

IV. MÁJNAP
SOTE NET díszterem
Budapest, 1999. május 21.

9.00-9.30 Haemostasis zavarai májbetegségekben és terápiájuk
prof. dr. Sass Géza, Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet

9.30-9.40 vita

9.40-10.00 Haematologiai eltérések májbetegségekben
dr. Fekete Sándor, Szent László Kórház

10.00-10.30 vita, kávészünet, kiállítás

10.30-11.00 Autoimmun hepatitis
prof. dr. Pár Alajos, POTE I. sz. Belklinika

11.00-11.10 vita, kiállítás

11.10-11.40 Primaer biliaris cirrhosis
dr. Zágoni Tamás, SOTE II. Belklinika

11.40-11.50 vita, kiállítás

11.50-12.50 Alkoholos és nem alkoholos zsírmáj
prof. dr. Fehér János és munkatársai, SOTE II.sz. Belklinika

11.50-12.10 A zsírmáj biokémiája.
dr. Blázovics Anna

12.10-12.30 A zsírmáj klinikuma.
prof. dr. Fehér János

12.30-12.50 A Silymarin hatása alkoholos májkárosodásban.
dr. Hagymási Krisztina

12.50-13.10 vita

13.10-14.00 kiállítás, szünet, büfé

14.00-14.30 IBD-hez társuló hepatológiai kórképek
prof. dr. Nemesánszky Elemér, ORFI

14.30-14.40 vita

14.40-15.40 A májtranszplantatio hazai helyzete
prof. dr. Perner Ferenc és munkatársai, SOTE Transzplantációs Klinika

14.40-15.00 A májtranszplantációs aktivitás. Eredmények Magyarországon
dr. Görög Dénes

15.00-15.20 A májtranszplantációs várólista. Az elosztás algoritmus.
dr. Kóbori László

15.20-15.40 A májtranszplantatio indikációi és a recipiens kivizsgálási menete
dr. Langer Róbert

Moderátorok: dr. Telegdy László, dr. Riesz Tamás
vita, kiállítás, kvízzjáték, ajándéksorsolás

A tudományos konferenciához kiállítás csatlakozik. A kongresszus egyben kreditpontoszerző továbbképzés a háziorvosok részére.

Autoimmun hepatitis

Pár Alajos dr.

Pécsi Orvostudományi Egyetem I. Belgyógyászati Klinika

Pécs

Definíció

Az autoimmun hepatitiszt 1994-ben a nemzetközi terminológiai munkabizottság a következőképp definiálta: „nem javuló, dominansan periportalisan lokalizációjú hepatitis, ami rendszerint hyperglobulinaemiával és szövetellenes autoantitestek előfordulásával jár és a legtöbb esetben reagál immunsuppressív kezelésre.”

Az autoimmun hepatitis ismeretlen etiológiájú májbetegség-syndroma, amelyben a májparenchyma progressív destructióját illetően a kulcs tényezőt az immunmechanizmusok jelentik. Gyakran cirrhosishoz vezet. Jellemző vonásai a női dominantia, a hypergammaglobulinaemia és különböző autoantitestek, a lefolyás alatt a spontán remissiók és relapsusok előfordulása, továbbá más autoimmun betegségekkel való társulás és a genetikai praedispositio.

Epidemiológia

Az autoimmun hepatitis ritka betegség: Európában a chronicus hepatitisek incidenciája 3/100000, és válogatás nélküli beteganyagban ezek 23%-a lehet autoimmun hepatitis. A betegségben a nő:férfi arány 4:1. Előfordulhat bármely életkorban, de gyakoribb a 10-30 év közötti és a 40-60 év közötti populációkban.

Etiológia és pathogenesis

Autoimmun hepatitisben multifactorialis genetikai praedispositiónak és pontosan nem tisztázott kiváltó, provokáló tényezőknek a kölcsönhatása eredményezi a szövetkárosításhoz vezető hepatocytá-ellenes immun reakciót.

Genetikai faktorok

Az autoimmun hepatitisre való fogékonyság kapcsolatot mutat a 6. chromosoma rövid karján levő HLA antigénnel: két évtizede ismert a társulás a betegség és a HLA A1,B8 haplotípus között. Később kiderült, hogy valójában - egymástól függetlenül - a HLA DR3 és a HLA DR4 antigének képviselik a jelentős kockázati tényezőket. A két phenotypus nemcsak a betegségre való fogékonyságot determinálja, de befolyásolja a prognózist is, annyira, hogy eszerint az autoimmun hepatitis két alcsoportja is megkülönböztethető.

(A HLA B8,DR3-pozitív autoimmun hepatitises betegek általában fiatalabbak, kórfolyamatuk aktívabb, ritkábban kerülnek tartós remissióba, és gyakrabban jutnak relapsusba a kezelés elhagyásakor, gyakrabban szorulnak májtranszplantációra. Ezzel szemben, a HLA DR4-pozitívak idősebbek, bár magasabb a gammaglobulinszintjük és az ANA titerük, és gyakoribbak a kísérő autoimmun kórképek, kórlefolyásuk mégis jobb indulatú, gyakrabban jutnak remissióba.)

A genetikai tényezők jelentőségére utalnak mindezek mellett a betegek családjában halmozódó immunserologiai eltérések (ANA pozitivitás, C4A deficiencia), valamint a suppressor T sejt funkció elégtelensége a betegek tünetmentes rokonai között. (A nem rokon családtagok között előforduló autoantitestek viszont bizonyos környezeti faktorok szerepét jelezhetik.)

Környezeti tényezők

Autoimmun hepatitisben sok esetben nincs kimutatható provokáló faktor, a betegség etiológiája tisztázatlan. A vírusok közül a HAV és a HCV, a herpes, az EBV és a kanyaró vírus provokáló hatását ismételten felvetették. (Pl. a kanyaró vírus genomját gyakran kimutatták autoimmun hepatitisesek lymphocytáiban, ugyanezt SLE-ben is leírták. Vagy gyakori epifenomenról, vagy fontos immunogen stimulusról van szó?)

A HCV infekció előfordulása főként a mediterrán régióban észlelhető autoimmun hepatitisrel társulva. A HCV genom által kódolt proteinek sequentiái homológiát mutatnak human proteinekkel, pl. nuclearis antigénnel vagy microsomalis enzimmel, mint a P450DII6. „Molekularis mimikri” révén a vírus-proteinek a genetikailag fogékony szervezetben autoreaktivitást indukálhatnak, másrészt a vírus infekció interferon termelést vált ki, amely az MHC expressio és az antigén prezentáció fokozása révén ugyancsak az autoimmun reakciók irányában hat.

Jól ismert, hogy bizonyos gyógyszerek, mint az oxifenizatin, methyldopa, tienilsav, hydralazin stb ugyancsak szerepelhetnek, mint kiváltó tényezők.

Mindezek a környezeti faktorok kétségtelenül aktiválhatják a pathogenesis „végső közös útját”. Mégis, fontos szem előtt tartani, hogy az ún. „sui generis” autoimmun betegségek általában nem igényelnek provokáló hatást és az autoreaktív „tiltott clonok” keletkezése vagy fennállása az autoimmunitás teóriájának lényege marad.

Immun-mechanizmusok

Isolált autológ hepatocytákon végzett kísérletek eredményei arra utaltak, hogy autoimmun hepatitisben egyrészt antitest-dependens cellularis cytotoxicitas (ADCC) másrészt direkt T-sejt-mediálta cytolysis játszhat szerepet a májsejt károsításában.

Célantigenek és autoantitestek

Az autoimmun reakcióban résztvevő (szervspecifikus?) célantigenek közül a legfontosabbak a máj-specifikus protein complex (LSP) és annak egyik fő komponense, az asialoglycoprotein-receptor ASGP-r), továbbá az 1-es, 2-es és 3-as típusú máj-vese microsomalis antigének. Ezekon kívül a solubilis máj-antigén (SLA), a máj cytosol (LC) és a máj-pancreas (LP) antigen ismert. (Az említett antigének ellen képződött autoantitesteknek, nemcsak a

feltételezett pathogenesisben, hanem az autoimmun hepatitis egyes típusainak elkülönítésében van jelentőségük).

A nem szerv-specifikus antitestek közül az antinuclearis antitestek (ANA) indirect immunfluoreszcens technikával kimutatható, különböző nuclearis antigénekkal (DNS, nucleoprotein, histon stb) reagáló ellenanyagok, magas titerben (1:320) elsősorban az 1. típusú autoimmun hepatitisben fordulnak elő, mint az egyik legkorábbi ismert jelző autoantitestek a betegségben, simaizom ellenes antitesttel, vagy anélkül.

A simaizom ellenes antitestek (SMA) ugyancsak három évtizede ismert marker ellenanyagai az autoimmun hepatitisnek. A megfelelő antigen elsősorban a polymerisált F-actin (anti-actin antitestek). Tekintve, hogy az actin szoros kapcsolatban van a májsejt membrannal, felvetődött, hogy az anti-actin ellenanyagok szerepet játszanának a májsejt ellenes ADCC reakcióban, hasonlóképp, mint az anti-LSP vagy anti-ASGP-r. Az SMA egyébként reagál még nem actin-komponensekkel is, mint tubulin, vimentin, desmin és selectin.

Klinikum

Az autoimmun hepatitis típusosan lappangó kezdettel alakul ki, néhány hónaptól 1-2 évig is terjedhet az időtartam, amíg a diagnózist felállítják. Ilyenkor az esetek 30-60%-ában már a cirrhosis jelei is észlelhetők. A betegek kb. 30%-ában acut hepatitis képében manifesztálódhat a korábban panaszokat nem okozó kórfolyamat fellángolása. A betegség leginkább pubertás körül, vagy a postmenopausában jelentkezik, fiatalokban általában súlyosabb a kórlefolyás.

A leggyakoribb tünet a fáradékonyság, étvágytalanság, fogyás, aknék, amenorrhoea. Sárgaság az esetek 70%-ában szerepel az anamnesisben. Májnagyobbodás észlelhető 50%-ban, splenomegalia 25%-ban, haematemesis lehet az első jel 10%-ban. Nem ritkán a társuló autoimmun kórképek mint colitis ulcerosa, rheumatoid arthritis, glomerulonephritis, thyreoiditis, autoimmun polyendocrinopathia állhatnak előtérben.

Laboratórium

A biokémiai eltérések közül elsősorban a glutaminsav-oxalecetsav transaminase (GOT), az új terminológia szerint: aspartat aminotransferase (AST) aktivitás emelkedése jellemző. (Ez elérheti a normális felső határ 10-20-szorosát (500-1000 E), bár előfordulhat normális érték is).

A serum bilirubin sokszor normális, a súlyos esetekben azonban emelkedett.

A cholestasist jelző alkalikus phosphatase (ALP), ill. gamma glutamyl transferase (GGT) is lehet kóros, ilyenkor a differenciáldiagnosztikailag szóbaeső kórformákra is gondolni kell, mint a primaer biliaris cirrhosis, sclerotizáló cholangitis.

Az albuminszint csökkenése előrehaladott betegségre, cirrhosisra utalhat, akárcsak az alacsony prothrombin- és pseudocholinesterase aktivitás.

A serum gammaglobulinszint emelkedése a gyulladás aktivitását jelzi, ha meghaladja a normális kétszeresét (25 g/l felett). (Egyébként a magas IgG-szint jellemző az 1. típusú autoimmun hepatitisre, az alacsonyabb IgA a 2. típusú formában fordul elő, az IgM emelkedése viszont primaer biliaris cirrhosis gyanúját keltheti.)

Az immunserologiai eltéréseket illetően utalunk a már említett autoantitestekre, mint az autoimmun hepatitis fontos diagnosztikai mutatóira. A betegek több mint 80%-ában észlelhető valamilyen autoantitest. (Magas titert jelent, ha 1:320 feletti a az autoantitest serumszintje). Önmagában egyik autoantitest sem betegség-specifikus, előfordulhatnak más májbetegségekben is. Másrészt, hiányuk nem zárja ki az autoimmun hepatitis fennálltát, különösen, ha az egyéb kritériumok megléte támogatja a kórismét.

Az autoantitest profil alapján az autoimmun hepatitis 3 típusa különböztethető meg.

Az ANA, és az SMA (anti-actin) antitestek az autoimmun hepatitis 1-es típusában (az ún. klasszikus „lupoid” hepatitisben) fordulnak elő, együtt pl anti-LSP-vel, vagy anti-ASGP-r ellenanyagokkal. A 2. típusú autoimmun hepatitisre jellemző az anti-LKM1 előfordulása, a 3. formában a SLA és a LP antigének elleni antitestek észlelhetők.

Nem ritkán egyéb szerv-specifikus ellenanyagok, mint parietalis sejt- vagy thyreoidea elleni antitestek is kimutathatók, akárcsak a Coombs pozitívítás.

A nem szervspecifikus autoantitestek között a már említett ANA, SMA és AMA mellett a rheumatoid faktor, a neutrophil cytoplasma ellenes antitest (ANCA) is előfordulhat. Keringő immuncomplexek, cryoglobulinok is jelen lehetnek.

Histologia

Típusos pathologiai elváltozás a periportal hepatitis, a portalis tractusban jelentős lymphoplasmasejtes infiltrációval, amely betérjed a parenchyma széli területeire, elmosottá téve a határlemezét és a periportal hepatitis hepatocyták széli necrosisát okozva. (Újabban ezt a képet „interface hepatitis”-ként is említik). Súlyos esetekben, főleg a relapsusokban lobularis (intra-acinalis) hepatitis látható, és gyakran észlelhetők az egyes portalis tereket, vagy a portalis és a centralis régiókat áthidaló („bridging”) necrosisok. A szövettani eltérések nem pathognomicusak autoimmun hepatitisre, más eredetű gyulladásos májbetegségben is előfordulhatnak, amelyektől az autoimmun hepatitiszt az egyéb kritériumok alapján el kell különíteni.

Diagnózis

Definitív diagnózist jelent,

- ha az autoantitestek egyike (ANA, SMA, LKM1, SLA, anti-LSP, v. anti-ASGP-r) legalább 1:80 titerben kimutatható,
- ha a serum gammaglobulin vagy IgG-szint magasabb mint a normális felső határ másfélszerese,
- ha a serum GOT/AST emelkedett, és meghaladja a normális felső határ kétszeresét,
- ha a histologiai képen széli („piecemeal”) necrosis, lobularis hepatitis észlelhető, bridging necrosisval vagy anélkül.

(Fontos a biliaris laesiók, a granulomák és a réztárolás hiánya!)

Természetesen az egyéb etiologiai faktorok - pl. aktív vírus infekció (EBV, CMV), alkohol, gyógyszer, Wilson kór kizárása döntő jelentőségű.

Az autoimmun hepatitis osztályozása

Az immunserologiai markerek alapján az autoimmun hepatitis több típusa különböztethető meg, közülük az 1. és 2. típus említendő:

Az 1. típusban az ANA és vagy SMA pozitivitás mellett a betegek 70%-a nő és 40 év alatti, 17%-nak más autoimmun kórképe is van pl. pajzsmirigy betegség, reumatoid arthritis, vagy colitis ulcerosa. Az ilyen esetek 40%-ában a betegség acut hepatitis képében kezdődik, ugyanakkor a betegek 25%-ának van cirrhosisa a diagnózis idején.

A kórformának altípusa az ún. autoimmun cholangitis, amelyben a betegség jelentős cholestasissal jár: primaer biliaris cirrhosisra emlékeztető a kép, de a serumban nem mutatható ki antimitochondrium antitest (AMA).

A 2. típusú autoimmun hepatitisre jellemző, hogy az anti-LKM1 antitest jelenléte mellett nem észlelhető sem ANA, sem SMA. Gyakran alacsony serum IgA-val jár. A kórforma főleg gyermekekben és fiatal felnőttekben észlelhető. Kísérő autoimmun kórképek: vitiligo, IDDM, thyreoiditis, nem ritka a parietalis sejt és a Langerhans sejt ellenes antitestek előfordulása. Agresszív lefolyást mutat, mint az 1. típus. A mediterrán régióban gyakran HCV infekcióval társul az LKM1-antitest pozitív hepatitis, ennek alapján két altípusát is megkülönböztetik:

- a 2a subtípusban nincs jele HCV fertőzésnek, az ilyen esetekben fiatal nőkről van szó, magas (1:1000) titerű LKM1 antitest pozitivitással, a folyamat jól reagál corticosteroidra.

Differenciáldiagnózis

Az autoimmun hepatitis diagnózisa a típusos klinikai, biokémiai, immunserologiai és histologiai leleteken alapul, emellett fontos a májbetegség egyéb okainak a kizárása is.

Az acutan fellépő autoimmun hepatitis gyakran vírushepatitisre emlékeztethet. (Érdekes, hogy az esetek mintegy 30%-ában A hepatitis szerepel az anamnesisben!) Ilyenkor a magas gammaglobulin és alacsony albuminszint, valamint az autoantitestek és a vírus-markerek leletei segítenek az elkülönítésben. A májbiopszia döntő autoimmun hepatitis gyanúja esetén.

A másik jelentős kórkép a Wilson-kór, amire egyébként minden acut, vagy chronicus hepatitis esetén gondolni kell: a Kaiser Fleischer gyűrű, az alacsony serum caeruloplasmin, a vizelet rézürítés és a májszövet réztartalma egyértelművé teszi a kórismét.

A „primaeren” chronicus formában jelentkező esetekben, főként ha azok kifejezett cholestasissal is járnak, a primaer biliaris cirrhosisnak (PBC) és a primaer sclerotizáló cholangitisnek (PSC) a gyanúja vetődhet fel. Az előbbi esetén az AMA, és a biopsziában a granulomás epeúti károsodások, az utóbbiban a jellegzetes ERCP kép, az ANCA pozitivitás, esetleg fiatal férfiakban colitis ulcerosával való társulás nyújthat támpontot.

A chronicus hepatitisek egyéb okai között a vírus-eredetű betegségek említhetők elsősorban (HBV, HDV, HCV, EBV, CMV): a serologia (vírus antigének és -antitestek), illetve a vírus-

nucleinsavak direkt kimutatása korrekt diagnózist ad. (Egyébként idült vírushepatitisekben is észlelhető - kb. 30%-ban - alacsony titerben ANA, SMA vagy anti-LSP-pozitivitás. Ha azonban az autoantitest titer meghaladja az 1:320 értéket, ez a vírushepatitis és az autoimmun májbetegség együttes előfordulását jelezheti.)

A gyógyszeres eredetre az anamnesisből kaphatunk fontos információt: a gyanúsítható gyógyszer elhagyására a betegség legtöbbször (de nem mindig!) gyorsan javul. A „valódi” autoimmun hepatitis viszont kezelés nélkül a megfigyelési idő alatt súlyosbodni fog. Az alkoholos hepatitisre a kideríthető expositio, az egyéb szervi manifesztációk, a magas GGT és macrocytosis (MCV), az emelkedett serum IgA-szint és a szövettani lelet adhat bizonyítékot. (Autoantitestek alacsony titerben itt is előfordulhatnak). A systemás autoimmun betegségre gyanút keltő extrahepaticus manifesztációk (arthritis, vasculitis, pleuritis, nephritis) miatt néha a systemás lupus erythematosus (SLE), vagy a rheumatoid arthritis gyanúja is felvetődhet. A SLE-nek nem részjelensége az autoimmun hepatitis.

Kórlefolyás, prognózis

Autoimmun hepatitisben a kórjóslat függ a gyulladáshoz tartozó aktivitástól, a bridging necrosisok, illetve a fibrosis vagy a definitív cirrhosis jelenlététől. Ha nincs bridging necrosis, a spontán javulás gyakorisága eléri a 40%-ot. Enyhe hepatitis esetén, amikor a gyulladás minimális és nincs fibrosis, az 5 éves túlélés 90% lehet, és cirrhosis kialakulásával 10-15 év alatt az esetek 40-49%-ában kell számolni. Súlyos aktív hepatitisben, viszont, ha bridging necrosisok észlelhetők és a GOT/AST érték meghaladja a normál érték 5-10-szeresét, kezeletlenül sokszor már a 6 hónapos túlélés sem több 55%-nál, míg az 5 éves túlélés 40%, és cirrhosis fejlődhet ki 5 éven belül a betegek 80%-ában.

Ha a diagnózis felállítása idején manifest cirrhosis észlelhető, az 5 éves túlélés 40%. Ezt a kedvezőtlen prognózist a betegség immunsuppressív kezelése megváltoztatta. Amíg három évtizeddel ezelőtt autoimmun hepatitisben az átlagos 5 éves túlélés nem érte el a 40%-ot, addig ma ez 80-85% ha nincs cirrhosis a diagnózis idején, és 65% még a cirrhotikus betegekben is.

Terápia

Autoimmun hepatitisben a terápia célja az agresszív gyulladás és a necrosis gátlása, remissio elérése, s ezáltal a cirrhosisba való progressio megelőzése.

Remissio alatt értjük, ha a teljes tünetmentesség mellett normális a serumban az aminotransferase (GOT/AST) és a gammaglobulinszint (negatív az anti-LSP), és csak minimális a szövettani aktivitás a portalis tractusban. (Ez utóbbi a legfontosabb a remissio bizonyításában). A kezelést autoimmun hepatitisben a remissio elérése után még legalább két évig kell folytatni és a terápiát csak fokozatosan lehet elhagyni, ellenkező esetben nagy (60-80%) a relapsus kockázata.

A megfelelő dózisban és időtartamban alkalmazott immunsuppressív kezelésre a betegek 78%-a jól reagál, 13%-ban csak részleges (incomplett) a válasz, és az esetek 9%-ában észlelhető rosszabbodás a terápia ellenére is. A legalább másfél évig kezelt betegek 13%-ában kell a gyógyszer mellékhatások miatt a terápiát felfüggeszteni. Ha sikerül tartós remissiót elérni, a cirrhosis kialakulásának kockázata 5 éven belül 5-12%. Ha nem következik be remissio, úgy a cirrhosis 3 éven belül az esetek 60%-ában kifejlődik. Ha a diagnózis idején

még nincs cirrhosisa a betegnek, a hatásos immunosuppressív kezelés mellett az 5 éves túlélés elérheti a 90%-ot, ha már van cirrhosisa, ez az arány 60-65%. Ha egyáltalán nem sikerül a beteget remissióba hozni, az 5 éves túlélés nem haladja meg az 50%-ot.

A terápia legfontosabb eszközei az immunosuppressív szerek, így a corticosteroid és az azathioprin, továbbá a cyclosporin. Az újabb ígéretes, de még széles körben nem alkalmazott szerekkel kevés a tapasztalat.

Corticosteroid és azathioprin

Az autoimmun hepatitis standard terápiája a 70-es évektől kezdve napjainkig is a prednisolon és az azathioprin. A corticosteroid viszonylag gyorsan képes supprimálni az antitestképzést, míg az azathioprin K-sejt és NK-sejt depletiót okoz, de ez utóbbi csak mintegy három hónapos kezelést követően alakul ki. A két szer együttes hatása ezáltal ideálisnak mondható, és valóban mérföldkövet jelentett a betegség kórjóslatának megváltoztatásában, bár sok esetben még így sem megoldott a terápia problémája autoimmun hepatitisben.

Az azathioprin „steroid-spóroló” hatása régóta elfogadott, ami azt is jelenti, hogy a kombinált terápia alkalmazásával kisebb dózis prednisolon is elegendő. Ennek különös jelentősége lehet pl. elhízott, hypertóniás, diabeteses, postmenopausás, osteoporosisos betegek kezelésekor. Kontraindikált az azathioprin súlyos cytopeniában, terhességben és malignus betegség esetén.

A terápias stratégia

Prednisolonnal (0,5 mg/kg = 30-40 mg/nap dózissal) ajánlatos kezdeni a terápiát, majd ezt 2-3 hét után kiegészíteni azathioprinnel (1 mg/kg = 70 mg/nap).

Az aminotransferase normalizálódását követően, 2-3 hónap múlva óvatosan megkezdhető a prednisolon dózis csökkentése: havonta 2,5 mg-mal lehet redukálni a napi adagot, fokozatosan az 5-10 mg/nap dózis eléréséig. Ezt folytatva 1 évig, ha remissióban marad a beteg, 1 év után módosítjuk: az azathioprin napi adagját 2 mg/kg-ra emeljük, majd fokozatosan teljesen elhagyjuk a prednisolont. Ha a beteg továbbra is remissióban van, az azathioprint 1 évig adjuk, majd ezután visszatérünk az 1 mg/kg dózusra. Újabb 1 év múlva jön szóba a teljes gyógyszer-megvonás.

Relapsus esetén (bármelyik szakaszban) a corticosteroid újradaása azonnal kötelező, erre a fentiek szerint kezelték 20%-ában van szükség. Fontos a teljes remissio mielőbbi elérése. Ha a beteg a kezdeti terápiára nem javul, a prednisolon dózisének emelése indokolt.

A kombinált terápia mellékhatásai legtöbbször másfél éves kezelés után válnak jelentőssé. A prednisolon osteoporosist, psychosist, diabetest, cataractát, hypertóniát, az azathioprin cholestasist, myelosuppressiót, cytopeniát, malignomát okozhat.

Cyclosporin: A *Tolypocladium inflatum* és a *Cilindrocarpon lucidum* gombák metabolitja, egy cyclicus, részlegesen N-demethylált undecapeptid, a cyclosporin 1983-ban került a forgalomba, Sandimmun néven. Ez bizonyult az első olyan immunosuppressív szernek, amely nem myelotoxicus. Specifikusan és reversibilisen hat a T-sejtekre: az IL-2 synthesis gátlásával supprimálja az aktivált TH1-sejtek és a cytotoxicus T-sejtek clonalis expansióját, gátolja a TH2 dependens B-sejt antitest képzést is. Autoimmun hepatitisben 5 mg/kg napi dózisban p.o. adandó, folyamatosan, mert elhagyásakor relapsus jelentkezik. Elsősorban olyan

esetekben jön szóba, amelyekben a cytopenia miatt azathioprin nem alkalmazható, a prednisolon pedig önmagában nem elegendő. Mellékhatása hypertonia, nephrotoxicitas)

Májtransplantatio

Autoimmun hepatitis tartós kezelése alatt az elégtelen terápiás válasz és az észlelhető progressio, valamint a betegség talaján kialakult cirrhosis decompensatiójának első jelei esetén már fel kell vetni a májtransplantatio indikációját.

(A műtét időzítése akkor ideális, ha a beteg még viszonylag jó állapotban van, nem moribund, de várhatóan 1-2 éven belül az irreversibilis májelégtelenség stádiumába jut.)

Májtransplantatiót követően autoimmun hepatitisben az átlagos 5 éves túlélés 80-90%. Ritka, hogy az alapbetegség visszatérne a műtétet követően.

A gyulladássos bélbetegségek hepatológiai vonatkozásai

Nemesánszky Elemér dr., Csepregi Antal dr.

ORFI

Budapest

Colitis ulcerosában szenvedő betegben kialakult gravis steatosis hepatisről első alkalommal Thomas számolt be 1874-ben. Az elmúlt több mint száz évben egyértelműen megerősítést nyert, hogy a gyulladássos bélbetegségek esetén a hepatobiliaris megbetegedések a leggyakoribb extraintestinalis elváltozások. Kóros májfunkciót jelző laboratóriumi paraméterek, (emelkedett alkalikus phosphatase (ALP) és aminotransferase (GOT, GPT) aktivitások) az esetek 5-16%-ában igazolhatók. Szöveti elváltozások (enyhe fokú hepatobiliaris eltérések, chronicus reaktív hepatitis) pedig a vizsgálatra kerülő májbiopsziás minták 86-95%-ban is előfordulhatnak.

Hepatobiliaris szöveti eltérések

Gyulladássos bélbetegségekben a leggyakoribb szöveti elváltozás a máj steatosis/steatofibrosis (20-33%), amely súlyos kórlefordulás esetén akár a betegek 40%-ában is igazolható lehet. A steatosis általában peripherolobularis, kiterjedtsége a malabsorptio súlyosságát, az alapbetegség aktivitását tükrözi. Különösen gyakran észlelhető chronicus steroid terápia során. A betegek többsége a májbetegség szempontjából - eltekintve a hepatomegaliától - tünetmentes. A steatosis hepatis általában reversibilis, és a klinikai remissióval párhuzamosan mértéke gyorsan csökkenhet. A nem-specifikus reaktív parenchymás eltérések (Kupffer-sejt szaporulat, a májparenchyma enyhe fokú lobsejtes infiltrációja és fibrosis, granuloma-képződés) a szöveti minták jelentős százalékában igazolhatók (1. táblázat). Intrahepaticus granuloma és amyloidosis elsősorban Morbus Crohn esetén alakul ki.

A gyulladássos bélbetegségekhez az alábbi önálló klinikai entitással bíró hepatobiliaris megbetegedések társulhatnak: primaer sclerotizáló cholangitis (PSC), cholangiocarcinoma, autoimmun hepatitis (AIH) és cholelithiasis.

Primaer sclerotizáló cholangitis

A primaer sclerotizáló cholangitisről (PSC) első alkalommal Hoffman számolt be 1867-ben. A PSC az intra- és extrahepaticus epeutak (sokszor a pancreas

1. táblázat	
Hepatobiliaris megbetegedések és szövettani eltérések gyulladáisos bélbetegségekben	
1. Primaer epeúti betegségek	
- primaer sclerotisáló cholangitis:	- „small-duct” PSC=„pericholangitis”
	- „large-duct” PSC
- cholelithiasis	
- epeúti tumorok (elsősorban cholangiocellularis carcinoma)	
2. Autoimmun hepatitis (AIH)	
3. Hepatobiliaris szövettani eltérések	
- steatosis/steatofibrosis	- reaktív parenchyma elváltozások (mononuclearis
	infiltratio, Kupffer-sejt proliferatio, granuloma)
- fibrosis/cirrhosis	- secundaer amyloidosis
- portalis infiltratio/fibrosis	
- haemosiderosis	

is érintő) chronicus, általában lassú progressiót mutató, obliteratív gyulladáisos megbetegedése. Jellemzően fiatal-középkorú férfiakról van szó, akikben gyulladáisos bélbetegség, (az estek többségében colitis ulcerosa (CU) már vagy kialakult vagy a kórlefolyás során várható megjelenése. A fibrotisáló-obliteratív epeúti gyulladás következménye a chronicus cholestasis, a kis epeutak fokozatos „eltûnése” (ductopenia), a máj szöveti szerkezetének destructiója (biliaris cirrhosis) és a betegség végstádiumában - májelégtelenség.

Epidemiológia

A PSC a '80-as évek elején publikált két összefoglaló tanulmány megjelenéséig ritka betegségnek számított: összesen alig 100 eset volt ismert az angol nyelvű szakirodalomban. A gyulladáisos bélbetegségekkel való kapcsolatára Warren és mtsai. hívták fel a figyelmet. Az ERCP, mint vizsgáló módszer elterjedésével és a PSC klinikai tüneteinek, laborkémiai és szövettani eltéréseinek ismeretében azonban egyre több esetet diagnosztizáltak, és az adatok arra utalnak, hogy gyakoriság tekintetében megközelíti a primaer biliaris cirrhosis praevaletenciáját. CU-s betegek között 2,4-7,5%-ban fordul elő, de válogatott betegcsoport esetén 26%-os gyakoriságot is közöltek. Ugyanakkor a PSC-s betegek 54-95%-ában gyulladáisos bélbetegség diagnosztizálható: az esetek 48-82%-ában CU és 13%-ot elérő gyakorisággal Morbus Crohn (MC). A PSC praevaletenciája az USA-ban 1-6 eset, illetve Svédországban 6,3 eset 100.000 lakosra számítva. Mivel a tünetmentes PSC betegek és azok, amelyekhez nem társul gyulladáisos bélbetegség, nem kerülnek felismerésre, a tényleges gyakoriság biztosan meghaladja a becsült értéket. Az esetek többségében az CU megelőzi a PSC kialakulását.

Etiopathogenesis: a primaer sclerotisáló cholangitis és a gyulladós bélbetegségek kapcsolata.

A PSC jelen ismereteink alapján idiopathiás megbetegedés. Jóllehet számos enterális és bacterialis toxin, epesavak, különböző fertőzések, kóros immunmechanizmusok és genetikai faktorok szerepének lehetősége felmerült (2. táblázat), de kóroki tényezőként

2. táblázat	
Feltételezett etiopathogeneticai faktorok primaer sclerotisáló cholangitisben	
1. Fertőzések:	- vírusok: cytomegalovirus, 3-as típusú reovirus, hepatotrop vírusok
	- baktériumok: E. coli, Gram-negatív bélbaktériumok, mycobacteriumok
	- paraziták: cryptosporidium, Clonorchis sinensis
2. Toxinok:	intrahepaticus réz felhalmozódás, toxikus epesavak, béleredetű és bacterialis toxinok
3. Vasculopathia:	toxikus vagy immunológiai károsodás
4. Genetikai faktorok és autoimmun mechanizmusok	

egyik sem nyert bizonyítást. A különböző faktorok a genetikailag fogékony személyekben destructiv (auto)immun mechanizmusokat indítanak be, amelyek az intra- és extrahepaticus epeutak fibrotisáló-obliteratív gyulladásához és ductopeniához végső soron biliaris cirrhosishoz vezetnek. A PSC és CU (auto)immun elmélete és egymáshoz való szoros kapcsolata az alábbiak szerint foglalható össze:

- a PSC és az CU egyes családokban halmozottan fordul elő.
- a PSC gyakran társul egyéb ismert autoimmun pathomechanizmusú megbetegedésekkel pl. az I. típusú diabetes mellitus esetek 15-20%-a, thyreoiditis, M. Sjögren stb.
- különösen szoros a kapcsolat a gyulladós bélbetegségekkel, amelyek pathogenesisében immunológiai mechanizmusok meghatározóak. A PSC-AIH „overlap-syndromában” megbetegedettekben 40-82%-ában igazolható CU, amely tény a kóros immunválasz pathogeneticai szerepét szintén megerősíti.
- a fiatal életkorban jelentkező gyulladós bélbetegség korai jelentkezésű, progressiv lefolyású PSC-t von maga után. Minél korábban jelentkeznek a CU, annál valószínűbb, hogy a későbbiek során PSC is kialakul.

- PSC-ben kóros humoralis (felgyorsult complement-anyagcsere, emelkedett serum immuncomplextiter, autoantitestek (pl. neutrophil granulocyt-specifikus [ANCA és ANNA]) és cellularis immunválaszra (cytotoxicus T-sejtek szerepe az epeúti laesio kialakulásában, megváltozott CD4/CD8 arány a vérben) utaló eltérések figyelhetők meg.

- PSC-s betegek serumában a colon és a biliaris epithelsejteken expressálódó antigénnel reagáló autoantitestek jelennek meg.

- HLA-allélek szerepe: HLA A1-B8-DR3 haplotípus, amely szervspecifikus autoimmun megbetegedésekben (IDDM, thyreoiditis, AIH, myasthenia gravis) halmozottan fordul elő, gyakori PSC-ben is. A II. osztályú HLA-allélek alapján a PSC-s betegek két csoportra oszthatók:

a) DR3/DR52-pozitív betegek, akiknél a betegség korábban kezdődik (átlagosan 33. életév), rapid lefolyást mutat és gyakran kerül sor májtransplantációra.

b) A DR2-pozitív PSC-s beteg esetén a betegség későbbi életkorban kezdődik, benignusabb kórlefordulású és ezért a májtransplantatio gyakorisága is alacsonyabb. A PSC-CU-hoz csatlakozó HLA-allélek típusát elsősorban a PSC határozza meg.

Az autoimmun etiopathogenesisnek ellentmond az, hogy a PSC-s betegek kezelésében (a gyulladásos bélbetegségek többségében hatásos) immunsuppressív kezelés nem jár eredménnyel.

A primaer sclerotizáló cholangitis syndroma klinikai és diagnosztika jellemzői

A diagnózis megállapításakor az érintettek 70%-a férfi, az átlagéletkor 39-43 év. A kórkép klinikai megjelenése nagyon változatos, és a „korai diagnózis” felállítása nehéz.

A megbetegedettek jelentős százaléka panaszmentes, és csak az emelkedett ALP-aktivitás vagy a hepatosplenomegalia hívja fel a figyelmet a chronicus májbetegség lehetőségére.

A betegek többsége (kb. 70-75%-a) a chronicus májbetegség és cholestasis (fáradtság, viszketés és sárgaság) tünetei miatt fordul orvoshoz.

- A PSC a betegek 15%-a már csak a májcirrhosis stádiumában kerül felismerésre.

- A PSC ritkább klinikai megjelenési formái: recidiv cholangitis és pancreatitis, exocrin pancreas elégtelenség, coeliakia és az acut has tünetegyüttese.

A klinikai tünetek közül a chronicus májbetegséget jelzők (gyengeség: 75%, viszketés: 70%, icterus 65% mellett a hőemelkedés/láz 35% és a súlycsökkenés 40%) jellemző a PSC-re. A laboratóriumi paraméterek közül az ALP (a normál felső érték 3-5x) és az aminotransferasék (GOT és GPT) (a normál felső érték 2-3x) aktivitása szinte minden PSC-s betegben növekedett, míg a bilirubin csak az esetek 2/3-ában emelkedett. Az autoantitestek közül a magas titerben kimutatható neutrophil granulocyt-specifikus antitestek, elsősorban a perinuclearis cytoplasmaticus (pANCA) - ritkábban a kevert: cytoplasmaticus és perinuclearis festődésű (ún. xANCA) - jellegzetes mind a PSC-ra, mind pedig a CU-re. Fixált granulocytákon (de monocytákon nem!) indirect immunfluoreszcens és Elisa módszer alkalmazásával a pANCA aktivitást adó antigénnel vasculitisekben megfigyelhető

myeloperoxidase-zal, vagy egyéb pANCA aktivitást adó antigénnel (cathepsin G, elastase, stb.). A közelmúltban az AIH-ben megbetegedettek 92%-ban IgG1 isotypus specificitású nagy titerű pANCA jelenléte volt igazolható, ami a PSC, AIH és CU közös pathogeneticájára utal. A PSC-re jellegzetes radiológiai jelek a cholangiogrammon (ERCP és PTC): diffúz, multilocularis szűkület extra- és intrahepaticusan, rövid, kötegszerű szűkület típusos helyeken (pl. a ductus hepaticusok találkozásánál) és diverticulum-szerű kitágulások. Gyermekkorban sokszor csak extrahepaticusan elhelyezkedő unilocularis stenosis mutatható ki. A PSC-CU-s betegek jelentős részében a pancreas ductalis rendszerének elváltozásai esetenként chronicus pancreatitis képe is láthatók az ERCP-képen.

A PSC a szövettani elváltozások tekintetében négy stádiumra osztható, amely egyben a betegség progressióját is jelzi: portalis (I. stádium), periportalis (II. stádium), septalis és „bridging” fibrosis (III. stádium), illetve a cirrhosis (IV. stádium). A legjellegzetesebb szövettani elváltozás a fibrotisáló-obliteratív cholangitis a „hagymalevél”-re emlékeztető periductalis fibrosissal. A nagyobb epeutakat érintő PSC esetén a szövettani vizsgálat ritkán diagnosztikus értékű, ugyanakkor a cholangiogramon a PSC-re jellegzetes epeúti elváltozás hiánya a jellegzetes szövettani lelettel együtt az ún. „smallduct” PSC (pericholangitis) jelenlétét igazolhatja. A felmerülő differenciáldiagnosztikai lehetőségeket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

Kezeletlen PSC esetén az 5 éves túlélés 60-70%, és májátültetés nélkül a betegek többsége májelégtelenség, illetve a biliaris cirrhosis szövődményeiben hal meg. A kórlefolyás megítélése szempontjából az életkor, a serum bilirubin érték, a szövettani lelet és a splenomegalia független praedictiv paraméterek, amelyek értékes információt adnak a diagnózis felállításakor, illetve a transplantatio előtt a beteg életkilátásai ily módon prognosztizálhatók.

A primaer sclerotisáló cholangitis kezelése

A PSC kezelési lehetőségeit az alábbi három csoportba oszthatjuk:

1. Gyógyszeres kezelés

Eddig négy placebo-kontrollált (penicillamin, cholchicin, ursodeoxycholsav (UDCA), methotrexat és UDCA) tanulmány került publikálásra. A biokémiai paraméterekben az UDCA-kezeléssel lehetett a legkifejezettebb javulást elérni, de a csak gyógyszerekkel tartósan kezelt betegek életkilátásainak kedvező alakulása egyelőre nem tekinthető bizonyítottnak.

2. Radiológiai és endoscopos epeúti beavatkozások

A nem sebészi (endoscopos) epeúti beavatkozások megítélése vitatott. Ismétlődő cholangitis és hasi panaszok esetén az extrahepaticus dominans szűkület endoscopos megoldása (ballon tágítás és rövid ideig tartó stent behelyezése) sikerrel kecsegtet, de a restenosis valószínűsége magas. A beavatkozás során a biliaris sepsis veszélye miatt prophylacticus antibiotikus kezelés javasolt. Az UDCA-terápia a restenosis gyakoriságát csökkenti, és a transplantatióig eltelt időt megnyújtja.

3. Sebészeti beavatkozások

A reconstructiv epeúti beavatkozások közül az intrahepaticus cholangiojejunostomia választandó. Indikáció: meg

3. táblázat	
Differenciáldiagnosztikai lehetőségek primaer sclerotisáló cholangitis esetén	
1. Secundaer sclerotisáló cholangitis	
- obliterativ vasculopathia: radiotherapia, intraarterialis ethanol és 5-fluorouracil terápia, chronicus allograft rejectio	
- choledocholithiasis	
- iatrogen epeúti stricturák (előzetes epeúti sebészeti beavatkozás, biliodigestiv anastomosis)	
- fertőzések: bacterialis cholangitis, májtályog	
- immunsupprimált állapotok: X-hez kötött és súlyos kombinált immunelégtelenség, AIDS-cholangiopathia	
2. Epeúti tumorok:	elsősorban cholangiocellularis carcinoma
3. Primaer biliaris cirrhosis (PBC)	
4. Chronicus hepatitis: autoimmun hepatitis (AIH) és chronicus hepatitis C	
5. Hereditaer megbetegedések: alpha1-antitrypsin deficientia, cysticus fibrosis	
6. „Idiopathic adulthood ductopenia”	
7. Congenitalis hepatobiliaris rendellenességek: extrahepaticus biliaris atresia és intrahepaticus ductopenia, Alagille-syndroma, congenitalis májfibrosis, Caroli-syndroma és -betegség, polycystás vese és máj	

előző sikertelen endoscopos kísérlet az extrahepaticus szűkület megoldására, kevésbé súlyos intrahepaticus érintettség és a májcirrhosis hiánya. Az egyetlen curativ beavatkozást a májtransplantatio jelenti. Indikációi: az életminőség jelentős romlása és a májbetegség progressiójának következményeként prognosztizálható várható élettartam egy év vagy annál kevesebb. A májtransplantatio 4. leggyakoribb indikációja az USA-ban a PSC. Májátültetést követően PSC-ben az 5 éves túlélés 70-89%, míg transplantatio nélkül (a multicentrikus prognosztikai modellt alkalmazva) csak 29%. A betegek kiválasztását és a „timing”-ot jelentősen befolyásolja a gyulladással járó bélbetegség aktivitása és a cholangiocarcinoma esetleges jelenléte. Gyógyszeresen kontrollálható aktív gyulladással járó bélbetegség a transplantatio szempontjából nem jelent kontraindikációt, de az akut rejectiók száma növekszik. Fiatal betegekben a transplantatiót követően a PSC graftban való megjelenése gyakoribb, s a gyulladással járó bélbetegség is nehezebben kontrollálható.

Cholangiocarcinoma

Parker és Kendall 1954-ben megjelent publikációja óta ismert, hogy CU-s betegekben a cholangiocellularis carcinoma kialakulásának kockázata 10-30x nagyobb, mint az egészséges populációban, és a betegek is 20-30 évvel fiatalabbak, mint a nem CU-hoz társult cholangiocarcinomában megbetegedettek átlagéletkora. A PSC-s betegek kb. 10-15%-ában várható cholangiocarcinoma kialakulása. Az elmúlt években megjelent adatok arra utalnak, hogy PSC vagy ennek „small duct” típusa (pericholangitis) nélkül nem alakul ki

cholangiocellularis rák CU fennállása esetén, tehát a PSC praecancerosus állapotnak tekinthető. Ugyanakkor a Crohn betegség és cholangiocarcinoma kapcsolata jelenleg még nem tisztázott egyértelműen. Cholangiocarcinoma kialakulásának rizikófaktorai PSC-CU syndroma esetén: előrehaladott májbetegség, progressív jelek a cholangiogrammon és hosszú ideje fennálló, aktív colitis ulcerosa.

Az epeúti tumor klinikai jelei, mint a persistáló sárgaság, az általános állapot gyors romlása, viszketés, láz és gyorsan emelkedő ALP aktivitás mind atípusosak, ezért a diagnózis idején a betegek 50%-ában már metastasis is kimutatható, ugyanakkor az esetek 25%-a csak az autopsia során derül ki. A cholangiocarcinoma rendkívül rossz prognózisú malignus tumor.

Az átlagos túlélés a diagnózis felállításától (nem transzplantált betegekben) 4-5 hónap, májtranszplantatio esetén az 1 éves túlélés 29%. A korai diagnózis tehát életmentő!

Az autoimmun hepatitis-primaer sclerotizáló cholangitis „overlap“-syndroma

A gyulladós bélbetegségekhez (főleg CU-hoz) chronicus lefolyású hepatitis - elsősorban autoimmun pathogenesisű (autoimmun hepatitis = AIH) társulhat. A chronicus hepatitisre jellemző klinikai, biokémiai és szövettani jelek a PSC-ban megbetegedettek 6-35%-ában igazolható. AIH esetén pedig a PSC-re utaló epeúti elváltozások a biopsziás minták akár 20%-ában kimutathatók. A három autoimmun pathomechanismusú megbetegedés (AIH, PSC és CU) szoros kapcsolatát az elmúlt években megjelent közlemények megerősítik: AIH-PSC „overlap-syndroma“-ban megbetegedettek 42-88%-ában egyúttal CU is diagnosztizálható. Ezek a betegek általában viszketésről panaszkodnak és a serum ALP-aktivitás meghaladja a normál felső érték 4-5 x-ét. A cholangiographián kívül az „overlap-syndroma“ diagnózis felállításában segítséget jelenthet, hogy az AIH-re jellemző autoantitest (pl. antinuclearis vagy simaizom ellenes) titere általában igen alacsony. Az AIH kórlefolyása a gyulladós bélbetegség aktivitásáról és kiterjedésétől független, és nem tér el az AIH-ben tapasztalt kórlefolyástól, corticosteroid terápiára azonban rosszabbul reagál. Corticosteroid(-azathioprin) kezelés mellett ursodeoxycholsav (UDCA) kombináció elkezdése javasolható.

Cholelithiasis

Morbus Crohnban (MC) az epeúti kövesség praevaletenciája fokozott. Az érintett ileumszakasz kiterjedtsége, a betegség időtartama, illetve a korábbi ileocelectomia az epekövesség kialakulása szempontjából kockázati tényezőknek tekintendők, ugyanakkor a CU önmagában nem jelent fokozott kockázatot. Ha azonban CU-hoz PSC is társul, akkor a cholelithiasis előfordulási gyakorisága növekszik. Az epeúti kövesség kialakulásának pathogenesise multifactorialis: az epeúti fertőzések és a PSC mellett a megváltozott enterohepaticus epesav-anyagcsere, fokozott epecholesterin-saturatio egyaránt fontos szerepet játszik. A gyulladós bélbetegségekhez társuló cholelithiasis esetén a teendők megegyeznek az általánosan elfogadott kezelési elvekkel.

A zsírmáj keletkezésének pathomechanismusa és klinikuma

Fehér János dr.*, Lengyel Gabriella dr.**

*Országos Belgyógyászati Intézet, **SOTE II. Belgyógyászati Klinika

Budapest

Ismeretesek olyan humán vonatkozású megfigyelések, amelyek szerint, ha normális fehérje- és vitaminbevitel mellett a szénhidrátokból származó összkalória felét alkohollal helyettesítették, a májban mérsékelt mennyiségű zsír lerakódása jön létre. Nem egységes viszont az állásfoglalás abban a tekintetben, vajon a klinikai tünetekkel járó súlyos mértékű májzsírosodás kialakulásához szükséges-e egyéb vonatkozásokban helytelen táplálkozás (alultápláltság), vagy az időnkénti nagy mennyiségű alkoholfogyasztás jelenléte.

A zsírmáj kialakulásának legfontosabb okait az 1. táblázat szemlélteti. Pathophysiologailag a triglycerid felszaporodását a májsejtekben az alábbi tényezők hozhatják létre: 1. csökkent zsírsav-oxydatio, 2. fokozott zsírsav-synthesis, 3. csökkent triglycerid-kiáramlás a májból.

A zsírmájhoz vezető állapotokat és azok pathomechanismusát a 2. táblázat tartalmazza. Morphologiailag két formáját különböztetjük meg: macrovesicularis és microvesicularis zsírmáj (3. táblázat).

A mindennapi gyakorlat szempontjából az alkohol okozta steatosis hepatitisnak, és néha a terhesség során kialakult ún. terhességi zsírmájnak van különösen jelentősége, így e közlemény kapcsán e két kórképpel foglalkozunk részletesen.

1. táblázat. A zsírmáj okai
alkohol
diabetes mellitus
obesitas
fehérjehiányos táplálkozás (Kwashiorkor)
tartós éhezés
terhesség
gyógyszerek (tetracyclin, methotrexat, bleomycin, corticosteroid, amiodaron)
intoxicatio (sárga foszfor, klórozott

szénhidrogének, salicylatok, valproat)
parenteralis táplálás
jejuno-ilealis bypass
chronicus gyulladásoos bélbetegségek
hyperlipidaemia
veleszületett anyagcsere betegségek (galactosaemia, örökletes fructose-intolerantia, homocystinuria, tyrosinaemia, glycogen tárolási betegség I. típus, abeta-lipoproteinaemia, Wilson kór, húgysav-ciklusban szerepet játszó enzim-károsodás, cholesterinészter tárolási betegség, sphingolipidosisok)
Reye-syndroma

2. táblázat. A zsírmájhoz vezető állapotok és azok pathomechanismusa	
Etiológia	Pathomechanismus
Alkoholabusus	a) zsírsav-synthesis fokozódása az alkoholégetés következtében megnöött acetyl-KoA-kínálat növekedése miatt.
	b) a beta-oxydatio gátlása az alkoholégetés miatt
	c) a lipolysis alkohol okozta fokozódása a zsírszövetben (?)
	d) kielégítő táplálás mellett nő a máj lipoprotein synthesise (alkoholos hyperlipaemia = VLDL-emelkedés, lásd másodlagos hyperlipaemiák)
	e) chronicus alkoholbetegséget kísérő malnutritióban csökken a fehérje- és vele a lipoprotein-synthesis is
Diabetes mellitus (abszolút)	a) fokozott lipolysis a zsírszövetben, fokozott
vagy relatív inzulinhány	zsírsavfelvétel a májban
	b) csökkent lipoprotein felvétel a zsírszövetben (a lipoprotein-lipase-aktiválás hiánya az inzulinhány miatt)
Elhízás	fokozott májbéli zsírsavfelvétel részint a zsírszövetből, részint
	a bélből
Éhezés, fehérje-energia-	fokozott lipolysis, csökkent fehérje-synthesis
alutáplálás	
Toxikus ártalmak (szén-	csökkent fehérje- és lipoprotein-synthesis a májban
tetrachlorid, gombaméreg,	
tetracylinek)	

Alkohol okozta zsírmáj

Klinikailag a tartós alkoholfogyasztás során alakul ki leggyakrabban májelzsírosodás. A máj alkoholos károsodás esetén jelentősen megnagyobbodott, adott esetekben akár az 5000 grammot is elérheti. Makroszkóposan sárga, sima felszínű, tokja feszes. A metszési felszín egységesen sárga, ami a nagymértékű zsírlerakódás következménye. Mikroszkóposan microvesicularis zsírlerakódás figyelhető meg a hepatocytákban, amelyek típusos esetben, kisebb mértékű májelzsírosodás esetén, elsősorban a vena centralisok körül figyelhetők meg. Súlyos formákban azonban a lobulus valamennyi zónájában megfigyelhetők zsírt tartalmazó sejtek. A Disse-terekben kis mennyiségű intrasinusoidalis collagen található, elsősorban a perivenularis területekben. A gyulladáshoz infiltratio és a hyalin necrosis általában hiányzik.

Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések

Zsírmáj esetén a klinikai tünetek és a laboratóriumi leletek rendkívül változók. A legtöbb beteg, lehet akár a zsírmájban megbetegedésben szenvedők 90%-a is, általában tünetmentes. Ilyen esetekben is előfordulnak olyan tünetek, mint például a hypoglycaemia, alkoholos ketoacidosis, vagy a hyperuricaemiának megfelelő köszvényes roham, amelyeknek lehet kapcsolatuk a rendszeres alkoholfogyasztással. Sok esetben az alkoholt rendszeresen fogyasztó betegek egyéb panaszok miatt, mint például delirium

3. táblázat. A zsírmáj két formájának gyakori okai	
Macrovesicularis	Microvesicularis
Alkoholabusus	Terhességhez kapcsolódó acut zsírmáj (AFLP; acute fatty liver of pregnancy)
Elhízás	Tetracyclin, valproinsav toxicitás
NIDDM	Fulminans hepatitis D
Fehérje-energia-alultáplálás	A b-oxidáció és a carbamid-ciklus öröklött enzimhiányai
Cachexia	Cholesterinészter-tárolási betegségek
Tartós teljes parenteralis táplálás	

tremens, pneumonia, pancreatitis, és pyelonephritis tünetei miatt keresik fel az orvost, és ekkor derül ki, hogy jelentősen megnagyobbodott májuk van. A máj kopogtatással és tapintással is megnagyobbodott, feszebb mint normális esetben.

Zsírmáj esetén rendkívül ritkán, egyes betegekben sárgaság, anorexia és debilitas figyelhető meg, és az ilyen beteg coma és májelégtelenség tünetei között meghalhat. Lehetséges, hogy ilyen esetekben alkoholos hepatitis fejlődött ki, amelynek kapcsán olyan hepatocytáorganellum-károsodás következett be, amely teljes májsejt-elégtelenséghez vezetett.

Alkoholos zsírmáj esetén legtöbb esetben a májműködési próbák általában negatívak, kivételt képez a serum aspartat-transaminase (AST), valamint a gammaglutamyl-transpeptidase (GGT). A serum húgysav, lactat, triglycerin szint lehet emelkedett, utalva a májnagyobbodás alkoholos eredetére. Sárgasággal járó zsírmáj esetén mind a direkt, mind az indirekt bilirubin szint emelkedett lehet, s ilyenkor az AST enyhén, vagy mérsékelt módon ugyancsak megemelkedett. Az alanin-aminotransferase (ALT) normális, vagy közel normális értékű, az alkalikus-phosphatase mérsékeltén, máskor kifejezetten emelkedett, a gamma-GT magasabb, a serum albumin szint enyhén, vagy mérsékeltén csökkent, a prothrombin normális értékű, vagy mérsékeltén csökkent.

Ismeretesek olyan esetek az orvosi szakirodalomban, amikor zsírmáj esetén hirtelen halál következett be. A halál oka ilyenkor nem tisztázott. Feltételezik, hogy hypoglycaemia, vagy zsírembolia, akár az agyban vagy tüdőben állhat a hirtelen halál hátterében. A postmortalis véralkohol vizsgálatok nem egységesek a túladagolás megállapításához a halál kórokaként.

Kezelés és prognózis

Alkoholos zsírmáj esetén más kezelés nem szükséges, mint az alkoholfogyasztás abbahagyása és a mennyiségben és minőségben megfelelő diéta. Vitamin kiegészítő terápiát, folsavat bár általánosan alkalmaznak, oki hatásuk egyértelműen nem bizonyított. Lipotrop anyagok, mint például a cholin alkalmazása gyorsabb zsírmobilizáció céljából ugyancsak elterjedt, a bizonyítékok azonban e tekintetben is hiányosak. Azon teoretikus megfontolásból, hogy az alkoholfogyasztás hatására a májsejtekben aktív szabadgyökök keletkeznek, szabadgyökfogó hatású gyógyszerek alkalmazása (silymarin készítmények, E vitamin) számításba jöhet.

Az alkoholos zsírmáj prognózisa kiváló, ha a beteg az alkohol fogyasztást teljesen abbahagyja.

Terhességi zsírmáj

Az acut terhességi zsírmáj a terhesség késői szakában - szerencsére igen ritkán - fellépő, súlyos kórkép. Első leírója Sheehan volt 1940-ban. Előfordulása gyakoribb ikerterhességben, fiú újszülött esetén és primiparáknál. Az eddig is ismeretlen eredetű betegségnek molekulárbiológiai okai vannak. Egy, a gyermekben hiányzó, vagy genetikailag károsodott enzim, a hosszú láncú zsírsavak b-oxydatiójában, és ezáltal a mitochondrialis égetésben kulcsfontosságú, ún. „long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD)” hiánya hozna létre kóros elváltozásokat az anya májában. A LCHAD hiánya a gyermekekben hirtelen halált, acut hepaticus encephalopathiát, vázizom-myopathiát és cardiomyopathiát okoz. Új megfigyelés, hogy a gyermek LCHAD-hiánya minden esetben acut zsírmáj kialakulását idézte elő az anyában. A pontos pathomechanismus nem ismert, de lehet, hogy egy hypersensitiv reakcióról van szó. A terhességi zsírmáj morfológiailag a máj „microvesicularis zsír betegség”-einek csoportjába osztható be (2. táblázat). A szövettani képen a duzzadt májsejtek apró zsírcseppeket és tömött nucleolusokat tartalmaznak. Zavart a májsejtek mitochondrialis és ribosomalis működése.

Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések

A klinikai tünetek igen változatosak, általában a terhesség 30-38. hetében jelentkeznek. Első tünet lehet a kifejezett hányinger és ismételt hányás, amit általában 1 héttel később a sárgaság kialakulása kísér. Ezen túlmenően, a kép a tünetmentes, az enyhén icterusos betegtől a

fulminans májelégtelenség minden tünetét mutató betegig terjedhet (4. táblázat). Az esetek felében ascites jelenik meg. A fizikális vizsgálat során talált eltérések általában nem karakterisztikusak. A biokémiai vizsgálatok eredményei széles skálán mozognak. Egyes betegekben a húgysavszint-emelkedés már a betegség igen korai szakában megfigyelhető, ez jellegzetes, a sejtelhalásra és lactatacidosisra mutató eltérés lehet, mert terhességben egyébként a húgysavszint alacsony. Általában mérsékelten emelkedettek az alkalikus phosphatase- és a transaminase szintek (<500 U/l), de a GGT-szint normális. Az eclampsiával ellentétben, ilyenkor a hyperbilirubinaemiához nem társul haemolysis. Emelkedett a serum-ammonia- és aminosavszint, és felléphet hypoglycaemia is. Gyakori tünet a thrombocytopenia és a fehérvérsejtszám-emelkedés (neutrophilia), mely utóbbi sokszor 50.000-nél is több. Gyakoriak a súlyos vérzések, de disseminált intravascularis coagulatio (DIC) az esetek csak mintegy 10%-ában társul a képhez. Megnyúlt lehet thrombocyta-féléletidő és jelentős az antithrombin III. szintjének csökkenése.

Terhességi zsírmájra akkor kell gondolni, ha a terhesség 3. trimeszterében lévő kismamánál májműködési zavarra utaló tünet jelenik meg. Valószínűsíthető a diagnózis, ha májelégtelenség lép fel. Ilyen esetben CT-vizsgálattal kell igazolni a máj zsíros infiltrációját.

Ha a vérzési és a véralvadási paraméterek normálisak és differenciáldiagnosztikai probléma merül fel, májbiopsziát kell végezni.

4. táblázat. Az acut terhességi zsírmáj			
tünetei			
	Betegszám		Gyakoriság
		(%)	
hányinger, hányás		107	84
hasi fájdalom	111	62	
encephalopathia		105	72
sárgaság	111	98	
oedema	96	39	
hypoglycaemia	111	25	
ascites	30	50	

Differenciáldiagnosztikailag kevés egyéb, a májműködést érintő kórkép jöhet szóba a terhesség harmadik trimeszterében. Elsőként a fulminans virushepatitis vagy súlyos alkoholos hepatitis jön szóba (5. táblázat). Felléphet még acut cholecystitis vagy cholangitis is a terhesség során, de egyik betegség sem társul májelégtelenség tüneteivel.

Kezelés

Fontos, hogy a terhességi acut zsírmáj kialakulása esetén a betegség fokozatos progressiót mutat és magától nem fejlődik vissza. Ha a terhességi zsírmáj gyanúja felmerül, s ezt a klinikai kép, a biokémiai, a képalkotó- és a szövettani vizsgálat eredménye is megerősíti,

kizárólagos célunk az anya megmentése lehet. Ennek egyetlen módja a terhesség azonnali megszakítása. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a zsírmáj a szülés után visszafejlődik, míg ez nem jellemző a vírushepatitisre.

Az anya kezelésének szabályai megegyeznek az acut májelégtelenség kezelésének általános alapelveivel. Az 5. táblázat a praktikus teendőket foglalja össze terhességi zsírmáj esetén. Az acut zsírmáj legsúlyosabb szövődménye a DIC, amit gyakran súlyos vérzés kísér.

5. táblázat. Acut terhességi zsírmáj	
1.	A terhesség késői szakaszában jelentkező májfunkciós zavar esetén gondolni kell a terhességi zsírmájra!
2.	Egyéb kizárandó hepato-biliaris kórképek:
-	anamnesticus adatok alapján: alkohol, gyógyszerek
-	hepatitis vírusmarkerek, serologia
-	ultrahangvizsgálat (máj, epeutak)
3.	Nem specifikus kezelés
-	folyadék- és electrolytháztartás rendezése
-	lactulose, beöntések
4.	Egyéb etiológiai tényező hiányában, megfelelő alvadási paraméterek esetén májbiopszia
5.	Gyors terhességmegszakítás/szülés (vaginalis vagy császármetszéssel)
6.	Az acut májelégtelenség kezelése

Ilyen esetekben friss fagyasztott plasma, teljesvér és antithrombin III-infusio adására van szükség. A heparinkezelés viszont nem javasolt. Ha a terhesség megszakítása után az anya állapota tovább romlik, a májtransplantatio is szóba jön. A magzati májban nem található az anyához hasonló májelváltozás.

A terhesség-megszakításkor megszülető csecsemő májának funkciós paraméterei általában normálisak. Gyakori azonban a hypoglycaemia, ami glukózinfúzióval szüntethető meg.

A terhességi acut zsírmáj sokáig igen rossz prognózisú betegség volt, mind az anyára, mind a magzatra nézve. Az 1980-as évek közepéig az acut terhességi zsírmáj halálozása az anyára 80%-os a magzatra 70%-os volt. Azóta jelentősen javultak az eredmények, a halálozás 8-33%-ra illetve 14-66%-ra csökkent. A javulás a betegség korai felismerésének, valamint mind az anyai mind a magzati intenzív kezelés jelentős fejlődésének köszönhető.

A májbetegségeket kísérő haemostasis-zavarok

Sass Géza dr.

Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet

Budapest

Jellemzők

1. A májparenchyma acut és chronicus laesiója: A multiplex pathomechanismus miatt a haemostasis szabályozó rendszere instabillá válik.

vérzékenység > DIC > thrombosis

2. Cholestasis esetén a FII, VII, IX, és X csökkent gamma-carboxylálása következtében vérzékenység dominál (csökken a protein C és a protein S is)

3. Májtransplantatio: multiplex pathomechanismusú coagulatiós zavar, dominál a hyperfibrinolysis (különösen az an-hepaticus szakban).

4. Le Veen shunt (ascites venás vér)

Diffúz intravascularis coagulatio,

kevert mechanizmusú vérzékenység.

Terápia

1. Elsődleges az alapbetegség oki kezelése, illetve megelőzése (pl. tilos a HCV fertőzött, alkoholista haemophiliásnak nagy adagú paracetamolt adni!)

2. A haemostasis-zavar közvetlen befolyásolása.

A zsírmáj biokémiája

Blázovics Anna dr.

SOTE II. Belgyógyászati Klinika

Budapest

A máj zsíros elfajulása elsődlegesen a táplálkozás hatására alakul ki. Mind a fehérjékben csökkent értékű diéta, mind a zsírban bővelkedő okozhat steatosist. A steatosis egyéb oka a diabetes mellitus, Reye-syndroma, corticosteroidok hatása, mérgek, mint például a széntetrachlorid vagy a sárgafoszfor, gyógyszermérgezések, különösen a tetracyclinek hatása. Zsírmáj azonban terhességben is megfigyelhető. Ismert, hogy a hosszantartó parenterális táplálás is zsírmáj kialakulásához vezet. Az alkoholistákban kialakuló zsírmáj azonban nem magyarázható csupán az alultápláltsággal.

A zsírmáj kialakulását több, akár egyidejű biokémiai változás idézheti elő: a perifériás zsírraktárakból fokozódó zsír felszabadulás, fokozott zsírsav synthesis, csökkenő zsírsav felhasználás és zsírsav oxydatio a májban, a zsírsavak fokozott észterifikációja (triglycerid synthesis) és a csökkent mértékű elválasztás, ill. felszabadulás a májból.

Alimentaris eredetű kísérletes hyperlipidaemiában a májban szignifikánsan csökken az arachidonsav és dokozahexaénsav arány, növekszik a táplálékból felvett olajsav és linolensav, valamint a cholesterin. Felerősödnek a szabad gyökös folyamatok. Az epe zsírsavösszetételében szignifikánsan nő a többszörösen telítetlen zsírsavak és a lipidperoxydatiós degradátumok mennyisége. Szignifikánsan csökken a máj össz-scavenger kapacitása.

Az alkoholos zsírmáj kialakulása

Az alkohol direkt eliminációja 2-10%-ban a tüdőkön és a veséken keresztül történik. Közel 90%-a a májban, ill. kisebb mértékben a gyomorban oxydálódik. Súlyos alkoholos mérgezésben, vagy idült alkoholizmusban ismert egy nem specifikus metabolikus út is, a zsírsavak direkt észterezése.

Az ethanol a májban három fő metabolikus úton át alakul acetaldehyddé. A cytosolban az alkohol dehydrogenase, a microsómában az indukálható microsomalis ethanol oxydáló enzim (MEOS) és a peroxysómákban a catalase vesz részt az átalakításban.

Az alkohol önmagában energiaforrásnak számít. 29,7 kJ/g energiát képvisel. Molekulaszerkezete következtében (lipidekben és vízben egyaránt jól oldódik) könnyen felszívódik a gastrointestinalis tractusból. Gyakorlatilag kiszorítja a természetes táplálkozásból származó energiát, malnutritiót idéz elő.

Az alkoholfogyasztás velejárója a folat, thiamin és más vitaminok hiánya. A másodlagos malabsorptio a gastrointestinalis komplikációk következménye. Ilyen komplikáció a pancreas insufficiencia, a sérült táplálék hasznosítási hepaticus metabolizmus, és maga az alkohol direkt tápanyag károsító hatása.

Az alkohol metabolizmus legfontosabb útja a szervezetben az alkohol-dehydrogenase-hoz (ADH) kötött bioconversio. Az alkohol aldehiddé történő bioconversióját az ADH enzim katalizálja. A májban működő humán ADH enzim dimer zink-metalloenzim. Jelenleg öt isoenzim osztálya ismert. Az ADH olyan összetett enzim, mely 7 gén locus terméke. A polymorphismus az ADH2 és ADH3 locusokhoz kötött, amelyek a b és a g alegységeket kódolják.

Az ADH I osztály a, b és g alegységei nem azonos gyakorisággal fordulnak elő a populációban. Az ADH a-alegység a foetalis májban található a legnagyobb arányban. A b alegységek közül a b-1 a kaukázusi populációra, a b-2 a keleti népekre, míg a b-3 néhány afrikai törzsre jellemző isoenzim.

A g-1 és g-2 alegység előfordulás gyakori. Az európai populációban a b-2 megjelenése az atipikus. Mind a b-1, mind a b-2 alegységet az ADH2 locus kontrollálja. Az ADH atípusos formáinak előfordulása 5-20% az európai populációban.

Az alegységek az osztályokon belül képesek hybridisálni, de az osztályok között ez már nem lehetséges. A II. és IV. osztályoknak az I-es osztálytól eltérően relative magas a KM értékük (34 mM), és érzékenyek a 4-methylpyrazol hatására.

A III. osztályba tartozó k-ADH nem vesz részt az alkohol oxydatiójában, mert nagyon kicsi a substrat iránti affinitása.

Korábban egy úgynevezett s- vagy m-ADH-t is azonosítottak, amely az ADH IV. osztályhoz tartozott.

A gyomor ADH g-g, s-s, k-k isoenzimeket tartalmaz. Ez az enzim aktivitás természetesen kiesik gastrectomia alkalmával. Aktivitását az aspirin és a H₂-blockolók gátolják. Jellemzően a nők gyomor ADH aktivitása kisebb, mint a férfiaké. Az etnikai variabilitás jellemző. A japánok 80%-a enzimdefectusos.

Mértéktelen alkohol fogyasztásban, amikor extra magas a gyomor alkohol koncentrációja, annak ellenére, hogy az ADH enzim KM értéke nagy, ez az enzim aktívvá válik.

Ez, az úgynevezett „first pass” metabolizmus protektív barriert biztosít, csökkenti az alkohol biológiai hasznosítását és egyben csökkenti az alkohol systemás hatását is.

Az alkohol ADH mediált oxydatiójában a hidrogén az alkohollal a NAD cofaktorra kerül, ezáltal a cofactor redukálódik NADH-dá és acetaldehyd keletkezik.

A NADH megváltoztatja a cytosol redox potenciálját, ami a lactat/pyruvat arányának változásával mérhető. Az eltérő redox állapot következtében a metabolizmusban eltérések jönnek létre. Egyik következmény a hyperlactacidaemia, ami a megemelkedett NADH szint miatt alakul ki. A hyperlactacidaemia összefügg az acidosisal és ezáltal csökkenti a vesék kapacitását, csökkenti a húgysav ürítést, ami secundaer hyperuricaemiához vezet.

Az alkohol indukált ketosis és a fokozódó purin anyagcsere zavar gyorsíthatja a hyperlipidaemia kialakulását.

A másik zavaró körülmény, hogy a purin degradáció fokozódása miatt a xanthin oxydase enzim oxygen szabad gyököket termel. A húgysav termelése eredményesen csökkenthető allopurinollal, ami a hypoxanthin szerkezeti analógja és a xanthin oxydase működését gátolja, ezáltal csökkenti a lipid-peroxydatio veszélyét. A nagymértékű alkohol fogyasztás azonban meggyorsítja a köszvényes roham kialakulását

Az extramitochondriális NADH oxydatióját a glycerophosphat inga biztosítja. A NADH a cytosolban dihydroxyaceton-phosphattal reagál és glyceró-3-phosphat keletkezik. A növekvő NADH/NAD arány növeli az a-glyceró-phosphat koncentrációját, ezáltal kedvez a triglyceridek akumulációjának a májban. A túl sok NADH serkenti a zsírsav synthesist is.

A citrat cyclus alkohol fogyasztásakor parciálisan gátlódik a jelentős NADH képződés következtében. A citrat kör működéséhez oxydált NAD cofaktort igényel. A mitochondriumok a H-equivalenst nem a zsírsavak oxydatiójából, hanem közvetlenül az ethanolból nyerik, így a zsír fokozatosan felhalmozódik a májszövetben. A különböző származási helyű zsírsavak triglyceridek formájában accumulálódnak a májban és különböző eltéréseket okoznak a lipid anyagcserében:

növelik a máj lipogenesisét

csökkentik a máj lipoprotein release-t

növelik a perifériás zsír mobilizációját

fokozódik a cirkuláló lipidek felvétele a májba

és csökken a zsírsav oxydatio.

Súlyos toxikus alkoholos károsodást okoz a microsomalis alkohol bontás, mert az acetaldehyden kívül toxikus szabad gyökök képződése figyelhető meg. A lipidperoxydatio fokozódik, ha az alkohol mellett jelentős a gyógyszerfogyasztás, ill. párhuzamosan xenobiotikum conversio zajlik. A xenobiotikumok direkt károsító hatása alkohol jelenlétében fokozódik és így maga a máj microsoma gyorsan degradálódik. Ilyen toxikus metabolitok származhatnak ipari oldószerekből, permetezőszerekből, anaestheticumokból, narcoticumokból, kémiai carcinogenekből. A májban raktározódó A-vitamin, ill. közvetlen praecursora a beta karotin is károsodik.

Kismértékű alkohol fogyasztás esetén a cytosolban működő alkohol dehydrogenase aktivitás az európai populáció esetében kielégítő, így a MEOS rendszer méregtelenítő funkciója és az alkohol bontása a cytosolban párhuzamosan és függetlenül működik. Alkohol abususban az alkohol többlet a MEOS-t (CYP2E1) aktiválja, ennek hatására a párhuzamosan fogyasztott gyógyszerek a gyomor alkohol dehydrogenase aktivitását jelentősen befolyásolják. A microsomák által termelt acetaldehyd a májban felhalmozódik. és ugyanakkor az alkohol a gyomor alkohol dehydrogenase aktivitását gátolja. A MEOS rendszer NADPH cofaktorról működik és O₂-re van szüksége.

A microsomalis ethanol oxydáló rendszer hasonlóan a microsoma többi monooxygenase enziméhez cytochrom P450 substratot NADPH cofaktort és oxygent igényel működéséhez. Kismértékű alkohol fogyasztás nem indukálja a CYP2E1 enzimet, azonban nagymértékű italozás vagy alkoholizmus hatására az isoenzim fokozottan szintetizálódik, 4-10 szeresére növekedik meg a koncentrációja. A de novo enzim synthesisen kívül, post-transzlációs átalakítás következtében is aktívvá válhat az enzim, amely gyakorlatilag protein stabilizációt jelent. Alkoholizmusban mind a hepaticus 2E1 protein, mind a mRNS szintet magasnak találták. Ez az enzim nemcsak az ethanol, hanem más alifás alkoholféleségeket és számos hepatotoxicus vegyületet is képes átalakítani. Megfigyelték, hogy ez az isoenzim katalizálja az 1-butanol, 1-pentanol, anilin, acetaminophen, CCl₄, aceton és sok más vegyület oxydatióját. A MEOS KM-a relatív nagy: 8-10 mmol/l ethanol. A növekvő alkoholfogyasztás és a párhuzamos gyógyszerfogyasztás persistáló microsomalis indukciót okoz. Az alkoholból hydroxyl és etoxil gyökök keletkeznek. A xenobiotikum transzformáció fokozza a microsoma szabad gyök termelését és ezáltal károsítja magát a microsomalis enzimrendszert is.

Az alkohol a szervezetben nem oxydatív átalakításokban zsírsavakkal zsírsav aethyl-észtereket képez. Kimutatták, hogy alkoholos intoxikációban a zsírsav aethyl-észter koncentráció szignifikánsan magasabb volt a pancreasban, májban, szívben és a zsírszövetben, mint alkoholt nem fogyasztó kontroll egyénekben.

A catalase képes in vitro az alkoholt oxydálni hidrogén peroxid jelenlétében. Azonban a catalase in vivo szerepe mégsem az alkohol bontása. Ez abból is kitűnik, hogy acatalasaemiában a betegek tünetmentesek. A reakciót egy catalase inhibitor, az aminotriazol gátolja.

A catalase által termelt hidrogén peroxid azonban hozzájárulhat a zsírsavak b-oxydatiójához a peroxysomákban. Bár a peroxysomákban a rövid szénláncú zsírsavak oxydatiója nem lehetséges, mégis ADH hiányban az oktanoát oxydatiója megfigyelhető volt.

Meg kell azonban említeni, hogy a zsírsavak és a zsírsavak b-oxydatiója gátolt az ADH által katalizált alkohol metabolizmus során keletkező NADH koncentrációjának növekedése miatt.

Az alkohol hatására keletkező redukáló ekvivalensek sem kedveznek a hidrogén peroxid képződésnek.

A catalase közvetlenül nem kapcsolódik a microsomalis ethanol oxydáló rendszerhez (MEOS-hoz), bár az előbb említett módon képes közreműködni a zsírsavak oxydatiójában. Hosszantartó alkoholizálás esetében a cytochrom (P450AI) hozzájárul a zsírsavak microsomalis w-hydroxylációjához. Az w-oxydatió termékek növelik a máj citosolban a zsírsav-kötő protein (L-FABPc9) tartalmát és fokozzák a peroxysomalis b-oxydatiót. Ily módon az w-oxydatio kompenzálhatja az alkohol okozta mitochondrialis károsodásban a zsírsav oxydatió deficitet.

Acetaldehyd, az ethanol első oxydatió derivátuma. Az erősen mérgező metabolit gyorsan tovább bomlik a mitochondrialis aldehyd dehydrogenase (ALDH) hatására. A gyors átalakulást az alacsony KM érték teszi lehetővé. Az enzim aktivitása szignifikánsan csökken chronicus alkoholistákban. Az acetaldehyd toxicitás abban nyilvánul meg, hogy az acetaldehyd proteinekkel képzett vegyülete inaktív enzimeket eredményez, autoantitestek

képződnek, valamint gátlódik a DNS repair mechanizmus. Az acetaldehyd felgyorsítja a GSH kiürülést, a szabad gyök mediált toxicitást és a lipidperoxydatiót.

Az alkoholisták kezelésében alkalmazott disulfiram (az agyban, májban és a vérben) gátolja az acetaldehyd bomlását, így fokozza az alkohol toxikus hatását. Ezért a készítményt csak 5-7 napig lehet alkalmazni elvonókúra alatt. A disulfiram parciálisan redukált formája a diaethyl-dithiocarbamat gátolja a Cu-Zn-SOD aktivitást a plasmában (erythrocytában nem). Gátolja az acetaldehyd retentio miatt a dopamin oxydase aktivitást, aminek következtében a szöveti noradrenalin szint alacsony marad. Számos gyógyszer képes a disulfiramhoz hasonló hatást kifejteni, melynek következménye a kellemetlen közérzet, hányás, fejfájás, szédülés.

Az acetaldehyd xanthin oxydase vagy aldehyd oxydase által katalizált in vitro metabolismusa szabad gyökök keletkezéséhez vezet. In vivo körülmények között azonban ez a reakció feltehetően gátolt, ugyanis mindkét enzim működéséhez szignifikánsan nagyobb substrat koncentráció szükséges, mint az, az in vivo körülmények között rendelkezésre áll.

A GSH depletio következtében az acetaldehyd hozzájárul a lipidperoxydatio indukciójához. Mivel az alkoholisták vitamin készlete kimerül, így a GSH regenerációját biztosító E-vitaminszint, valamint az E-vitamin redukcijához szükséges co-antioxydans, a C-vitamin koncentrációja is csökken. A súlyos alkoholisták étrendjéből hiányoznak a zöldségfélék és gyümölcsök is, így hiányt szenvednek a máj természetes antioxydans védelmében szerepet játszó flavonoid- és flavonolignán származékokban, bár ezek az antioxydansok a vörösborokban jelentős koncentrációban vannak jelen. A természetes antioxydans molekulák hiánya elsődlegesen a dién conjugatumok kialakulásához, oxydált lipidek létrejöttéhez, tiobarbitursav reaktív anyagok megjelenéséhez és a membran struktúrák károsodásához vezet. A májfunkció romlásával együtt jár az enzimatis antioxydans védelem és a degradatumokat eltakarító és a funkciókat helyreállító, javító mechanizmusok károsodása is.

Metabolikus eltérések figyelhetők meg az albumin secretióban és a glycoprotein synthesisben. Ezek a változások a hepatocytákban, hypoproteinaemiát eredményeznek.

A sejtmembranok károsodása (különösen a májban) és a collagen synthesis aktivációja vezet a fibrosis kialakulásához. A NADH koncentrációjának növekedése és az ATP szintjének csökkenése, vagyis a mitochondrialis oxydativ út károsodása vezet a sejt energia változásához.

Chronicus alkoholizmusban felgyorsul a hepatocyták vas felvétele. A vas központi szerepet játszik a lipidperoxydatio iniciálásában és propagációjában. Így jelentős szerepe van a következményes szöveti necrosis kialakulásában és a collagen képződésben. A lipidperoxydatiót gátló glutathion gyorsan kiürül a májból. Ennek oka, hogy a glutathiont alkotó cystein synthesiséhez nem áll rendelkezésre elegendő methionin, mivel a cirrhoticus májban a methionin aktivált formája az S-adenosyl-methionin koncentrációja jelentősen lecsökken, így a GSH utánpótlás lelassul. S-adenosyl-methionin (fő methyláló ágens) hiányában azonban számos más létfontosságú metabolikus út aktivitása is lecsökken. Az S-adenosyl-methionin részt vesz a nucleinsavak, polyaminok és fehérjék synthesisében, a membranok fluiditásának és szerkezetének kialakításában és megőrzésében, valamint a phosphatidil-ethanolamin és phosphatidil-cholin methylálásában is. Hiányával magyarázható az alkoholos májbetegségben tapasztalható membrankárosodás. Alkoholistákban csökken a phosphatidil-ethanolamin-methyltransferase aktivitás, mely befolyásolja a máj phospholipid synthesisét.

A hepaticus phospholipid depletio és a kapcsolt membran abnormalitások súlyosbítják a máj károsodását. A phospholipidekben gazdag étrend és az esszenciális zsírsavak fogyasztása biológiailag hasznos alkoholos cirrhosisban. A polienil-phosphatidylcholin szupplementáció növeli a phosphatidil-ethanolamin-methyltransferase és a mitochondrialis cytochrom oxydase aktivitását, valamint stimulálja a collagenase aktivitást, aminek következtében az acetaldehyd stimulált collagen akkumuláció visszaszorul.

Alkohol absztinenciában és megfelelő gyógyszeres kezelés mellett (antioxydans, vitamin) a zsírmáj regenerálódhat, azonban ennek elmulasztása cirrhosishoz és gyakran májrákhoz vezet.

A silymarin hatása alkoholos májkárosodásban

Hagymási Krisztina dr.

SOTE II. Belgyógyászati Klinika

Budapest

A Magyar Statisztikai Évkönyv 1997-es adatai szerint a májbetegségek okozta halálozások száma: 67,06/100.000 lakos (az alkoholos májbetegségé: 55,26/100.000 lakos), ezzel a negyedik helyen szerepelnek a keringési rendszer megbetegedései (702,21/100.000), a daganatok (333,21/100.000) és a külső okok halálozása után. Magyarországon 1960 és 1993 között majdnem tízszeresére emelkedett a cirrhosis, háromszorosára a tüdő, hörgők rosszindulatú daganata és kétszeresére a szív- és érrendszeri betegségben elhunytak száma, ugyanakkor alig változott a chronicus légúti betegségek miatti halálozások száma.

Az idült májkárosodások hátterében legtöbbször toxikus ártalom (alkohol, gyógyszer, vegyszer) vagy chronicus vírusinfekció (hepatitis B, C, D) áll. Az esetek kisebb részében a májkárosodás autoimmun eredetű (primaer biliaris cirrhosis, primaer sclerosáló cholangitis, lupoid hepatitis) vagy anyagcsere/tárolási betegség (steatosis, haemochromatosis, Wilson-kór, glycogentárolási betegségek) következménye.

A kimutatható kórokok következtében kialakult májkárosodás oki terápiája elsődlegesen az etiológiai faktor megszüntetéséből áll, így vírusellenes terápiából, illetve az alkoholfogyasztás mérsékléséből, vagy a kóros tényezőként felfogható gyógyszeradás felfüggesztéséből. Nagyon sok esetben azonban ez a kezelési mód elégtelen, ezért olyan terápiás alkalmazásokra is sor kerülhet, amelyek a folyamat pathogenesisét, előrehaladását gátolják. Az idült májkárosodások kórfolyamatában jelentős szerepe van a lokális oxydatív stressznek, azaz a kóros mértékben felszaporodott szabadgyököknek, amelyeknek pathológiás szerepe a legtöbb forma esetén igazolódott. A lokális stress mértékét a gyökfogók, antioxydások csökkentik. Egyik ilyen hatású természetes antioxydás a flavonolignán típusú silymarin készítmény.

A silymarin a *Silybum marianum* (Máriatövis) termésének kivonata, 4 isomerje: a silibinin, silichristin, silidianin és az isosilibinin. Ezen flavonolignán isomerek hepatoprotektívnek bizonyultak számos *in vitro* illetve *in vivo* vizsgálatban, modellben: gyilkosgalóca, CCl₄, galactosamin, ólom, kadmium, tallium, pesticidok, ethionin, ethanol, deoxycholsav, *Escherichia coli* endotoxin, *Plasmodium berghei* fertőzés, gyógyszerek: paracetamol, halothan, röntgen-sugárzás, hyperlipidaemia.

Vizsgálatainkban egy ilyen gyógyszerteri forgalomba levő silymarin-tartalmú készítmény (210-420 mg/die) hatását vizsgáltuk nyílt, előre tervezett, több centrumban végzett

tanulmányban az alapgyógyszerelések megváltoztatása nélkül. A betegek a klinikai vizsgálathoz előzetesen hozzájárultak, s a tanulmányt a kutatásetikai bizottságok ellenőrizték.

A vizsgálatba összesen 52 beteget vontunk be, akiknek az anamnesise, laboratóriumi paraméterei alkoholos májbetegséget igazoltak, de még vascularis vagy parenchymás májbetegségük nem volt. Szövettani vizsgálat elvégzését nem tartottuk szükségesnek. A tanulmány során 4 hónapon át, havonta rendszeresen ellenőriztük a betegeket, figyelembe vettük a klinikai tüneteket, laboratóriumi adatokat (serum bilirubin, AST, ALT, GGT). A tanulmány végén az adatokat statisztikai módszerrel (kétmintás párosított t-próbával) dolgoztuk fel.

A klinikai vizsgálat végén az általános tünetek a betegek háromnegyed részében javultak, egynegyed részében változatlanok maradtak. Mind a négy vizsgált laboratóriumi paraméter értéke már 4 hét után szignifikánsan ($p < 0,05$) csökkent, majd a kezelés során tovább normalizálódtak. Mellékhatás, mely miatt a kezelést abba kellett hagyni nem jelentkezett, csupán a betegek kb. 5%-ánál találtunk mérsékelt hasi puffadással járó panaszokat.

A nyílt klinikai vizsgálat eredménye alapján a silymarin kezelés ajánlatos alkohol okozta toxikus májkárosodásban, amelyet más irodalmi adatok is megerősítenek (Fintelmann és mtsai, Fehér és mtsai, Salmi és mtsai).

A silymarin-készítmények hepatoprotectiv hatásának hátterében számos cellularis, subcellularis hatás, metabolikus folyamat feltételezhető: 1. sejtmembran-stabilizálás (phospholipid anyagcsere befolyásolása), 2. antioxydans hatás (szabadgyökök befogása, lipidperoxydatio gátlása), 3. sejt(fehérje)-regeneráció (RNS-polymerase I serkentése, transcriptio, rRNS-képzés a sejtmagban).

A májtranszplantatio indikációi és a recipiens kivizsgálás menete

Langer Róbert dr.

SOTE Transzplantációs és Sebészeti Klinika

Budapest

Történeti áttekintés

1955-ben Welch működő heterotop helyzetű májtranszplantatúról számol be kutyákon. 1956-ban Cannon leírja az orthotop helyzetű májtranszplantatio technikáját kutyán, ezt Moore 1959-ben sikeresen meg is valósítja. Mintegy 200 sikeres kutyamáj-transzplantációt követően 1963-ban T.E. Starzl elvégzi az első humán májátültetést Denverben, azonban az első túlélőre 1967-ig várni kell. 1968-ban Londonban is elindul a májprogram, majd másutt is elkezdődnek az első műtétek.

A hőskor indikációi, majd a fokozatosan változó spektrum

Kezdetben a menthetetlen betegeket tekintették legfőbb indikációnak, így gyakorlatilag csak tumoros betegek kerültek transzplantációra, illetve végstádiumú cirrhosisban szenvedők. A malignomák mellett szólt az, hogy viszonylag jó általános állapotban nagyobb sikerre számíthattak sebészi szempontból. Hamarosan kiderült azonban, hogy a tumorok nagy százalékban recidiválnak, így nem ez a legszerencsésebb választás.

Már a kezdetekben történtek fejlődési rendellenességek, illetve a cirrhosis különböző formái miatt transzplantációk. Ahogy azonban fejlődött a technika, úgy nőtt az indikációs kör és került előtérbe az electiv időpont.

Ma a főbb csoportok a következők: változatlanul, de igen szigorú kritériumok mellett történnek a tumor miatti átültetések, a cirrhosis végstádiumában széles körben végezzük a műtétet, congenitalis anomaliák miatt egyre több gyermek- sőt csecsemőkori májátültetés történik, egy sor anyagcserebetegségben szintén ez az egyedüli curativ eszköz a kezünkben, végül acut májelégtelenség esetén megfelelő stádiumban szintén igen jó eredmények érhetők el.

Tumorok

Több, mint 30 év tapasztalatai alapján kiderült, hogy csak bizonyos szövettani típusok esetén várható tartós túlélés: hepatocellularis carcinoma (leginkább a fibrolamellaris típus),

hepatoblastoma, malignus epitheloid haemangioendothelioma. Katasztrófálisan rossz a sarcomák, a cholangiocellularis carcinoma és minden metastasis esetén a túlélés (kivéve a neuroendocrin tumorok primaer és secundaer formáit). A tumor stádiuma sem mellékes, ugyanis a T1-T2 stádiumban szignifikánsan jobb a túlélés.

Cirrhosis hepatis

90% feletti 1 éves túlélés várható primaer biliaris cirrhosisban a nyugati fejlett centrumokban. Egyéb biliaris eredetű cirrhosisok, mint primaer sclerotizáló cholangitis, valamint a secundaer biliaris cirrhosisok szintén kiváló indikációk. A posthepatitises májsugorodások nagy csoportja sajnos már nem mindig kecsegtet ilyen jó eredményekkel. Ma hepatitis B vírus esetén csak néhány centrumban végeznek átültetéseket, ahol antivirális szerek élethossziglan való adása biztosított. A vírus visszatérése rapidan rontja a grafftunkciót, melyet csak ilyen gyógyszerek védelmében lehet féken tartani. A hepatitis C vírus esetén már nem ilyen rossz a helyzet, bár gyakorlatilag 100%-os a vírus visszatérése, de a 10 éves túlélésben még nincs különbség. Rendelkezésre áll továbbá a ribavirin és interferon, melyek az acut shubok esetén fegyvertárunkhoz tartoznak. Érdekes kérdés az alkohol okozta cirrhosisok esete. Egyre növekvő számban történnek világszerte átültetések ezzel az indikációval is, amennyiben tartós absztinencia áll fenn. Megfelelő psychosocialis háttér és fél év absztinenciát követően biztató eredmények érhetők el.

Veleszületett rendellenességek

Nagy kihívás a májsebész számára az extrahepaticus biliaris atresiák csoportja. A Kasai-műtét (a májkapura varrt izolált vékonybélkacs) csak az esetek kisebb felében hoz tartós sikert, így a csecsemő egyetlen esélye a sikeres májtransplantatio. Ilyen méretű máj azonban gyakorlatilag nem áll donorszervként rendelkezésre. Így kisebb máj bal lebenye, illetve a szülő mint élő donor jön számításba. Ezek a műtétek azonban egészen speciális centrumokban végezhetők csak és technikailag igen igényesek. További betegségek, melyek ebbe a csoportba tartoznak a familiaris cholestasisok, a mucoviscidosis májmanifestációi, májfibrosis, Byler-kór, valamint a felnőttkorban jelentkező Caroli-syndroma (intrahepaticus epeúctasia és -kövesség).

Anyagcserebetegségek

Számos olyan anyagcserebetegség van, melyek hepaticus vagy extrahepaticus manifestációjúak és a májbetegség végstádiuma májtransplantatiót tesz szükségessé. Ezek általában ritka enzimdeficientiák, de egy sikeres májtransplantatio meggyógyítja a beteget, hiszen az új máj már termeli azokat a faktorokat vagy enzimeket, melyek a cirrhosishoz vezettek. Csak felsorolásszerűen néhány gyakoribb indikáció ebből a csoportból: M. Wilson, alpha-1-antitrypsin hiány, oxalosis, cystinosis, haemochromatosis, tyrosinaemia, porphyria, protein C vagy S hiány miatti Budd-Chiari syndroma, stb.

Acut májelégtelenség

A fulminans hepatitisek kezelésében egyre inkább teret nyert a májátültetés. Bár eredményei rosszabbak, mint egy jól megválasztott electiv esetben, azonban a betegek egyetlen esélye egy adott stádiumban. Technikailag természetesen könnyebb, mint a cirrhoticus beteg műtete, de a necrosis, a coma, az esetleges veseelégtelenség mind súlyosbító körülmények a prognózis szempontjából. A vírusok okozta fulminans májelégtelenség a leggyakoribb ebben a

csoporthoz, de sokszor cryptogen eredet mellett kell a műtétet elvégezni. Gombamérgezésben és különböző toxicus ágensek okozta májelégtelenségben, valamint a májsérülések esetében jön szóba ez a terápiás megoldás a megfelelő kritériumok teljesülésekor. (Erre az ún. londoni kritériumok a mérvadóak: életkor, prothrombinidő és bilirubin, esetleg különböző faktorok szintje.)

Chronicus betegség acut exacerbatiója nem azonos a „high urgency” kritériumokkal, tehát nem előzheti meg a listán lévő chronicus betegeket!!

Kontraindikációk

Megfelelő kritériumok és alapbetegség esetén is vannak a műtétet kizáró tényezők.

Abszolút kontraindikációk:

sepsis

extrahepaticus malignomák

aktív alkohol- vagy drogfüggőség

HIV-pozitivitás

psychosis

előrehaladott cardiopulmonalis betegség

Relatív kontraindikációk:

65 év feletti kor

előzetes epeúti műtétek

v. portae thrombosisa

cachexia

psycho-szociális instabilitás

HBsAg +

A szervhiány lehetséges jövőbeli megoldásai

Az indikációs kör szélesedésével és a műtéti technika, az immunsuppressio, a konzerválás jelentős fejlődése révén egyre több műtét végzésére van lehetőség. Korlátokat ennek csak a szervhiány szab. Lehetséges megoldásként ma már van néhány eszköz a fegyvertárunkban, további elképzelések megvalósítása pedig intenzív kutatás tárgya.

A kisméretű recipiens számára ma már bevált technika a „reduced size liver”, amikor a máj egy része kerül csak beültetésre. Ennek továbbfejlesztett változata, melyet ma még csak kevés

helyen végeznek, hogy a máj mindkét felét beültetik, vagyis egy donorból két recipiens kap májat („split liver”). Az élő donorból származó májlebeny vagy -szegment az agyhalált nem elismerő országokban és a gyermektranszplantációkban ma egyre szélesebb körben alkalmazott technika. Érdekes megoldás az ún. „auxiliary orthotopic liver transplantation”, amikor acut májelégtelenségben a beteg máj bal lebenyét egy segment transzplantatummal pótolják, ez a máj veszi át a funkciókat az eredeti gyógyulásáig, majd ezt követően az immunsuppressziót leállítják. Néhány ilyen műtét történt csak ezidáig. Robbanásszerű változást hozhatna a xenotranszplantatio, génmanipulált sertés- vagy páviánszervek átültetése, mely azonban számos etikai és orvosi problémát vet fel.

A májvárólistára helyezés

Klinikánkon májambulancia működik, ide lehet bejelenteni a potenciális recipienseket. A beteget megvizsgálva, dokumentációját áttekintve születik döntés a listára helyezés szükségességéről. Ehhez gyakran egyéb vizsgálatok elvégzését is kérjük. A legfontosabb, hogy a gondozásba vétel megtörténik. Ettől az időponttól kezdve a beteget nyomon követjük és besoroljuk a sürgősség alapján.

Két fázisra oszlik a kivizsgálás. Az első fázisban a betegek kapnak egy protokollt, melyet kitöltve visszahoznak, ekkor születik döntés a második fázis szükségességéről. A protokoll érinti a hepaticus, sebészi, belgyógyászati és transzfuziológiai anamnesist, széles körű laborvizsgálatokat, echocardiographiai vizsgálattal kiegészített cardiologiai konzíliumot. Psychiatriai, szükség esetén alkohologiai konzíliumra is szükség van mindjárt a kivizsgálás elején. Tenyésztések, vírusvizsgálatok széles körét, továbbá komplett gastroenterologiai kivizsgálást kérünk.

A második fázisban kerül sorra a sebészi és anaesthesiologiai konzílium, speciális vizsgálatok pl. tumoros betegeknél, valamint a részletes szerológiai vizsgálat a vérpool biztosítása céljából. Ekkor ismerkednek meg a betegek a klinikával, beszélgetnek a transzplantációs koordinátorral és betegtársakkal.

A listára helyezés pillanatától az elérhetőséget biztosítani kell, hogy optimális lehessen a műtéti időpont.

Májtranszplantációs aktivitás, eredmények Magyarországon

Görög Dénes dr.

SOTE Transzplantációs és Sebészeti Klinika

Budapest

A májtranszplantatio klinikai jelentősége

A végstádiumú májbetegségek túlnyomó többsége jelenleg csak májátültetéssel kezelhető. Vese után a máj transzplantációja a második leggyakrabban végzett szervátültetés a világon, melynek száma meghaladja az évi hatezretet.

Története

Az első májátültetést Thomas Starzl végezte 1967-ben (Denver, USA). A kezdeti eredmények a hosszú, vérigényes műtét és az immunsuppressiv kezelés következtében gyakori septicus szövődmények miatt nem voltak biztatóak. Miközben a veseátültetések száma az 1970-es években fokozatosan növekedett, májtranszplantációval kevés központ foglalkozott. A hatásosabb antibiotikus kezelés, de elsősorban a cyclosporin bevezetése az immunsuppressió terépiába, jelentősen javította az eredményeket és 1980 után ugrásszerűen növekedett a műtétek száma. Magyarországon az első májátültetést Szécsény Andor végezte 1983-ban, de a májtranszplantációs program, mint rendszeres sebészi beavatkozás, csak 1995-ben indult a Transzplantációs és Sebészeti Klinikán. Az első sikeres, azaz hosszabb túlélést eredményező májátültetést 1995. január 4-én végeztük.

Transzplantációs aktivitás

Ezt az évenként végzett és 1 millió lakosra jutó szervátültetések számával jellemzik. A májat illetően 1997-ben Európában a következő adatokat jegyezték fel: Spanyolország - 20, Ausztria - 16, Portugália, Belgium - 14, Nagy-Britannia - 11, Franciaország - 10, Finnország - 5, Norvégia - 4, Görögország - 1,8. Magyarországon abban az évben 1,7 volt az aktivitás, azaz 18 májátültetést végeztünk.

Az első sikeres műtét után a magyarországi májátültetések száma a következőképpen alakult: 1995 - 10, 1996 - 16, 1997 - 18, 1998 - 19.

Donorok

Leggyakrabban agyhalottból (cadaver donorból) származó májat ültetnek át. Transzplantálható jobb és bal lebenyre szétválasztott máj is (két recipiensnek), valamint méretében csökkentett máj (bal lebeny II-III. segmentuma). Ez utóbbi származhat élő donorból is (szülő adja gyermekének). Donoralkalmassági kritériumok: 70 évnél fiatalabb, malignus tumor és vírus fertőzések (HIV, hepatitis B, C) kizárhatók, nem septicus, tartós hypotensio (<60 Hgmm >20 perc) nem volt. A máj alkalmasságának elbírálása labor vizsgálatok és a sebészi exploratio alapján történik.

Recipiensek

A májtranszplantatio indikációjával külön előadás foglalkozik. A recipiensek kiválasztásánál a műtéti kontraindikáció(ka)t is figyelembe kell venni. Abszolút ellenjavallat a septicus állapot, az aktív alkoholizálás, aktív hepatitis B vírus jelenléte, ha anti-B-gamma globulin nem áll rendelkezésre, tumor esetén az extrahepaticus terjedés, valamint heveny májelégtelenségben az irreversibilis agykárosodás. Relatív kontraindikációt képezhet a szív- és tüdőbetegség, és a vena portae thrombosis. A műtét további feltétele a donorral azonos vagy kompatibilis vércsoport és a donor-recipiens testméret különbség (testsúly, mellkas körfogat) nem haladhatja meg a +/- 20%-ot.

Donor műtét

A szervkivételt (donor hepatectomiát) műtői körülmények között kell elvégezni. A májat hideg konzerváló oldattal perfundálják, lehűtik és steril műanyag zsákban jég között tárolják beültetésig. A donor aorta lefogásától (=a perfusio megindításától) a májnak a recipiens keringésébe való bekapcsolásáig eltelt idő az ún. hideg ischaemia. Ez perfusios oldattól függően maximum 16-20 óra lehet. Közvetlenül átültetés előtt a májat ún. háttér preparálással (back table) előkészítik és újra perfundálják.

Recipiens műtét

A beteg máj eltávolításával kezdődik, majd ennek helyére ültetik be a donor májat az esetek több mint 99%-ában (orthotopicus transzplantatio). A heterotopicus (nem a máj helyére történő) átültetés igen ritkán végzett műtét. Ennek egyik formája az auxilliary transzplantatio, melynek során a recipiens májat nem távolítják el (pl. heveny májelégtelenség egyes eseteiben, amikor remény van a máj regenerációjára) és a donor máj egy részletét a lép helyére transzplantálják. A májbetegség gyógyulása után az immunosuppressio elhagyásával a donor máj működése megszűnik.

A műtét második szakasza az anhepaticus fázis, amikor „nincs mája a betegnek”. Ez az éranastomosisok elkészültéig, azaz a donor máj keringésbe való bekapcsolásáig tart. Időtartama általában 1-1,5 óra. Ezt követi a reperfusios szakasz, mely az érfogók eltávolításával kezdődik. Reperfusio során az ischaemiás májat különböző mértékű károsodás éri, elsősorban a szabadgyök képződés és aktivitás miatt, mely alapvetően meghatározhatja a májfunkciót. Egyéb tényezők, melyek befolyásolják a transzplantált máj működését és annak minőségét, a következők: a donor kezelése során bekövetkezett károsodás, ischaemiás idő, a máj zsír tartalma (>60% zsírtartalom = átültetésre alkalmatlan), a recipiens keringése, az átültetett máj vérellátása.

Műtét során venás bypass alkalmazása válhat szükségessé, mely lehetővé teszi, hogy a vena cava inferior és a vena portae vére biopumpa segítségével visszaadható legyen a vena cava

superiorba. Ezzel a beteg keringését stabilizálni lehet. A transfúziós igény csökkentésére válogatott esetekben „cell saver”-t alkalmaznak, melynek segítségével a elvesztett saját vér nagy része visszaadható.

A postoperatív kórlefolyást meghatározó

tényezők/szövődmények

1. A recipiens állapota: minél súlyosabb állapotban kerül műtetre a beteg, annál több postoperatív szövődményre kell számítani. Emiatt a májtranszplantáció időzítése rendkívül nehéz és sok tapasztalatot igényel.

2. Intraoperatív transfúzió: mennyiségével egyenesen arányos a műtét utáni komplikációk előfordulása. (Itt érvényesül a sebész és az anaesthesiologus tapasztalata.)

3. Az átültetett máj működése:

a. nem működő máj (primary non-function = PNF): 24-48 órán belül új máj átültetése szükséges, különben többszervi elégtelenségben meghal a beteg.

b. gyengén induló májműködés (initially poor function = IPF): nagy a veszélye a többszervi elégtelenségnek és a sepsisnek, de a beteg túlélheti. A retranszplantáció megfontolandó.

c. arteria hepatica és/vagy vena portae thrombosis: máj necrosis, majd májelégtelenség a következménye. Korai műtéti korrekció (új anastomosis készítése) ritkán elegendő, leggyakrabban retranszplantációval kezelhető.

4. Acut rejectio: gyakori, előfordulása 50-60%-os. Súlyosságától függően kezelést igényel. Ritkán okoz olyan májelégtelenséget, mely újabb májátültetést tesz szükségessé.

5. Veseelégtelenség: a májbetegség miatt eleve károsodott vesék működése a műtéti ártalom és az immunosuppressív kezelés következtében olyan súlyos is lehet, hogy haemofiltratio vagy haemodialysis válhat szükségessé. Ez utóbbi esetben a műtéti halálozás szignifikánsan magasabb, mint megtartott veseműködés esetén.

6. Fertőzés: az immunosuppressio miatt gyakran életet veszélyeztető. Előfordulását az előbbi tényezők (1-5) határozzák meg és ezáltal közvetve sepsishez vezetnek, mely leggyakoribb közvetlen halálok májátültetés után. A recipiens műtét előtti infekciója a transzplantációt átmenetileg vagy véglegesen kizárja.

7. Epeút szűkület: lehet intra- és/vagy extrahepaticus, egyszeres vagy többszörös. Általában több hónappal a műtét után jelentkezik. Sebészi, radiológiai eszközökkel többnyire megoldható, egyébként retranszplantáció szükséges.

8. Chronicus rejectio: szintén késői szövődmény lehet és az átültetett máj működésének fokozatos beszűküléséhez vezet. Gyógyszeresen nehezen befolyásolható. Végstádiumban újabb máj átültetése szóba jöhet.

9. Alapbetegség visszatérése: leggyakoribb vírus okozta cirrhosis esetén.

Magyarországi eredmények

1995. január 1. és 1999. március 31 között 61 betegnél 67 májátültetést végeztünk, ami azt jelenti, hogy 6 betegnél második máj transplantációjára is szükség volt. A 61 recipiensből 29 férfi, 32 nő volt. Átlagos életkor: 35,9 év. A betegek korcsoportok szerinti megoszlása:

< 10 év 3

11-20 év 6

21-30 év 7

31-40 év 16

41-50 év 24

51-60 év 4

> 60 év 1

Vércsoport szerinti megoszlása (n=61):

„A” = 28

„0” = 19

„B” = 9

„AB” = 5

A 67 donor (39 férfi, 28 nő) átlag életkora 30,5 év volt. Földrajzi (donort adó kórházak szerinti) megoszlásuk a következő:

Budapest 15

Békéscsaba 3

Orosháza 1

Győr 7

Kaposvár 2

Pécs 1

Eger 6

Cegléd 1

Siófok 1

Tatabánya 6

Dunaújváros 1

Sopron 1

Székesfehérvár 5

Gyöngyös 1

Szekszárd 1

Kecskemét 5

Gyula 1

Szolnok 1

Szombathely 4

Hatvan 1

Vác 1

A donormáj eltávolítására két alkalommal külföldön került sor (Brüsszel, Besztercebánya).

A donorok vércsoport szerinti megoszlása: „A” = 30; „0” = 26; „B” = 8; „AB” = 3.

59 esetben a donor és recipiens vércsoportja azonos, 8 esetben kompatibilis volt.

A transplantatiót 52 alkalommal idült májbetegség, 9 betegnél pedig heveny májelégtelenség miatt végeztük. A recipiensek diagnózis szerinti megoszlása:

cirrhosis:

hepatitis C 18

Wilson-kór 1

alkoholos 9

Budd-Chiari-betegség 1

autoimmun 5

primaer biliaris cirrhosis 4

primaer májtumor 2

primaer sclerotisáló cholangitis 4

cryptogen 2

metastasis:

stroma tumor 1

secundaer biliaris 1

leiomyosarcoma 1

toxicus 1

carcinoid 1

congenitalis fibrosis 1

heveny májelégtelenség:

gombamérgezés 3

gyógyszermérgezés

(paracetamol) 1

acut Wilson kór 1

ismeretlen eredetű 4

Cirrhosis mellett 5 betegnek hepatocellularis carcinomája is volt. Ez egy esetben már műtét előtt ismertté vált, 2 betegnél csak a gyanúja merült fel, míg másik kettőnél az eltávolított máj szövettani feldolgozása igazolta ezt. A preoperative ismert tumor átmérője nagyobb, a többi kisebb volt, mint 5 cm.

A cirrhosisban szenvedő recipiensek többségét előrehaladott stádiumban transzplantáltuk: Child „A” stádium: 7, „B” stádium: 27, „C” stádium: 13.

Első transzplantatio előtt idült májbetegség esetén átlagosan 4,8 hónapot kellett várólistán tölteni a betegeknek (legrövidebb várakozás: 1 nap; leghosszabb: 25 hónap).

Második máj átültetésére (retranszplantációra) 6 esetben volt szükség:

nem kielégítő májműködés (IPF) 1

arteria hepatica thrombosis 2

acut rejectio 1

chronicus rejectio 2

Három gyermek recipiens (4, 7 és 8 éves) méretében csökkentett májat (bal lebeny II-III. segmentum) kapott. A 12-16 év közötti recipienseknek (n=5) korának megfelelő, vagy felnőtt donorból származó egész májat ültettünk át. Egy esetben máj és vese együttes transplantációjára került sor. Valamennyi felnőtt beteg egész májat kapott.

Műtéti paraméterek:

átlag (szélső értékek)

műtéti idő: 7 óra 24 perc (4:05 - 12:10)

intraoperatív transfusio, VVT: 15 E (4-50 E)

FFP: 16 E (2 - 41 E)

ischaemiás idő: 8 óra 30 perc (5:03-13:42)

Műtét utáni kórlefolyás (<3 hónap):

a. első transplantatio, chronicus májbetegség miatt (n = 52 beteg):

szövődménymentesen gyógyult 8 (15%)

enyhe lefolyású szövődménye volt 11 (21%)

súlyos szövődménye volt 33 (63%) közülük meghalt 9 (17%)

b. első transplantatio, heveny májelégtelenség miatt (n = 9 beteg)

súlyos szövődménye volt 9 meghalt 5

c. második transplantatio (n = 6 beteg)

enyhe lefolyású szövődménye volt 1

súlyos szövődménye volt 5

meghalt 4

Késői szövődmények (>3 hónappal műtét után)

epeútszükület 6

chronicus rejectio 4

infekció:

cytomegalovirus 2

Legionella 1

alapbetegség visszatérése:

C hepatitis 6

tumor 5

autoimmun 1

hepatitis

alkohol 1

Betegtúlélés chronicus májbetegség miatt végzett első transplantatio után, Kaplan-Meier szerint: mind az egyéves, mind a hároméves túlélés 57%-os. A betegek többsége a műtét utáni első három hónapban jelentkező szövődményben halt meg, az ezt követő halálozás csak minimális volt. Ez az eredmény elmarad a több száz májtransplantatio tapasztalatával rendelkező központokétól és megfelel az ún. tanulódőszak (learning curve) eredményének.

A májátültetés különböző szakterületek együttes munkáját igényli. Ebben szerepe lehet a háziornvosnak is, aki az első lépcsőt jelentheti a betegkiválasztásban és adott esetben ez eldöntheti a beteg további sorsát.

A primaer biliaris cirrhosis

Zágoni Tamás dr.

SOTE II. Belgyógyászati Klinika

Budapest

A primaer biliaris cirrhosis chronicus, cholestasissal járó, esetenként fatális kimenetelű májbetegség, melyet az interlobularis és a septalis epeutak non-suppuratív gyulladása, majd destructiója jellemez. Progressiója lassú, cirrhosishoz/portalis hypertoniához vezet annak minden szövődményével. Nőkben kilencszer gyakrabban fordul elő. Incidenciája 10-12/1.000.000, praevalenciája 100-150/1.000.000.

A betegségre jellemző az AMA (antimitochondriális antitest) pozitivitása. Gyakran társul egyéb autoimmun megbetegedésekkel. In vitro vizsgálatok segítségével számos immunműködés zavara igazolható. Az AMA a pyruvat-dehydrogenase E2 egysége ellen termelődik (PDH-E2=M2). Jellemzői továbbá a zsírban oldódó vitaminok (A,D,E,K) hiánya. A GVHD (graft versus host disease)-hoz több vonatkozásban hasonlít. Velejárója a rézlerakódás - más szervekben is - melynek jelentősége pathogenetici szempontból valószínűsíthetően nem jelentős. (A réz D-penicillinamin segítségével való eltávolítása esetén nem tapasztalható javulás). A cholestasis során hydrophob epesavak és valószínűleg egyéb anyagok az epeutak hámfját károsítják, így önfenntartó folyamatot indítanak el. A PBC-ben termelődő antitestek bizonyos húgyúti infekciókat létrehozó baktériumokhoz és gombaféleségekhez is kapcsolódnak mely megmagyarázhatja, hogy a nőkben való előfordulás miért gyakoribb. Vajon hozzájárul-e ehhez az az ismert tény, hogy a nők autoimmun betegségekre hajlamosabbak? Szerepet játszhatnak-e az etiopathogenesisben hormonális tényezők?

Tünetei: lehet aszimptomaticus (szûrés során észlelt emelkedett AP v. hypercholesterinaemia kapcsán végzett vizsgálatok) tünete lehet icterus, viszketés, melanin-pigmentáció, illetve xanthomák megjelenése. Gyakran társuló betegségek közé tartozik a keratoconjunctivitis sicca (70-90%), az arthritis/arthropathia (15-20%), a scleroderma+CREST; Raynaud-syndroma (15-20%), a pajzsmirigybetegségek (15-20%), a lichen planus (15-20%) és végül a renalis tubularis acidosis (60%). Fontos adat, hogy a mellrák előfordulásának rizikója négyszeres.

Diagnózisát biztosíthatja az AP-3-4-szeres emelkedettsége (noha lehet normális is!!!), az AST és az ALT mérsékelt emelkedett volta. A se-bi a normálérték 20-szorosa is lehet. A kórképben az IgM emelkedett, hypercholesterinaemiát észlelünk. (A HDL-frakció emelkedése jellemző.) A se-albumin és a prothrombin idő eleinte normális. Diagnózisához hozzájárulhat az autoantitestek megjelenése is. A PBC specifikus antigénje az M2 (PDH) a mitochondriumok belső falán található. A specifikus antitest (AMA) 95%-ban kimutatható, az AMA negatív

esetekben az ERC az intrahepaticus epeutak megkevesbedését mutatja, RF is jelen lehet az esetek kb. 70%-ában. Egyéb gyakran előforduló autoantitestek: simaizom-ellenes-, sejtmag-ellenes- (23%), natív-DNS-ellenes- (22%), acetylcholin-ellenes-, parietalis-sejt-ellenes s végül pajzsmirigy-ellenes-antitest (41%). A szövettani képre az epeutak kereksejtes beszűrődése, granulomák megjelenése, valamint cirrhosis megjelenése jellemző.

Differenciáldiagnózisában meg kell említeni az extrahepaticus epeutak elzáródását okozó betegségeket (pl. choledocholithiasis), a primaer sclerotisáló cholangitist, a toxicus (elsősorban gyógyszer okozta) májkárosodásokat. Gondolni kell még chronicus aktív hepatitis lehetőségére.

A betegség kezelése nem megoldott (a steroid-, illetve az immunsuppressiv terápia hatása nem egyértelmű). Az ursodeoxycholsav jótékony hatása bizonyítható. A betegek életét csak a májtransplantatio mentheti meg. Kezelni kell a betegek osteoporosisát, pótolni kell a zsírban oldódó vitaminokat.

A májtranszplantációs várólista

az elosztás algoritmusa

Kóbori László dr.

SOTE Transzplantációs Klinika

Budapest

A sikeres májtranszplantációs (OLT) program alapja egy jó indikációs háttérrel szervezett várólista és a donor pool megszervezése. A kettő kapcsolatát allocációs szabályok biztosítják, amely egy donor máj esetén a szervezést algoritmusát jelentik.

Mivel a májtranszplantáció sikere a recipiens és a donor szerv „compatibilitásán” is múlik, ezért a fenti szabályok nagyban segítenek a mindennapi munkában. Csökkenthetik a technikai szövődeményeket, a hidegischaemiás időt (a máj perfúziós oldatban jég között tárolandó). Az alacsony donorszám miatt a szervek elvesztése nem megengedhető, ebben is segítenek ezen „játékszabályok”.

Bármely donor máj esetén mindig kell legyen alkalmas recipiens a várólistán!

A várólista

Az Eurotranszplant (ET) és Magyarország májtranszplantációs várólistája közel hasonló. Általában 20-30 beteget tartunk listán a különböző vércsoportokban kis és nagyméretű májkategoriákra osztva. A recipiensek alapbetegsége a legkülönbözőbb parenchymás és cholestaticus májbetegségeket felölelik, nem kizárva az akár ismeretlen etiológiájú akut májelégtelenséget sem. A lista a következő paramétereket tartalmazza: sürgősségi sorrend, vércsoport, Rh, név, életkor, testsúly, testmagasság, mellkas körfogat, listára kerülés időpontja, Child-P.score. Tehát nemcsak egy névsorról van szó különféle adatokkal, hanem a lista egy sürgősségi sorrendet állít fel és tükrözi a betegek aktuális állapotát. A lista tartalmazza a várható nehézségeket (technikai, anamnesztikus, immunológiai, stb.) is. Ha valamelyik beteg állapota romlik előreugrik a listán, ha fertőzése zajlik ideiglenesen nem transzplantáljuk. Minden héten csütörtökön a klinikánkon „májmegbeszélést” tartunk, ahol többek között a lista aktualitása is fő témát jelent.

A „jó” várólista paraméterei:

Minden vércsoportból legyen beteg.

Legalább 20-30 beteg legyen a listán.

Gyerek és felnőtt egyaránt. Kis és nagy máj.

Alapbetegség

Sürgősségi monitorizálás (napra készen). Child-score.

A várólistához szorosan kapcsolódik egy „Zöld fény” nevű információs lap is, amely a legfontosabb adatokat tartalmazza az adott betegről (recipiens jelölt), melyet bármikor gyorsan fel kell tudni lapozni a lista mellett. Ez az információs lap tartalmazza a beteg személyi adatain kívül testméreteit, vírusstátuszát, vércsoportját, immunológiai nehézségeit, várható technikai nehézségeket (arteriás conduit, bypass szükségessége, stb.) is. Tartalmazza továbbá a beteg tartózkodási helyét, telefonszámát, az utazási időt egyaránt. Mindezen adatok az ideális timing (lehető legrövidebb hideg ischaemiás idő) elérése céljából lényegesek. Ha a recipiensnél tumor gyanú áll fenn vagy egyéb, technikai nehézség (vena portae thrombosis!), akkor illik „stand by” másik recipienst is felkészíteni a transplantációra.

A várólistán külön feltüntetjük és mindezek felett elsőbbséget jelent (High-Urgency) az acut májelégtelenség és a sürgős retransplantatio szükségessége.

Az átlag várakozási idő a várólistán változó a különböző vércsoportokban és testsúlyban. Átlagosan fél-egy év alatt illik a beteget transplantálni. Ha egy beteget a listáról transplantálunk gondoskodni kell, hogy lehetőleg helyét egy másik előzetes kivizsgálásokon átesett beteg átvegye. Megjegyzem a HBV infekción átesett betegek listára helyezésére nincs még lehetőség, ugyanis a betegek postoperatív antivirális kezelése finanszírozási szempontból még nem megoldott.

Az allocatio

A donor-recipiens kiválasztás lépései. Ha van egy donor máj akkor a következő algoritmus szerint választjuk ki a beteget a várólistáról. A betegek a listán sürgősségi sorrendben sorakoznak. Általában loco-regionalis az elosztás (10-15 millió lakos). Figyelembe vesszük továbbá az adott vércsoportot, Rh-t, ezek identitását esetleg kompatibilitását. Méret szerint kiválasztjuk a recipienst természetesen gyerek májat csak gyereknek adunk. A várakozási idő is számíthat a döntésben. Nem szabad figyelmen kívül hagyni a „timing” szempontjából azt, hogy a beteg utazási ideje nehezen kezelhető donor esetén befolyásolja a döntést. Mindig legyen másik „alternatív” recipiens arra az esetre, hogy alkalmatlan beteg esetén ki legyen a következő. Természetesen a várólistán lévő betegek folyamatos kontroll alatt állnak, de bármikor felmerülhet olyan nehézség amely nem teszi lehetővé a transplantációt. Ezért ha a beteget behívtuk májriadóra, a transplantatio előtt labor, mellkas Rtg, UH doppler, szükség esetén CT is történik. Ha nem találunk a donor májhoz megfelelő recipienst akkor elküldjük más centrumba a májat.

A listán belüli sürgősség hetente változhat és a beteg aktuális állapotát tükrözi.

Figyelembe kell venni a Child-P score-t, acut májelégtelenség esetén a King s College kritériumokat. A cholestaticus májbetegségek előnyt élveznek, főleg ha a bilirubin hirtelen emelkedni kezd. A kis tumorok (kisebb mint 3 cm), a porta thrombosis gyanúja sürgetőek. A klinikai állapot romlás (vérzés, encephalopathia) ugyancsak sürgetik a műtétet. Természetesen a beteg általános állapotának romlása is számít (APACHE, UNOS score). Mindezen szabályok betartása azért lényeges mert a sikeres transplantatio függ a beteg (recipiens) műtét

előtti állapotától is. Ezért igyekszünk a játékszabályokat betartani és így adott máj esetén azt a recipienst megoperálni aki aktuálisan a legalkalmasabb és akinél a műtét a legsürgetőbb az adott pillanatban.

Lényeges megjegyezni, hogy nemcsak a listán lévő betegeknek, hanem nekünk is óriási segítség a hepatológus kollégák és a kezelő orvosok erőfeszített munkája ezen betegek kezelésében és időben történő listára helyezésében.

Haematologiai eltérések májbetegségekben

Fekete Sándor dr.

Fővárosi Szent László Kórház I. Belgyógyászat/Haematologiai Osztály

Budapest

A máj - különösen előrehaladott - betegségeiben szinte mindig észlelhetők haematologiai eltérések, leggyakrabban cytopeniák: anaemia, leukocytopenia, thrombocytopenia, illetve ezek kombinációi, gyakran pancytopenia. Hangsúlyozni kell, hogy az észlelt eltérések legtöbbször nem a csontvelő elégtelen működése miatt alakulnak ki és gyógyításuk lehetőségei korlátozottak, sőt veszélyeket rejthetnek. Ennek ellenére az orvosnak vizsgálni és fel ismerni kell azokat az eseteket, melyek kezelése a páciens életminőségének javulását eredményezheti.

Genesise szerint a haematologiai eltérés vajmi ritkán a máj megbetegedésének direkt következménye, gyakrabban a máj károsodását kiváltó ágens (vírus vagy toxikus anyag) csontvelőt is károsító hatásával vagy a májbetegség szövődményével (lépnagyobbodás, portocavalis shunt-ömlés) hozható kapcsolatba.

A hepatitiszes beteg legtöbbször enyhe pancytopeniája jól ismert, a betegség sanálódásával együtt múlik. A vírus hepatitiszek lezajlását két-három hónappal követő cytopenia súlyos aplasia előfutára lehet. B, C vagy G vírus okozza - nem eldöntött kérdés. Különösen utóbbi és mostanában felvetett teóriával kapcsolatban jelentek meg közlések arról, hogy a G vírus sem hepatitiszt, sem aplasiát nem okoz, hanem csak „utitársa” egy olyan agens(ek)nek, ami mindkettő oka lehet. Immunsuppressióval, illetve csontvelő átültetéssel kezelt betegek életkilátásai jók. Az EBV, ill. CMV hepatitis gyanúja a lymphadenomegalia és a vérkép vizsgálata kapcsán merül fel, és serologiai vizsgálatokkal nyer bizonyítást.

Az alkoholisták szervkárosodásaihoz hasonlóan haematológiájuk is színes. Gyakori az elégtelen táplálkozásra viszszevezethető folsav hiány. GI vérzés (varixból, gyomorból) vashiányhoz vezethet. Direkt csontvelői hatás eredményeként sideroblastos anaemia alakulhat ki. A nevet kapott Zieve-szindróma a haemolysiseknek csak egyik formája. A Wilson-kór alkalmanként, főleg fiataloknál Coombs negatív haemolyticus schub kapcsán kerülhet felismerésre. A laboratóriumi diagnosztikával kapcsolatban az icterusos betegnél az indirect bilirubin és az LDH meghatározás fontosságát kell hangsúlyozni. Akár súlyos thrombocytopenia lehet acut alkohol hepatitis legriasztóbb és ITP-től nehezen differenciálható tünete.

A betegek irányítása többnyire vezető tünetük, így icterus alapján történik. Ezért a Gilbert-kóros beteg hepatológiára kerülhet, ha bilirubinaemiájának döntően indirect reakciót adó mivolta kiderül haematológiára küldik. Olykor a Gilbertes betegnek polyglobuliája lehet. Familiaris icterus, fiataloknál jelentkező jövő-menő sárgaság, epekő és splenomegalia sphaerocytás anaemiát jelenthet, melyet splenectomia gyógyít: a sphaerocytosis nem, de a haemolysis biztosan megszűnik. Az epeköves hólyag a splenectomiával egyidőben kerülhet eltávolításra. Moskovicz syndromás (TTP) beteg „gyakran” kerül icterusa miatt hepatologiai osztályra, és csak a klasszikus tünetek (idegrendszeri, vese és főleg a thrombocytopenia és fragmentocytosis) alapján felállított gyors dg, ill. a plasmapheresis kezelés mentheti meg a beteg életét

A hypersplenia különböző okok miatt kialakuló nagy léppel kapcsolatos cytopeniás tünetegyüttes. Kialakulása a sejtek sequestrálásával, főleg a vvs-k lysisével és a plasmavolumen expansiójával kapcsolatos. A cytopenia legtöbbször enyhe és ezért splenectomiára, ami a laboratóriumi eltérést per definicionem „meggyógyítja” ritkán kerül sor. Néha indokolt lehet és diagnózist (hairy cell leukaemia gyanúja) szolgáltat. De a máj parenchyma károsodása esetén két okból is kerülendő: a cytopenia ritkán jár

klinikai tünetekkel, és a műtétnél súlyos kockázata van. Polycythaemiában, thrombocythaemiában szenvedő és PNH-s betegek thrombosis hajlama v. porta, hepatica vagy lienalis thrombosisal válhat manifestté és a szükségessé váló splenectomiát nehezítő tényezővé. Venoocclusiv betegség alkalmanként a hepaticán keresztül adott cytostaticus kezelések esetén vagy transplántált betegeknél fordul elő.

Irodalmi adatok szerint primaer májtumороk egy piciny hányadában fokozott erythropoetin termelés miatt izolált polyglobulia, de leukocytosis vagy thrombocytosis is előfordulhat.

Régebben a haematologusok és a transfundáló orvosok a májbetegségek (hepatitis, haemosiderosis) gyakori okozói voltak, ma a hepatologia, ti. a hepatitis virus kap előkelő helyet a haematologiai betegségek (cryoglobulinaemia, lymphomák, súlyos aplasticus anaemia) etiológiájában és jelent gondot betegeink kezelésében.

Csak akkor kell haematologussal konzultálni, ha a hepatologus úgy érzi, hogy egy-egy panasz vagy lelet nem kielégítően magyarázható az „alapbetegséggel”. Tekintettel a májbetegekre és az alkoholisták jelentős számára józanul gondolkodva a máj és vérképzőszervi betegségek egybeesésének lehetősége sem zárható ki. Gondolni kell arra is, hogy gyakran több tényező együtthatása felelős a tünetért, de az is lehetséges, hogy egy „harmadik” betegség jár májfunkciós és vérkép eltérésekkel.