előfordulhatnak, de nagy szá-

3. ábra:

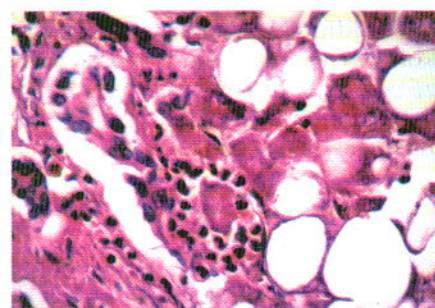
Centrilobularis és septalis fibrosis, steatosis (van Gieson festés)



4. ábra:

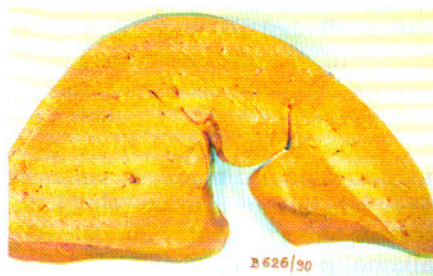
Akut alkohol hepatitis.

Zsírvacuolák és granulocytákkal övezett Mallory test a kép centrumában (HE.festés)



1. ábra

Zsírmáj



muk a májkárosodás alkoholos etiológiájára utal. A cytoskeleton egyik komponensét alkotó mikrofilamentumok összecsapzódása során kialakuló Mallory testek (alkoholos hyalin) a májsejtekben a mag körül homogen, eosinophil felhők formájában identifikálhatók. Kialakulásuk pontos mechanizmusa még nem tisztázott, megjelenésük a károsodott sejt immunfenotípus változásának részjelensége lehet. A Mallory testeket tartalmazó májsejtek körül látható gyulladásoz gyűrű (satellitosis) is a májszövetben lezajló immunmechanizmusok szerepét támasztja alá.

Az említett elváltozások más betegségekben is előfordulhatnak (pl. Mallory testek Wilson kór, primer biliaris cirrhosis kapcsán), így önállóan azok egyike sem specifikus. Együttes fennállásuk esetén azonban a diagnózis nem okoz gondot. Alkoholos károsodás minden formájában előfordulhat enyhe fokú siderosis, részben az alkohol tartalmú italok fokozott vastartalma, részben a fokozott pigment-felvétel miatt. Esetenként cholestasis is látható, elsősorban intracelluláris, ritkábban intracanalikuláris lokalizációban.

Akut alkoholos hepatitishez hasonló szöveti képet láthatunk gyulladással kísért zsírmáj, obesitas, diabetes, dyslipidaemia esetén alkoholfogyasztás nélkül is, e kórképet nem-alkoholos steatohepatitisnek nevezik. E krónikus májbetegséget az ún. cryptogen cirrhosis megelőző állapotának tartják¹¹.

3. Cirrhosis

Ismétlődő alkoholos hepatitiszek során a pusztuló májparenchima helyét kötőszövet foglalja el. A kollagén rost szaporulat kezdetben perivenuláris, pericelluláris elrendezésű, a göbös átépülés nem szembetűnő. A fibrosis e formája általában nőkre jellemző, és korán okoz portalis hypertensios tüneteket.

A klasszikus májcirrhosis, a májszövet krónikus progresszív kötőszö-

vet felszaporodással és sajátos átépülésével járó elváltozása, melyben a máj parenchima pusztulásával párhuzamosan göbös regeneráció is megfigyelhető. Az alkoholos cirrhosis általában apró göbös, az átépült májban közel egyforma, 3 mm-nél kisebb átmérőjű regeneratív nodulusok találhatók. A regeneráló májszövet vérellátása és epeelvezetése tökéletesen, a sejtekben elzsírosodás és epe pigment felszaporodás jön létre. A folyamat aktivitásától függően a regenerációs göbök és a kötőszövet határán epeút proliferáció és változó intenzitású gyulladás látható. A gyulladás jellege eltér a vírus eredetű krónikus hepatitisben látottaktól. A progresszív fibrosis során a sinusoidok mentén az extracelluláris matrix basalis membránszerű tömörülése, a sinusoidok capillarizatioja alakul ki, az eredeti vena centralisok eltűnnek. Az újonképződött érstruktúrák egyre több portohepaticus shunt kialakulását idézik elő, melyek a portalis rendszer vérét közvetlenül a vena hepaticakba, illetve a vena cavaba vezetik, azaz megkerülik a májparenchimát. A májszövet fokozatos megkevesbedése és a portalis keringés akadályozottsága a cirrhosis parenchimas és vascularis dekompenzációját idézik elő, mely a betegek halálához vezet. A cirrhosisal kapcsolatos halálozásban a vérzéses szövődmények kívül (leggyakrabban oesophagus varix ruptúra és diffúz gyomornyálkahártya-vérzés), az ascites fertőződése (spontán bakteriális peritonitis), hepatorenális szindróma és hepaticus encephalopathia is szerepet játszanak. Cirrhotikus betegek fulmináns májelégtelensége mögött gyakran hepatocelluláris carcinoma kialakulása áll, mely gyakran multicentrikus, és ultrahang vizsgálattal a regenerációs göböktől nehezen különíthető el.

A májkárosodáson kívül a krónikus alkoholizmussal összefüggésbe hozható kardiális, vérképzőszervi, izom- és csontrendszeri, valamint

idegrendszeri megbetegedések rendkívül sokrétűek és nagy terhet jelentenek az egészségügy és az egész társadalom számára.

Irodalomjegyzék:

1. Wee A, Nilsson B, Tan LK. at al.: Fine-needle aspiration biopsy of hepatocellular carcinoma. Diagnostic dilemma at the ends of the spectrum. Acta cytol 1994; 38. (3) 347-354
2. Lieber CS: Metabolism of ethanol and associated hepatotoxicity. Drug Alcohol Rev 1991; 10. 175-202
3. Zetterman RK, Sorrell MF: Immunologic aspects of alcoholic liver disease. Gastroenterology 1981; 81. 616-624
4. Hall P de la M: Genetic and acquired factors that influence individual susceptibility to alcohol-associated liver disease. J Gastroenterol Hepatol 1992; (7) 417-426
5. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, et al: High blood alcohol levels in women: the role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. N Engl J Med 1990; 322. (2) 95-99
6. Halimi C, Deny P, Gotheil C, et al: Pathogenesis of liver cirrhosis in alcoholic patients: histological evidence for hepatitis C virus responsibility. Liver 1991; 11. (6) 329-33
7. Nalpas B, Driss F, Pol S at.: Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease. J hepatol 1991; 12. 70-74
8. Van Waes L, Lieber ChS: Early perivenular sclerosis in alcoholic fatty liver: an index of progressive liver injury. Gastroenterology 1977; 73. (4) 646-651
9. Beckett AG, Livingstone AV, Hill KR: Acute alcoholic hepatitis. Br. Med. J. 1961; ii: 1113-1119
10. Hall, P. de la M: Alcoholic liver disease in: MacSween RNM. Anthony PP, Scheuer PJ, et al.: Pathology of the liver (pp 317-348) Churchill Livingstone, New York 1994
11. Brunt EM: Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. Semin in Liver Dis 2001; 21.(1) 3-16

A Hippocrates 2003. január-februári számában Dr. Bálint András: A gastro-oesophagealis reflux betegség újabb klasszikus című cikke az OTKA TO38244-es számú ösztöndíj keretében valósult meg.

**Balaton közeli vegyes
házi orvosi praxisjog
eladó.**
Érdeklődni a 06-30/270-43-98-as
telefonszámon lehet.

**Hollóházán (Kékedén)
házi orvosi állás azonnal betölthető.**
Érdeklődni
Koleszár Sándor polgármesternél:
06-47/505-420