

A májbiopszia értéke krónikus hepatitisben

Schaff Zsuzsa dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Patológiai Intézet, Budapest

A máj tűbiopsziája jelentős szerepet játszott a krónikus hepatitis különböző formáinak, a gyulladás aktivitásának és a fibrosis mértékének meghatározásában. Az úgynevezett Knodell-féle hisztológiai aktivitási index (HAI) áttörést jelentett az értékelésben, kifejezve a folyamat dinamikáját és a terápiára adott válasz szövettani sajátosságait. A HAI számos módosítása ismeretes, amelyek közül a Desmet, Ishak által használt, valamint a METAVIR rendszer a legelterjedtebb. Ezen számszerű értékelések külön vizsgálják a necroinflammációt és a fibrosis mértékét, azaz a krónikus hepatitis fokozatát („grade”) és „stádiumát” (stage). A fibrosis megítélése az utóbbi időben vita tárgya, mivel a lerakódott kötőszövet (kollagénrostok, extracelluláris mátrix) mennyisége nem azonosítható egyértelműen a krónikus hepatitis „stádiumával”. A különböző új terápiás gyógyszerek, kiemelten a hepatitis C-vírus egyes nem strukturális fehérjéi elleni szerek (proteáz- és polimerázgátlók) hatásának lemérésében továbbra is a máj szövettani vizsgálata a döntő. Megállapítható azonban, hogy a májbiopszia végzése az utóbbi években inkább szelektív, semmint rutineljárássá vált. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 856–858.

Kulcsszavak: májbiopszia, krónikus hepatitis, krónikus májbetegség

The value of liver biopsy in chronic hepatitis

Liver needle biopsies played important role in determining the various forms of chronic hepatitis, the activity of inflammation and the degree of fibrosis. A breakthrough in their evaluation was provided by the so-called Knodell Histology Activity Index (HAI) system, which expressed the dynamics of the process and histological characteristics of therapy response. The HAI system underwent several modifications, the most widely used being the Desmet, Ishak modifications as well as the METAVIR scoring system. These systems examine necroinflammation and degree of fibrosis separately, namely the grade and stage of chronic hepatitis. Determination of fibrosis has become the subject of discussion lately, since the amount of connective tissue deposition (collagen fiber, extracellular matrix) is not clearly identifiable with the stage of chronic hepatitis. Histological evaluation of the liver remains decisive in determining the effect of the various new therapeutic drugs, in particular the protease and polymerase inhibitors of certain nonstructural proteins of the hepatitis C virus. It can be established however, that in recent years liver biopsies have become rather a selective than routine technique. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 856–858.

Keywords: liver biopsy, chronic hepatitis, chronic liver diseases

(Beérkezett: 2011. március 30.; elfogadva: 2011. április 18.)

A májbiopszia szükségességét és értékét krónikus víruseredetű hepatitisben az utóbbi időben számosan vizsgálják és újraértékelik [1]. Korábban, évtizedeken át a májbiopszia tűnt a legfontosabb vizsgálati módnak a krónikus hepatitis (CH) lefolyásának nyomon követésére és a terápiás hatás ellenőrzésére [2]. A *Paul Ehrlich*

által először végzett májbiopszia 1883-ban, majd annak *Menghini* szerinti módosítása 1958-ban jelentősen előrevitte a máj patológiai értékelését.

A *Knodell és mtsai* által bevezetett szemikvantitatív „hisztológiai aktivitási index” (HAI) számszerűen értékelte az egyes szövettani jeleket és azt statisztikailag

elemezte krónikus hepatitisben [3]. Jelentős volt annak megállapítása, hogy a krónikus hepatitis egyes formái a szövettani jellemzők, így a necroinflammatio súlyossága és a fibrosis mértéke alapján jól meghatározható fokozatokba sorolhatók, amelyek többnyire összhangban állnak a klinikai képpel. Ezen osztályozás azonban csak a szövettani jellegzetességeket elemezte és kevésbé volt tekintettel a kezelést meghatározó etiológiai tényezőkre. Ugyancsak nem vette figyelembe azt a tényt – amire éppen a hisztológiai vizsgálatok mutattak rá –, hogy a hisztológiai aktivitás és a fibrosis „pontértéke” nem mindig változik párhuzamosan, azaz a „grade” csökkenhet, míg a fibrosis stádiuma nem feltétlenül változik.

Ezen kérdések megoldására hozták létre az újabb pontrendszereket, amelyek a necroinflammatio mértékét („grade”) és a fibrosis fokát („stage”) elválasztották egymástól és külön értékelték [4, 5, 6]. Ezzel együtt néhány új biológiai történés is új értelmezést és elnevezést nyert, így a piecemeal necrosis helyett az „interface hepatitis” elnevezést alkalmazták, és az apoptózis, azaz a programozott sejthalál jelentősége is jobban előtérbe került [2, 5]. A „hídszerű” („bridging”) nekrozis leírásával a cirrhosis felé vezető út egyes történései is új értelmezést nyertek. Nehézséget jelentett azonban, hogy a világ különböző részein eltérő szemikvantitatív értékelési rendszereket alkalmaztak, így „scoring jungle” alakult ki [7]. A legelterjedtebben alkalmazott értékelési rendszerek a *Scheuer-* [5], *Ishak-* [6] és a franciák által használt *Metavir-*rendszer [8] voltak.

A fenti – legáltalánosabban használt – értékelési rendszerek mindegyike azonban számos további problémát és kérdést vetett fel. Ezek közül is a legjelentősebbet a „mintavételi hiba” („sampling error”) jelentette. Ennek alapja és fő kérdése, hogy az 1–2 cm hosszúságú májhenger mennyiben reprezentálja a teljes májjállományt, különösen a fibrosis mértékét. Egyes szerzők szerint az értékelhető biopátium legalább 2 cm hosszú és minimálisan 11 komplett portalis traktust tartalmaz [9]. Mások elegendőnek tartják a minimálisan 5 portalis traktus vizsgálatát. Mindez az egyes patológiás elváltozások inhomogén eloszlásából is adódik. Ismeretes, hogy az átlagos nagyságú májtűbiopszia a máj körülbelül 1/50 000 részét reprezentálja [10]. A másik probléma az interpretáció variabilitása, azaz a vizsgálók közötti („interobserver”) és egy vizsgáló különböző időben végzett értékelései közötti („intraobserver”) különbség [8, 11, 12]. Számosan meghatározták a legjobban megfelelő értékelőrendszer kritériumait, amelyek a releváns jellegzetességek vizsgálata, a jól reprodukálhatóság, valamint az egyszerű alkalmazás [2]. Fontos volt a legmegfelelőbb festési eljárások alkalmazása és a biopsziás anyag adekvát mennyiségének a meghatározása is.

A különböző értékelőrendszerek összehasonlítása elsősorban a nagyobb összehasonlító tanulmányokban, így elsősorban a terápia hatásosságának lemerésében

vált különös fontosságúvá. A napi gyakorlatban elegendő lehet az „enyhe, mérsékelt vagy súlyos” necroinflammatio jelzése a klinikus–patológus párbeszéd alapjául, bár a számszerű pontok megadása tovább finomíthatja a képet. A fibrosis mértékének megadása viszont számszerűen is fontos lehet, 0–4 [8] vagy 0–6-os [6] skálát használva. Ennek megválasztása a klinikus–patológus párbeszédének és megegyezésének kérdése.

Az elmúlt években számos csoport igyekezett a szemikvantitatív mérést jobban objektívizálni komputer-asszisztált kvantitatív képanalízissel, amely a szubjektív tényezőket kiküszöbölheti. Bonyolultsága miatt azonban a napi gyakorlatban nem terjedt el.

A májbiopsziás anyag értékelésének fontossága különösen a krónikus hepatitis C kezelése kapcsán került előtérbe. Éveken át a kezelés megkezdését számos országban a májbiopsziás minta értékeléséhez kötötték, ami a hosszú, megterhelő és költséges kezelések alapján indokolt volt. 1997-től rendszeresen tartott konszenzuskonferenciák lehetővé tették a biopszia szelektív, nem „kötelező, rutinszerű” alkalmazását, csak az egyéb úton nem tisztázott esetekben [13]. Az interferon- és ribavirinkezelés mellett megjelenő újabb „célterápiás” gyógyszerek, így az NS4b- (szerin-proteáz), az NS5b- (RNS-dependens RNS-polimeráz) gátlók stb. hatásosságának lemerésében, az egyes tanulmányok összehasonlításában változatlanul a májbiopsziás anyag értékelése a „gold standard”.

A klinikusok és természetesen a betegek részéről még inkább jogos igény, hogy az invazív biopszia helyett nem invazív laboratóriumi és képalkotó eljárásokat alkalmazzanak. Egyet lehet érteni azzal a véleménnyel, hogy a májbiopszia legyen inkább szelektív, semmint rutineljárás [13]. Fontos azonban ezen hosszú kezelést igénylő megbetegedésben, hogy a biopsziás anyag elemzése lényeges prediktív tényező, azaz jelezheti a folyamat súlyosságát, agresszivitását, a cirrhosisba való átmenetet, amelyet egyéb módszerekkel jelenleg csak igen mérsékeltten határozhatunk meg. Ugyancsak nem ritka, hogy egyéb alternatív diagnózis kizárásában is szerepe lehet a biopsziás minta értékelésének.

A hatásos kezelések hatására több közlemény számol be az emberi cirrhosis-fibrosis regressziójáról [14]. Ennek megítélésére eddig alapvetőnek tartották a biopsziás minta vizsgálatát. Számosan hangsúlyozzák azonban, hogy a regressziót nem a már teljesen kialakult, átépült májban észlelhetjük, hanem a még nem nodularizált májban, amelyben csak fibrosis van jelen. A fibrosis-cirrhosis folyamatát egységesen, kontinuitásában mint dinamikus folyamatot kell értékelnünk, amelynek egyes lépései nem különülnek el élesen egymástól. Hangsúlyozni kell, hogy a fibrosis „csak” része az előrehaladó májbetegség stádiumának, továbbá a fibrosis és stádium nem azonos. A krónikus májbetegség stádiumának megítélése és a fibrosis, azaz a kötőszöveti rostok és extracelluláris mátrix mennyiségi növekedésének mérése más folyamat [15]. A májfibrosis mértéke, illetve

az intrahepaticus vascularis rezisztencia és a portalis hypertensio között összefüggés van [15]. A fibrosis mértékének mérése tehát igen lényeges a májbetegség súlyosságának megítélésében. Remélhető, hogy ennek mérése az újabban bevezetett nem invazív módszerek, így egyes laboratóriumi adatok és a máj keménységét mérő elasztográfia (FibroScan) megbízhatóan alkalmas lesz. Ezen módszerek egyértelmű értékelésében a májbiopsziás anyagokban mért fibrosis mértéke igen jelentős segítséget adhat és prognosztikus markerként szolgálhat [16].

Irodalom

- [1] Goldin, R. D., Goldin, J. G., Burt, A. D. és *mtsai*: Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *J. Hepatol.*, 1996, 25, 649–654.
- [2] Desmet, V. J.: Milestones in liver disease. Scoring chronic hepatitis. *J. Hepatol.*, 2003, 38, 382–386.
- [3] Knodell, R. G., Ishak, K. G., Black, W. C. és *mtsai*: Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1981, 1, 431–435.
- [4] Desmet, V. J., Gerber, M., Hoofnagle, J. H. és *mtsai*: Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*, 1994, 19, 1513–1520.
- [5] Scheuer, P. J.: Scoring of liver biopsies: are we doing it right? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1996, 8, 1141–1143.
- [6] Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L. és *mtsai*: Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepatol.*, 1995, 22, 696–699.
- [7] Hunt, N., Fleming, K.: Reproducibility of liver biopsy grading and staging. *Liver*, 1999, 19, 169–170.
- [8] Bedossa, P., Bioulac-Sage, P., Callard, P. és *mtsai*: Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1994, 20, 15–20.
- [9] Guido, M., Ruggie, M.: Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Semin. Liver Dis.*, 2004, 24, 89–97.
- [10] Kawada, N.: Evolution of hepatic fibrosis research. *Hepatology Res.*, 2011, 41, 199–208.
- [11] Hübscher, S. G.: Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *J. Hepatol.*, 1998, 29, 1015–1022.
- [12] Scheuer, P. J., Standish, R. A., Dhillon, A. P.: Scoring of chronic hepatitis. *Clin. Liver Dis.*, 2002, 6, 335–347.
- [13] Reiss, G., Keeffe, E. B.: Role of liver biopsy in the management of chronic liver disease: Selective rather than routine. *Rev. Gastroenterol. Disord.*, 2005, 5, 195–205.
- [14] Wanless, I. R., Nakashima, E., Sherman, M.: Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2000, 124, 1599–1607.
- [15] Germani, G., Burroughs, A. K., Dhillon, A. P.: The relationship between liver disease stage and liver fibrosis: a tangled web. *Histopathology*, 2010, 57, 773–784.
- [16] Germani, G., Hytiroglou, P., Fotiadu, A. és *mtsai*: Assessment of fibrosis and cirrhosis in liver biopsies: an update. *Semin. Liver Dis.*, 2011, 31, 82–90.

(Schaff Zsuzsa dr.,
Budapest, Üllői út 93., 1091
e-mail: schaff@korb2.sote.hu)