

Robert C. Oh, LTC, MC, USA ■ Thomas R. Hustead, LTC, MC, USA

A kismértékű májtranszamináz-emelkedés okai és kivizsgálása

Kommentár: Dr. Tornai István

A háziorvosi gyakorlatban gyakori laboratóriumi lelet a tünetmentes beteg májenzimeinek – az alanin-transzamináz (ALT, azaz GPT) és az aszpartát-transzamináz (AST, azaz GOT) szintjének – kismértékű emelkedése. Ha az anamnézis és a fizikális vizsgálat nem utal a kiváltó okra, a lehetséges betegségek prevalenciáján alapuló lépcsőzetes kivizsgálást kell indítani. Az eltérés fő okai a nem alkoholos zsírmáj, az alkoholos májbetegség, a gyógyszerekkel kapcsolatos májkárosodás, a vírushepatitisz (hepatitisz B és C vírusfertőzés) és a hemokromatózis. Kevésbé gyakori ok az alfa₁-antitripszin hiánya, az autoimmun hepatitisz és a Wilson-kór. Extrahepatikus állapotok is okozhatnak májtranszamináz-emelkedést. Ha a kezdeti kivizsgálás nem tisztázza az okot, életmód-változtatásra vagy további kivizsgálásra van szükség. Májbiopszia is szóba jöhet akkor, ha a transzaminázérték 6 hónapon túl emelkedett marad.

KULCSSZAVAK: ALANIN-TRANZAMINÁZ, ALKOHOLOS MÁJBELEGÉS, ASZPARTÁT-TRANZAMINÁZ, GYÓGYSZER OKOZTA MÁJKÁROSODÁS, HEMOKROMATÓZIS, MÁJBELEGÉSEK, NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ, VÍRUSHEPATITISZ

A háziorvosi gyakorlatban gyakran sor kerül a májenzimértékek meghatározására. Már csak emiatt is sok az olyan tünetmentes beteg, akinél az alanin-transzamináz (ALT, régebben GPT) és/vagy az aszpartát-transzamináz (AST, régebben GOT) értéke kissé emelkedettnek bizonyul. A National Health and Nutrition Examination Survey nevű felmérésben azt találták, hogy a májtranszaminázok értéke akár a vizsgált populáció 8,9%-ában is emelkedett lehet.^{1,2} Bár a tünetmentes személyek emelkedett transzamináz-értékeinek kivizsgálásával kapcsolatosan több irányelvet is közöltek,³⁻⁵ kevés a nagy prospektív vizsgálatból származó bizonyíték. A betegségek során a májtranszaminázok kismértékű

(a referenciatartomány felső határának ötszörösét el nem érő) emelkedéséhez vezető folyamatok megértése és az egyes betegségek epidemiológiai jellegzetességei segítenek az anamnézis felvételében, a kivizsgálás tervezésében.

Etiológia

A májsejtek károsodása során ALT és AST kerül a véráramba. Az ALT döntően a májban van jelen; az AST a vázizomban és a vörösvérsejtekben is megtalálható. Ezért az ALT-érték emelkedése általában specifikusabb jele a májkárosodásnak. Az AST/ALT arány jellemző bizonyos betegségekre. Például a 2-t meghaladó arány alkoholos májbetegségre utal, míg nem alkoholos zsírmáj esetén általában

1 alatt van az arány. A 4-nél nagyobb arány Wilson-kórra utal.⁶ Ha az AST/ALT arány alapján egyik kórkép gyanúját sem lehet felvetni, számos egyéb betegség lehetősége merül fel, köztük gyakori és kevésbé gyakori májbetegségeké, valamint extrahepatikus állapotoké (1. táblázat).³⁻⁵

Gyakori okok

Nem alkoholos zsírmáj

A nem alkoholos zsírmáj betegséget jellegzetesen két altípusra osztják: steatosis hepatis és nem alkoholos szteatohepatitisz. A steatosis hepatis a gyakoribb és a benignusabb forma. Általában nem progresszív és nem vezet súlyos májbetegséghez vagy cirrózishoz. A nem alkoholos szteatohepatitisz esetén nagyobb a végállapotú májbetegségbe és cirrózisba, hepatocelluláris karcinómába való progresszió veszélye. A nem alkoholos zsírmáj a kismértékű transzamináz-emelkedés leggyakoribb oka, és az elhízott emberek arányának növekedésével egyre gyakoribbá válik. Becslések szerint az Egyesült Államokban a felnőttek 30%-ánál nem alkoholos zsírmáj és akár 3–6%-ánál nem alkoholos szteatohepatitisz van jelen.⁷ A nem alkoholos zsírmáj lehetőségét akkor kell mérlegelni, ha a beteg elhízott vagy cukorbeteg, hipertrigliceridémias vagy metabolikus szindrómában szenved.⁸

Az ultrahang, a CT és az MRI jó vagy kiváló szenzitivitással és speci-

1. táblázat. Az emelkedett máj transzamináz értékek okai; klinikai jelek, valamint az első diagnosztikus lépések

Etiológia	Klinikai jelek	Első diagnosztikus vizsgálatok
Gyakori okok		
Alkohollal kapcsolatos	Túlzott alkoholfogyasztás	AST/ALT arány, gamma-glutamil-transzferáz
Hemokromatózis	Családi anamnézis	A szérum vas- és ferritin szintje, teljes vaskötő kapacitás
Hepatitisz B vírus	Endémiás országból érkezett bevándorló, nem monogám nemi élet, intravénás kábítószer használata	Hepatitisz B felszíni antigén vizsgálata
Hepatitisz C vírus	Intravénás kábítószer használata, HIV-fertőzés, 1992 előtti vérátömlesztés	Hepatitisz C vírus elleni antitest vizsgálata
Gyógyszerek	Polifarmácia, bizonyos gyógynövénykészítmények alkalmazása	Anamnézis
Nem alkoholos zsírmáj	Metabolikus szindróma jelei és tünetei (magas trigliceridszint, alacsony HDL-koleszterin-szint, nagyobb derékbőség, emelkedett vércukorszint)	Éhomi vérszír szint, vércukorszint mérése; mérlegelni kell az ultrahangvizsgálatot
Kevésbé gyakori okok		
Alfa ₁ -antitripszin-hiány	Fiatalkorban kezdődő emfizéma, pozitív családi anamnézis	Szérum alfa ₁ -antitripszin-szintje
Autoimmun hepatitisz	Autoimmun betegségben szenvedő nőbeteg	Szérumfehérje-elektroforézis, 1-es típusú máj-/vese-mikroszóma elleni antitest, antinukleáris antitest, simaizom elleni antitest vizsgálata
Wilson-kór	40 évesnél fiatalabb kor, neuropszichiátriai tünetek, Kayser–Fleischer-gyűrű	Szérum-cöroloplazmá szint
Extrahepatikus okok		
Cöliákia	Hasmenés, hasfájás, malabszorpció	Szöveti transzglutamináz elleni antitest vizsgálata
Hemolízis	Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiánya, sarlósejtes anémia, fertőzés	Laktát-dehidrogenáz- és haptoglobinszint, retikulo-citászám
Izombetegség	Izomgyengeség és -fájdalom, kimerítő testmozgás	Kreatin-kináz és aldoláz szintje
Pajzsmirigybetegség	Hipo- vagy hipertireózis jelei és tünetei	TSH-szint

Irodalmi adatok³⁻⁵ alapján

ficitással mutatja ki a steatosis hepatitis^{7,9,10} (2. táblázat). Az ultrahang a nem alkoholos zsírmáj kimutatására végzett leggyakoribb vizsgálat, mivel széles körben elérhető és olcsó.^{5,11} A képalkotó eljárások segíthetik a nem alkoholos zsírmáj felismerését, a steatosis hepatitis és a nem alkoholos szteatohepatitisz elkülönítésére azonban nem alkalmasak. A nem alkoholos szteatohepatitisz diagnózisa akkor egyértelmű, ha a májbiopszia gyulladást és fibrózist utaló jeleket mutat, melyek a steatosis hepatitis típusos esetekben nem észlelhetők.⁷

Alkoholos májbetegség

Egy svédországi vizsgálatban kis-mértékben emelkedett májtranszamináz-értékekkel rendelkező személyek vettek részt. A 256 tünetmentes személy 10%-ánál állt alkoholfogyasztás az eltérés hátterében.¹² A diagnózis felállításának legfontosabb eszköze az anamnézis pontos felvétele. A biopszia önmagában nem tudja elkülöníteni az alkoholos eredetű májbetegséget a nem alkoholos zsírmajtól. Az AST/ALT arány 2-nél nagyobb értéke esetén valószínűbb az alkoholos eredetű

májbetegség, különösen akkor, ha emelkedett a gamma-glutamil-transzferáz értéke is.

Gyógyszer okozta májbetegség

Számos gyógyszer alkalmazása során emelkedhet a májtranszaminázok értéke, a gyógyszerek okozta májkárosodás tényleges incidenciáját azonban nem ismerjük. A beteg összes vény nélkül kapható, illetve receptre felírt gyógyszerének áttekintése és az enzimemelkedésben potenciálisan szerepet játszó szerek alkalmazásának felfüggesztése segítheti ennek

2. táblázat. Képpalkotó vizsgálatok pontosságát a steatosis hepatis kimutatásában

Vizsgálat	Szenzitivitás (%)	Specifitás (%)
CT	46,1–72,0	88,1–94,6
MRI	82,0–97,4	76,1–95,3
MR-spektroszkópia	72,7–88,5	92,0–95,7
Ultrahang	73,3–90,5	69,6–85,2

Irodalmi adatok¹⁰ alapján

a lehetőségnek az igazolását (3. táblázat).¹³

Paracetamol (acetaminofen). A paracetamol-túladagolás életveszélyes májkárosodást okozhat. A gyógyszer terápiás adagjai is előidézhetik a májtranszamináz-érték emelkedését. Kimutatták, hogy 5–10 napon át napi 4 g paracetamol egészséges absztinens személyek között 58%-ban emeli a transzaminázok értékét.^{14,15} Az alkoholfogyasztás kisebb adagok mellett is potenciálisan okozhatja a hepatotoxikus hatást.¹⁶

Sztatinok. Bár sztatin szedése mellett gyakran emelkednek a májtranszamináz-értékek, alig van bizonyíték arra, hogy ezek a gyógyszerek kifejezett hepatotoxicitást okoznak.^{17,18} Az sem bizonyosodott be, hogy a transzaminázértékek emelkedése szignifikánsan nagyobb lenne sztatin szedése mellett, mint placebo szedésekor.^{18,19} Nincs adat, ami alátámasztaná, hogy a sztatinkezelés megkezdése előtt, majd a terápia alatt rendszeres időközönként mérni kellene a májtranszamináz-értékeket, bár erre a vizsgálatra általában sor kerül. Az emelkedett transzaminázértékek még folyamatos sztatinkezelés mellett is spontán normalizálódnak az esetek 70%-ában.¹⁹ A krónikus májbetegségben szenvedők sztatinkezelése biztonságosnak bizo-

nyult,²⁰ sőt nem alkoholos zsírmájban a sztatin csökkentheti az emelkedett májtranszamináz-értéket.^{17,21}

Vírushepatitisz

Becslések szerint az Egyesült Államokban 3,2 millióan szenvednek krónikus hepatitisz C vírus, és 1,2 millióan krónikus hepatitisz B vírusfertőzésben.^{22,23} A hepatitisz C vírus a májenzimek (jellegzetesen az ALT) szintjében átmeneti emelkedést is okozhat, ezért akkor is mérlegelni kell a beteg vizsgálatát hepatitisz C irányában, ha a megismételt májenzimvizsgálat eredménye normális. A hepatitisz C vírus elleni antitestnek és a hepatitisz B ví-

rus felszíni antigénjének vizsgálatával ki lehet mutatni a krónikus hepatitisz C és hepatitisz B fertőzést.

Hemokromatózis

A hemokromatózis a vasanyagcsere öröklött betegsége. A májban vas raktódik le, s ez tünetmentes transzamináz-emelkedést okozhat. A hemokromatózist okozó C282Y génmutáció a nem hispán fehér bőrű népességben viszonylag gyakori. Becslések szerint a betegség 1000 személyből 3–5-nél alakul ki.²⁴ A kivizsgálás első lépései közé tartozik a szérum vas- és ferritinszintjének, valamint a teljes vaskötő kapacitásnak a meghatározása. Az 50–55%-ot meghaladó transzferrinszaturáció, illetve a 449–562 pmol/l értéket meghaladó ferritinszint további vizsgálatokat indokol hemokromatózis irányában.²⁴

Kevésbé gyakori okok

Alfa₁-antitripszin-hiány

Az alfa₁-antitripszin hiánya krónikus tüdő- és májbetegséget okozó öröklődő betegség. Előfordulási gyakorisága 1:3000–1:5000, de csupán az érintettek 10%-ának betegségét ismerik fel.²⁵ A kórképpel összefüggő májbetegség súlyossága a transzaminázértékek tünetmentes emelkedésétől a krónikus májbetegségen és a cirrózisra át a májelégtelenségig terjedhet. A populáció 1,5–3%-át érintő heterozigóta forma az egyéb eredetű májbetegséget súlyosbíthatja.²⁶ Az állapot diagnosztizálása érdekében első lépésként a szérum alfa₁-antitripszin-szintjét kell meghatározni.^{3–5}

Autoimmun hepatitisz

Az autoimmun hepatitisz előfordulási gyakorisága 11–17:100 000.²⁷ A betegség gyakrabban fordul elő nők

3. táblázat. Néhány gyógyszer, amelynek alkalmazásakor emelkedhet a májtranszaminázok értéke

Akarbóz
Allopurinol
Amiodaron
Baklofen
Bupropion
Kava-kava (*Piper methysticum*) és germander (*Teucrium chamaedrys*) tartalmú gyógynövénykészítmények
Igen aktív antiretrovirális kezelés
Isoniazid
Ketokonazol
Lisinopril
Losartan
Methotrexat
Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek
Omeprazol
Paracetamol
Pyrazinamid
Rifampin
Risperidon
Szelektív szerotoninviszavétel-gátló antidepresszívumok
Sztatinok
Tetraciklinek
Trazodon
Valproinsav

Irodalmi adatok¹³ alapján

Főbb gyakorlati ajánlások és evidenciaszintjük

Ajánlás	Szint	Hivatkozás
Emelkedett májtranszamináz-értékek esetén, ha az anamnézis és a fizikális vizsgálat nem utal az okra, a diagnosztikus kivizsgálás lépcsőzetes legyen	C	3, 5
Ha az anamnézis és a fizikális vizsgálat nem utal arra, hogy mi áll az emelkedett májtranszamináz-értékek hátterében, a beteget 2–4 héten belül ismét meg kell vizsgálni	C	3–5, 31
Mérni kell az éhomi vérszír- és vércukorszintet, ha metabolikus szindróma vagy nem alkoholos zsírmáj gyanúja merül fel	C	3–5
Elegendő az életmódváltás mellett a beteg obszervációja, ha a kezdeti anamnézis, a fizikális vizsgálat eredményei és a kivizsgálás nem utal az emelkedett májtranszamináz-értékek okára	C	3
Esetleges májbiopszia céljából akkor indokolt gasztroenterológushoz küldeni a beteget, ha a májtranszamináz-érték megmagyarázhatatlan okból 6 hónapon túl emelkedett	C	3

A: kifogástalan minőségű betegközpontú vizsgálatok egybehangzó eredményei; B: nem kifogástalan minőségű vagy nem egybehangzó betegközpontú vizsgálatok eredményei; C: szakmai konszenzus, betegségek központú vizsgálatok eredményei, általános gyakorlat vagy esetsorozat

között, és gyakran társul más autoimmun betegségekhez. Gyakori a hiper-gammaglobulinémia, a teljes gamma-globulin- vagy immunoglobulin G-szint pedig általában a referencia-tartomány felső határának 1,2–3,0-szerese.²⁸ Autoimmun hepatitiszben nagy a szérumfehérje-elektroforézis szenzitivitása, az antinukleáris antitest vizsgálat szenzitivitása és specificitása kevésbé kedvező.⁴ A további laboratóriumi vizsgálatok közé tartozhat a simaizom elleni antitestek és az 1-es típusú máj/vese mikroszomális antitest vizsgálata.²⁷

Wilson-kór

A Wilson-kór ritka, autoszomális recesszív módon öröklődő betegség, a nem hatékony rézmetabolizmussal függ össze. Nagyjából 30 000 emberből egyet érint, gyakoribb a kelet-európaiak között, és általában 40 éves kor előtt jelentkezik.²⁹ A Kayser–Fleischer-gyűrűk (szaruhártya körüli rézlerakódás) és a neuropszichiátriai tünetek hívhatják fel rá a figyelmet. A diagnózis felállításához az első vizsgálat a szérum cöruoplazmánszintjének mérése.^{3–5}

Alacsony érték esetén a diagnózist genetikai vizsgálatokkal és májbiopsziával lehet megerősíteni.

Extrahepatikus okok

A májtranszamináz-értékek tünetmentes emelkedésének hátterében a klinikai helyzet alapján számos extrahepatikus okot lehet keresni. Nem egészen világos, hogy a pajzsmirigy-betegségek hogyan emelik a májtranszamináz-értékeket, de a TSH szérumszintjének mérése segíthet zárni ezt a lehetőséget.

A májtranszamináz-értékek tünetmentes emelkedésében a cöliákia is szerepet játszhat; a szöveti transz-glutamináz elleni antitest vizsgálata segíthet ennek a diagnózisnak a felállításában.⁵ A hemolízis és a megerőltető testmozgás is a potenciális okok közé tartozik. Nem valószínű, hogy tünetmentes betegek esetében izombetegség, pl. rabdomiolízis vagy polimiozitisz állna a transzamináz-emelkedés hátterében, de a kreatin-kináz és az aldoláz meghatározása megfelelő klinikai helyzetben indokolt lehet.

Diagnosztikus kivizsgálás

Mivel a tünetmentes betegek kismértékben emelkedett májtranszamináz-értékeinek hatékony kivizsgálására vonatkozóan korlátozottak az adatok, a közölt irányelvek az egyes potenciális kiváltó tényezők előfordulási gyakoriságára alapozott lépcsőzetes kivizsgálást ajánlják (1. ábra).^{3–5,30}

1. lépés: anamnézis, fizikális vizsgálat és ismételt vizsgálatok

Ha az anamnézis és a fizikális vizsgálat eredménye utal a potenciális okra, célzott kivizsgálásra kell sort keríteni. Ha a beteg jelentősebb mennyiségű alkoholt fogyaszt vagy hepatotoxikus gyógyszer, táplálékkiegészítőt vagy vitaminkészítményt szed, ezek alkalmazását fel kell függeszteni, és meg kell ismételni az ALT- és AST-meghatározást. Az orvosnak keresnie kell a metabolikus szindróma jeleit, mérlegelnie kell az éhomi vérszír- és vércukorszint mérését.⁵ Fel-nőtttek ismételt vizsgálata során az első alkalommal emelkedett AST- és ALT-érték az esetek több mint 30%-ában normális (az ismételt vizsgálatig átlagosan 17,5 nap telt el).³¹ Ha az anamnézis

és a fizikális vizsgálat nem utal a kiváltó okra, indokolt megismételni a vizsgálatot 2–4 héten belül.^{3–5,31} Nem szabad elfeledkezni arról sem, hogy hepatitisz C vírusfertőzés esetén a májtranszamináz-értékek fluktuálhatnak.

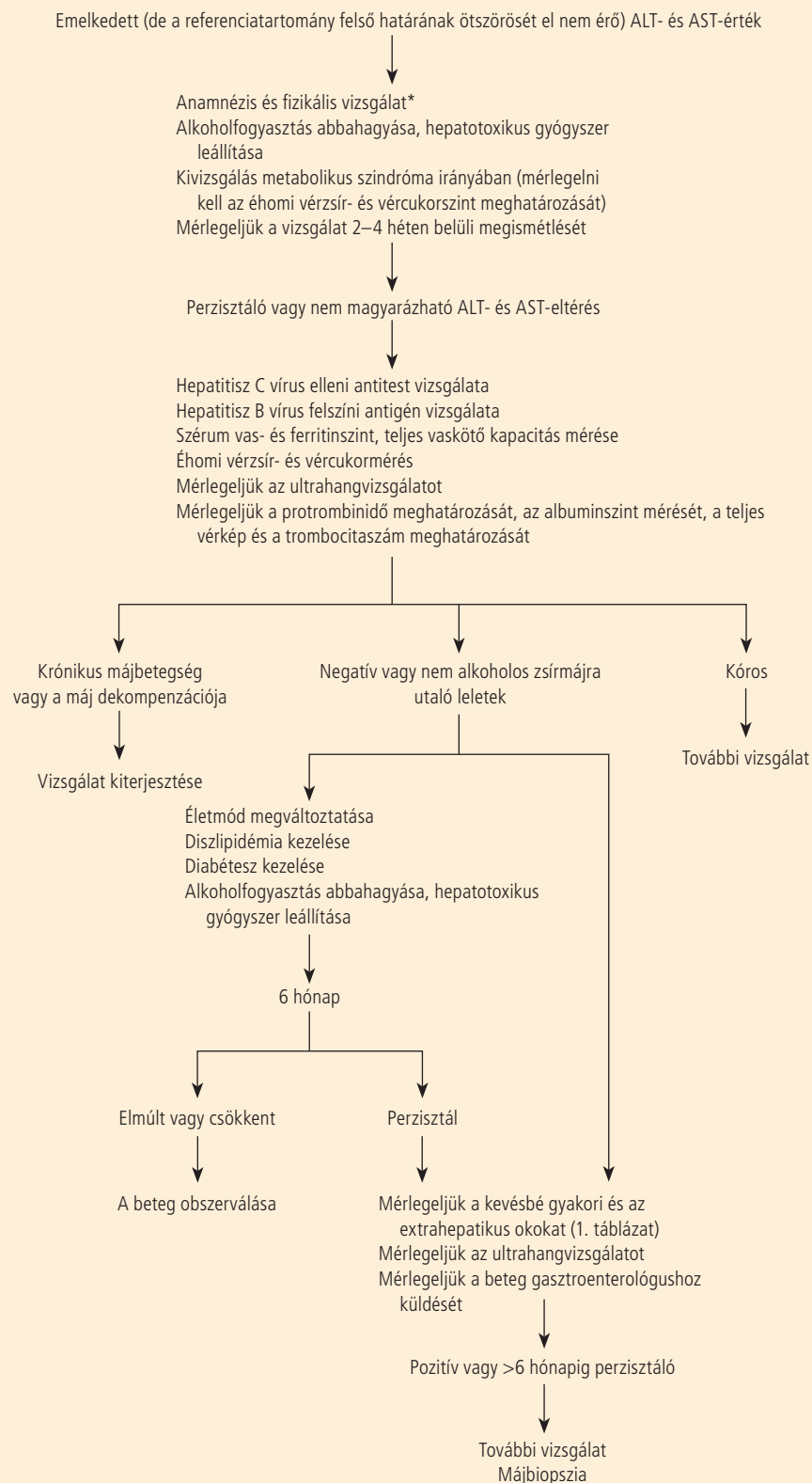
2. lépés: a gyakori okok kizárása

Ha az anamnézis és a fizikális vizsgálat nem utal a kiváltó okra, mérlegelni kell vizsgálatok végzését a hepatitisz B és C vírusfertőzés irányában, valamint a szérum vas- és ferritinszintjének, illetve teljes vaskötő kapacitásának meghatározását.²⁴ A National Health and Nutrition Examination Survey felmérésben azt találták, hogy az esetek 31%-ában hepatitisz B vagy hepatitisz C vírusfertőzés, illetve hemokromatózis áll a kismértékben emelkedett májtranszamináz-értékek hátterében.²

Az esetek másik csoportjában nem lehetett megmagyarázni az emelkedés okát, de az szignifikánsan összefüggött a nem alkoholos zsírmáj kockázati tényezőivel (pl. a nagyobb testtömegindexszel és derékbőséggel, a magasabb éhomi triglicerid- és inzulinszinttel, az LDL-koleszterin emelkedett értékével).² Egy másik vizsgálat szerint az egyéb okok kizárása után az esetek 90%-ában a nem alkoholos zsírmáj a májtranszamináz-értékek tünetmentes emelkedésének oka.³²

Ha korábban nem került volna rá sor, ajánlatos meghatározni az éhomi vérzsír- és vércukorszintet.⁵ Indokolt az ultrahangvizsgálat is, különösen akkor, ha felmerül a metabolikus szindróma gyanúja. Mérlegelni lehet a teljes vérkép elkészítését és a trombocitaszám meg-

A kóros májtranszamináz-érték kivizsgálása



1. ábra. A kismértékű májtranszamináz-eltérések kezelése (ALT=alanin transzamináz; AST=aszpartát transzamináz)

Irodalmi adatok^{3–5,30} alapján

*Ha az anamnézis vagy a fizikális vizsgálat egy adott betegsége utal, céltzott vizsgálatokat kell végezni

határozását, valamint az albuminszint mérését, amennyiben a máj szintetikus működésével kapcsolatban kételyek merülnek fel. Ezt követően további kivizsgálás következhet, ha az eredmény csökkent májfunkcióra utal.

3. lépés: obszerváció vagy kevésbé gyakori okok mérlegelése

Ha a kivizsgálás eddig nem vezetett eredményre, az életmód megváltoztatása mellett érdemes a beteget 6 hónapon át obszerválni.³ Ha a májtranszaminázok értéke emelkedett marad, vagy ha tovább romlik a helyzet, ismételt kivizsgálás következhet, szükség szerint további diagnosztikus vizsgálatokkal kiegészítve. A kevésbé gyakori betegségeket és az extrahepatikus okokat a klinikai helyzet függvényében kell mérlegelni. Ezen a ponton indokolt gasztroenterológushoz küldeni a beteget.³

4. lépés: májbiopszia mérlegelése

Ha a kezelés és az életmód-változtatás ellenére 6 hónapon túl emelkedett marad a májtranszaminázok értéke, mérlegelni kell további diagnosztikus vizsgálatok végzését és a beteg májbiopsziás vizsgálatra való beutalását.³⁰

Az adatok forrása. A PubMed (Clinical Queries) kereséshez a következő kulcsszavakat használtuk: elevated liver function tests, transaminases, aminotransferases. A keresés időpontja: 2010. április 1. Az Agency for Healthcare Research, a Quality Evidence Reports, a Clinical Evidence, a Cochrane, a National Guideline Clearinghouse, az Essential Evidence Plus és az UpToDate adatbázisokban is történt keresés 2010. augusztus 1-je és 2010. október 7-e között.

A közlemény a szerzők véleményét tükrözi, amely nem feltétlenül esik egybe az Egyesült Államok Hadseregének, Védelmi Minisztériumának vagy kormányának hivatalos álláspontjával.

Nyilatkozat. A szerzők nem jeleztek érdekütközést.

CAUSES AND EVALUATION OF MILDLY ELEVATED LIVER TRANSAMINASE LEVELS

• VOL 84 / NO 9 / NOVEMBER 1, 2011 / AMERICAN FAMILY PHYSICIAN

Levelezési cím: robert.oh@us.army.mil.
Külnyomatot a szerzők nem küldenek.

Irodalom:

- Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. *Am J Gastroenterol* 2006;101(1):76-82
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):960-967
- Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;123(4):1367-1384
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342(17):1266-1271
- Morisco F, Pagliaro L, Caporaso N, et al.; University of Naples Federico II, Italy. Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non-alcohol related elevation of aminotransferase levels: suggestions for diagnostic procedures and monitoring. *Dig Liver Dis* 2008;40(7):585-598
- Krier M, Ahmed A. The asymptomatic outpatient with abnormal liver function tests. *Clin Liver Dis* 2009;13(2):167-177
- Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;134(6):1682-1698
- Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician* 2006;73(11):1961-1968
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346(16):1221-1231
- Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011;21(1):87-97
- Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol* 2009;51(3):433-445
- Söderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51(2):595-602
- Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354(7):731-739
- Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(1):87-93
- Heard KJ, Green JL, Dart RC. Serum alanine aminotransferase elevation during 10 days of acetaminophen use in nondrinkers. *Pharmacotherapy* 2010;30(8):818-822
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol Alert. No. 27 PH 355 January 1995. <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/aa27.htm>. Accessed February 22, 2011
- Chalasan N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005;41(4):690-695
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C
- Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data - 2005. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):6C-26C
- Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R; Pravastatin in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007;46(5):1453-1463
- Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al.; GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376(9756):1916-1922
- World Health Organization. Hepatitis B. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>. Accessed October 7, 2010
- Centers for Disease Control and Prevention. Viral hepatitis statistics and surveillance. <http://www.cdc.gov/hepatitis/statistics>. Accessed February 7, 2011
- Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2006;144(5):380]. *Ann Intern Med* 2005;143(7):517-521
- Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2009;360(26):2749-2757
- Teckman JH, Lindblad D. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis, pathophysiology, and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8(1):14-20
- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al.; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51(6):2193-2213
- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354(1):54-66
- Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47(6):2089-2111
- American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;123(4):1364-1366
- Lazo M, Selvin E, Clark JM. Brief communication: clinical implications of short-term variability in liver function test results [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2009;150(7):504]. *Ann Intern Med* 2008;148(5):348-352
- Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94(10):3010-3014

Kommentár

A kisfokú májtranszamináz-emelkedés okai és kivizsgálása

A krónikus májbetegségek zöme éveken keresztül tünetmentesen zajlik. A májfunkciós vizsgálat szinte az egyetlen jel, ami korai stádiumban felhívhatja a figyelmet a betegsége. Emiatt a háziorvosi gyakorlatban a májenzimek vizsgálata rendkívüli jelentőséggel bír. Ebben a cikkben a transzaminázértékekre koncentrálnak a szerzők, de a hazai gyakorlatban általában az alkalikus foszfatáz (Alp) és a gamma-glutamil-transzferáz (GGT) meghatározása is megtörténik a glutamát-oxalát-transzamináz (GOT) és a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) mérése mellett.

A cikkben a hangsúly az enyhén emelkedett májenzimeken van, amikor az értékek nem haladják meg a referenciatartomány felső határának ötszörösét. A heveny májbetegségek kezdetén lényegesen magasabb értékeket találhatunk, illetve olyan klinikai tüneteket is észlelünk, mint a sárgaság, gyengeség, hányinger, ízületi panaszok, láz, hőemelkedés, esetleg nyirokcsomó-nagyobodás stb. Az enyhén emelkedett értékek viszont általában egyéb okból végzett laboratóriumi vizsgálatok alkalmával kerülnek látótérbe, és mindenképpen kell, hogy kivizsgálást eredményezzenek. Amikor első alkalommal találkozunk emelkedett értékkel, nem mindig dönthető el, hogy átmeneti vagy krónikus eltérésről van-e szó. Emiatt a betegek követése az egyik fontos teendő.

A gyakoribb okok

A cikkben a szerzők felsorolják a legfontosabb kórképeket, amelyek krónikus, enyhe májenzim-emelkedést

okoznak. Amerikában és szinte minden nyugati típusú társadalomban az elhízás és a metabolikus szindróma egyre gyakoribbá válásával az ún. nem alkoholos zsírmáj áll a leggyakrabban az emelkedett GPT, GOT hátterében. Magyarországon is leginkább ez magyarázza a májfunkciós eltéréseket. A diagnózis kü-



Dr. Tornai István

Debreceni Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika

lönösen kézenfekvő akkor, ha 2-es típusú cukorbetegség és emelkedett trigliceridszint, esetleg emelkedett koleszterinszint is észlelhető. Az esetek kb. kétharmadában a folyamat nem romlik, de a maradék egyharmadban gyulladás is indul a zsírrakódás mellett, és ekkor már fokozott a májsejtpusztulás, melyhez egy idő után fibrózis is társul. A folyamat cirrózisba is progrediálhat, tehát nem veszélytelen kórképről van szó!

Sajnos hazánkban az alkoholfogyasztás annyira elterjedt, hogy a legtöbben erre gondolnak az első helyen. Még ha teljesen nyilvánvaló is, tanácsos nem ezzel kezdeni a beteg kikérdezését. A más irányú kérdéseinkkel az alkoholfogyasztó bizalmát is jobban elnyerhetjük, a nem alkoholos májbetegségeket pedig nem sértjük meg a közvetlen feltételezéssel. Itt érde-

mes megemlíteni, hogy alkoholos eredet esetén a cikkben is említett GOT/GPT arány mellett a GGT is magas, jellemzően több száz E/l, és a vörösvérsejtek térfogata (MCV) is nagy (100 fl közelében vagy felett). Az alkoholos és nem alkoholos eredetű kórkép sokszor keveredik egymással, mert a beteg jelentős súlyfelesleg mellett rendszeresen fogyaszt alkoholt is. Az alkohol esetében mindenképpen a rendszerességen van a hangsúly. Az elfogyasztott mennyiség vonatkozásában természetesen csak a beteg saját bevallására hagyatkozhatunk, bár mindenki tudja, hogy ez mennyire megbízhatatlan.

A gyógyszeres eredetű májkárosodás lehetőségét természetesen soha nem szabad elfelejteni, és a beteget alaposan ki kell kérdezni a gyógyszereiről. Nem szabad elfelejteni, hogy az ún. nem dózisdependens (idioszinkráziás) reakció eseteiben akár 6 hónap is eltelhet a gyógyszereszedés elkezdésétől a májfunkciós eltérések megjelenéséig. A cikk a sztatinokat emeli ki az acetaminofen/paracetamol mellett, de a táblázatban már lényegesen több gyógyszer szerepel. Ha egy betegnek nem alkoholos zsírmája, metabolikus szindrómája, diabetes mellitusa is van, akkor a kardiovaszkuláris kockázata egyértelműen fokozott. Ezekben az esetekben az emelkedett májenzimek ellenére is indokolt sztatin adása, mert a májkárosodás kockázata sokkal kisebb a kardiovaszkuláris kockázatnál. Természetesen ilyenkor a májfunkciókat szorosan követni kell.

Gyakoriságban az eddigiek után következnek a vírushepatitiszek. Ezzel kapcsolatosan fontos hangsúlyozni, hogy sok víruspozitív beteg nem tud az életéből olyan eseményt felde-
ríteni, amikor fertőződhetett. Emiatt

a saját gyakorlatunkban minden esetben elvégezzük a javasolt tesztek (HBsAg és anti-HCV), s nem csak akkor, ha a beteg transzfúziót vagy plazmát kapott. A víruspozitív betegek kiszűrése epidemiológiai szempontból rendkívül fontos. A másik szempont viszont az, hogy a krónikus B és C vírushepatitisz vonatkozásában is hatásos terápia áll rendelkezésre. A B vírus okozta krónikus hepatitisz nyugalomba hozható, a fertőzőképessége csökkenthető. A C vírus okozta krónikus hepatitisz pedig az esetek jelentős részében egyértelműen meggyógyítható. Mindkét esetben rendelkezünk olyan gyógyszerekkel, amelyekkel a májbetegség progressziója, a májelégtelenség és a májrák megelőzhető.

A hemokromatózis valóban gyakornak gondolható betegség, legalábbis a genetikai eltérés elég gyakori, de a cikk is kiemeli, hogy sok hordozó betegsége nem manifesztálódik. A saját gyakorlatunk is ezt bizonyítja. A cikk szerint az autoimmun májbetegség lényegesen ritkább, mint a hemokromatózis, centrumunkban mégis lényegesen több autoimmun hepatitiszt ismerünk fel és kezelünk, mint ahány hemokromatózist. A korrekt diagnózishoz fontos, hogy az összes paraméter együtt legyen, azaz a szérumvas, a transferrinszaturáció és a ferritin is magas legyen, végül pedig szükséges hozzá a genetikai eltérés, a C282Y homozigóta mutáció kimutatása is. Emelkedett transferrinszaturáció vagy más eltérés rendszeres alkoholfogyasztók és C vírus okozta krónikus hepatitiszben is előfordul, az enyhén emelkedett ferritinszint pedig jellemző lehet a nem alkoholos zsírmájra is. Ebben a vonatkozásban tehát roppant fontos a differenciáldiagnosztika.

A kevésbé gyakori okok

A kevésbé gyakori okok között első helyen az autoimmun hepatitiszt említeném. A cikkben említett immunglobulin G szint valóban az egyik legfontosabb laboratóriumi lelet, amely ebbe az irányba kell hogy terelje a figyelmünket. Az autoantitestek is fontosak, de a felsoroltak együttesen csak az esetek 60–70%-ában segítenek a diagnózis felállításában. Ha a gyanú komoly, és ezek az autoantitestek negatívak, akkor nem szabad megnyugodni, hogy kizártuk a betegséget. További autoantitest-meghatározásokra van szükség. Ezenkívül lehetnek olyan periódusok a beteg életében, amikor az autoantitest nem kimutatható, és csak később jelenik meg. Tekintve hogy kezelés nélkül igen agresszív betegségről van szó, a biztos diagnózis elengedhetetlen. Minden esetben gondolni kell rá. A nő/férfi arány 3,6:1, tehát nem csak a nőket érintheti a betegség, ahogy azt a cikk 1. táblázatából gondolhatnánk.

Sajnos a Wilson-kór igazi kaméleon. Főleg fiatal betegek esetében mindig gondolni kell rá, és hangsúlyozom, hogy nem elegendő a cöruoplazmin meghatározása. A cikkben említett Kayser–Fleischer-gyűrű szinte kizárólag az idegrendszeri tünetekkel is járó kórképekben fordul elő, tehát hiánya nem zárja ki a betegséget. Fiatalokon néha csak a májérintettség tünetei észlelhetők, a szemtünetek nem. A betegség első megjelenése lehet rendkívül heveny és lehet teljesen tünetszegény is. A diagnosztikában fontos a vizelet-történet 24 órás rézürtítés meghatározása, ez nem bonyolult vizsgálat. Genetikai tesztre hazánkban is van lehetőség Budapesten, az I. Belklinikán. A korrekt diagnózis itt is elengedhetetlen, mert megfelelő kezeléssel teljes remisszió érhető el.

Az alfa₁-antitripszin deficienciája szintén ritka kórkép. A mi centrumunkban még egy beteget sem találtunk a felnőttek között, pedig viszonylag rendszeresen végezzük a laboratóriumi vizsgálatot. Ha az emelkedett májenzimek háttérében a fenti kórképek közül egyiket sem sikerül egyértelműen igazolni, akkor indokolt a cöliakiát kimutató specifikus laboratóriumi vizsgálatok elvégzése is. A hirtelen nagyobb izomterheléssel járó gyakorlatok szintén jelentősen megemmelhetik a transzaminázszinteket. Ennek az oknak a felderítésében az segíthet, hogy ilyenkor a laktát-dehidrogenáz és a kreatin-kináz szintén megemelkedik, és az enzimszintek gyorsan visszatérnek a normális tartományba.

Mire van lehetősége a háziorvosnak?

A cikk nagyon didaktikusan írja le a kivizsgálás ütemezését, és tükrözi az amerikai szemléletet, törekszik a költséghatékonyságra. Megfelelő időtartamot határoz meg a követésre. Ezek szerint ott szinte a teljes diagnosztikus paletta a háziorvosok rendelkezésére áll, és csak ritka esetben kéri gasztroenterológus szakorvos segítségét konzílium céljából. A hazai gyakorlat szerintem ettől eltér, számos vizsgálat nem hozzáférhető a háziorvosok számára. Ezek alapján nem alkoholos zsírmáj, alkoholos májbetegség és gyógyszeres eredetű májkárosodás esetén a háziorvosi kivizsgálás és gondozás elegendő. A vírushepatitiszek kivizsgálása azonban már hepatológiai centrumhoz kötött, és az esetek döntő többségében az autoimmun májbetegségek diagnosztikája és kezelése is szakorvosi feladat.