

„MÁJBETEGEKÉRT” ALAPÍTVÁNY

Fővárosi Szent László Kórház

III. Belosztály

(Hepatologia - Gastroenterologia)

Bejegyzve: Föv.Bír. 60492/96.

OTP Bank: 11709002-20095998

Tel./Fax: 455 – 8127

Email: Villert@lamb.hu

1097.Budapest, Gyáli út 5-7.

MEGHÍVÓ

Az Alapítványunk által 2004.május 7-én, a SE Elméleti Tömb (IX., Nagyvárad tér) dísztermében rendezendő

9. MÁJNAPRA

Program:

- 9.30. Prof.Dr.Regöly-Mérei János (SE III.Seb.Klinika): Az okkult vérzés kivizsgálási stratégiája
- 10.00. Péter Zoltán dr. (Szt.László Kórház,Endoszkópia): Masszív gastrointestinális vérzés májbetegéken: terápiás ajánlás
- 10.30. Schuller János dr. (Szt.László Kórház, III.Belosztály): Májbetegek gastrointestinalis vézéseinek primer és secunder prevenciója
- kávészünet -
- 11.20. Prof.Dr.Nemesánszky Elemér (Budai Irgalmasrendi Kórház): Változó szemlélet, újabb lehetőségek a C-hepatitis kezelésében
- 11.50. Telegdy László dr. (Szt.László Kórház): Új utak a B-hepatitis kezelésében: nukleozid analógok
- 12.20. Werling Klára dr. (SE II.Belklinika): A C-hepatitis extrahepatikus manifesztációi
- Szünet, kiállítók -
- 13.30. Prof.Dr.Járay Jenő (SE Transzplantációs Klinika): A májátültetés eredményei és problémái Magyarországon
- 14.00. Kóbori László dr. (SE Transzplantációs Klinika): A hepatitis B és C vírus hordozók májátültetésének speciális problémái
- kávészünet -
- 15.00. Rókus László dr. (Kp.Honvéd Kórház, Budapest): A krónikus B- és C-hepatitisben szenvedő betegek sebészeti ellátásának problémái
- 15.30. Makara Mihály dr. (Szt.László Kórház, Budapest): Minimális enzimemelkedések elkülönítő kórisméje.

A részvétel ingyenes. A regisztrált hallgatók részére várható kreditpont: 10.

A 8. Májnap előadásai megtekinthetők a interneten (www.majbeteg.hu).

Az okkult vérzés kivizsgálási stratégiája

Dr.Regöly-Mérei János, egyetemi tanár

Az okkult gastrointestinalis vérzésről akkor beszélünk, ha a vérvesztés kevesebb, mint napi 20 ml. Leggyakrabban vashiányos anaemia illetve nem tisztázott eredetű vér-szegénység okának keresésekor fedezzük fel. A megfelelő diéta mellett végzett széklet vérvizsgálat pozitivitása irányadó a további kivizsgálás stratégiájában.

Leggyakoribb vérzésforrások

1. Vastagbél, ritkábban duodenum illetve distalis vékonybél diverticulum
2. Gastrointestinalis, elsősorban colorectalis tumorok és polypok,
3. Fekélybetegség, gastritis
4. Hiatus hernia +/- oesophagitis
5. Portalis hypertensio okozta gastropathia illetve venectasiák
6. Gyulladásos elváltozások (Crohn betegség, colitis ulcerosa, mycosis, stb.)
7. Fertőzések (beleértve amoeba, helminthisis)
8. Vascularis kórképek: angiodysplasia, ischaemiás colitis, aortoenteralis sipolyok (különösen érgraft beültetése után)
9. Postirradiációs bélelváltozások (akut és krónikus)
10. Gyógyszer okozta károsodás (NSAID, anticoagulansok, thrombocyta aggregatio gátlók, cytostatikumok, stb.)
11. Haematologiai betegségek (thrombopaenia, thrombasthenia, ill. véralvadási zavarok, stb. miatt)
12. Egészen ritka kórképek: haematobilia, arrosios vérzések (pl. pancreas pseudo-cysta), stb.

A felsorolt változatos kórokok meghatározzák a diagnosztikus stratégiát:

1. ANAMNESIS + FIZIKÁLIS VIZSGÁLAT
2. Felső panendoscopia
3. Colonoscopia, (vagy rectosigmoideoscopia+irrigoscopia)
4. Vékonybélvizsgálat (kettőskontrasztos rtg, enteroscopia, esetleg capsulás biopsia)
5. UH (máj, portalis hypertensio, pancreas, bélfal stb. megítélése)
6. CT (elsősorban Vater papilla és pancreasfej folyamatok megítélésére)
7. Angiographia vagy jelzett saját vörösvérsejttel scintigraphia
8. Speciális laborvizsgálatok
 - széklet bakteriologia, parazitologia,
 - tumormarkerek
 - véralvadási és haematológiai vizsgálatok

Az okkult vérzés forrásának kimutatása olykor igen nehéz, hiszen ismert, hogy gyakran az ismételt akut gastrointestinalis vérzés eredetét sem tudjuk igazolni. Ilyenkor még ma is sor kerülhet laparotomiára és intraoperativ endoscopia végzésére.

Terápiás teendőinket a kóreredet határozza meg. Az okkult gastrointestinalis vérzés okának tisztázása a belgyógyász, a gastroenterologus, a radiológus, a sebész team-munkáját igényelheti. Mivel gastrointestinalis tumor első jele lehet és ezáltal a malignus betegség korai felismerésére ad lehetőséget, minden tisztázatlan eredetű anaemia és vashiány esetén teljes diagnosztikus repertoárunkat alkalmazni kell.

Masszív gastrointestinalis vérzés májbetegeknél: terápiás ajánlás

Mi utal rá?

- Haematemesis
- Melaena
- Haematochezia
- Collapsus / hypotensio
- Portalis encephalopathia / coma

Miből származhat májbetegek esetében?

- portalis hypertensio okozta laesiók
 - oesophagus varicositas
 - gyomor / fornix varicositas
 - portalis hypertensiv gastropathia
 - duodenum varicositas
- gyomor- vagy nyombélfekély

A beteget először észlelő orvos teendői:

- Mentőt hív és beutalja a felvételes sebészre vagy gastroenterologiai osztályra
- Vénát biztosít / infúziót köt be
- Terlipressint ad

Teendők fekvőbeteg osztályon:

- Shocktalanítás
- Vércsoport meghatározás
- Tájékoztató laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, protrombin, vesefunkció, vércukor, ionok)
- Felső panendoscopia
 - Megállapítható a vérzésforrás
 - Vérzéscsillapítás: oesophagus varix sclerotisatio, ligatio
 - Tudatzavar esetén intubatio mellett kivitelezhető
- Ha endoscopia nem kivitelezhető és gyomorszondán vér ürül, Sengstaken szonda vezethető le
- Colonoscopia: haematochezia esetén, ha felső panendoscopia nem tisztázta a vérzésforrást
- Gyógyszeres kezelés
 - Savsecretio gátlók (H2 blokkolók, proton-pumpa gátlók)
 - Portalis nyomás csökkentők (somatostatin, nitrátok, propranolol, vasopressin analógok)
- Alvadási faktorok pótlása
 - Több mint 4 E vvt.conc. transfúziója esetén
 - Nagyon alacsony protrombin és nem szűnő vérzés esetén

Mi segíthet az ellátásban (alapellátás szerepe)

- Ha ismerjük a beteg vércsoportját
- Ha volt már korábban felső panendoscopiája

MÁJBETEGEK GASZTROENTERÁLIS VÉRZÉSEINEK PRIMER ÉS SZEKUNDER PREVENCIÓJA

Dr. Schuller János

A) Szekunder prevenció:

Májbetegeknél gasztrointesztinális vérzés az esetek túlnyomó részében cirrhozishoz társuló portális hipertenzió talaján alakul ki. E vérzések leggyakoribb és egyben legveszélyesebb formája a nyelőcső vagy a gyomor fundus varixainak megrepedéséből származó vérzés. Ezen vérzések szekunder és primer prevenciójára négyféle terápiás modalitás áll rendelkezésünkre: a gyógyszeres kezelés, az endoszkópos kezelés, az intervenciós radiológia területére tartozó TIPS beültetés és a sebészi kezelés.

1.) Gyógyszeres prevenció: Számos vizsgálat igazolta a non-szelektív bétablokkoló propranolol (és a Magyarországon nem forgalmazott nadolol) kedvező hatását az újravérzés csökkentésében. A túlélés tekintetében hasonló kedvező hatás nem észlelhető.

Az isosorbit-mononitrát effektusa monoterápiában megközelíti a propranololét, míg a két szer kombinációja additív hatású.

2.) Endoszkópos prevenció: Az endoszkópos szkleroterápia (EST) kb. 40 %-kal csökkenti az újabb varixruptura esélyét. Nem ritkák azonban a szövődmények, melyek közül leggyakoribb a nyelőcsőfekély, ami maga is vérzést okozhat, de ritkábban előfordulhatnak infekciós komplikációk is (pleuritisz, mediasztinitisz, peritonitis), ill. sok kezelés után nyelőcsőszűkület is.

Az endoszkópos varix ligáció (EVL) hatásossága meghaladja a szkleroterápiát, ugyanakkor a komplikációk száma kisebb, így az utóbbi években ez vált az elsőként választandó endoszkópos kezelési módszeré.

Több vizsgálatot is folytattak a fenti két módszer kombinálásával, de ez a pre-ventív hatásosságot többnyire nem javította, így a kombinált kezelés egyelőre még kutatások tárgyát képezi.

3.) Transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás sönt (TIPS): Az utóbbi 10-12 évben egyre terjedő eljárás során elegáns intervenciós radiológiai beavatkozással helyeznek transzhepatikus söntöt valamely nagyobb májvéna és egy nagyobb vena porta ág közé.

A TIPS hatásosabb az újravérzés megelőzésében a fenti endoszkópos módszereknél, hátránya azonban súlyos májelégtelenségben az encefalopátia gyakoribb kialakulása, a sönt elzáródásának veszélye, mely esetben hirtelen súlyos vérzések jelentkezhetnek. Technikai hátrány még, hogy Magyarországon a TIPS beültetés csak meglehetősen korlátozott számban érhető el.

4.) Sebészi beavatkozások: Sönt műtétek A korábban alkalmazott portokavális söntműtétet a gyakori encefalopátia miatt ma már nem alkalmazzák, helyette e műtét H protézissel kiegészített változatát vagy disztális szplenorenális sönt műtétet végezzük. Mindkét műtét eredményesebb a vérzés megelőzésében mint az endoszkópos technikák, azonban a gyakori portális encefalopátia korlátozza alkalmazásukat.

Az egyes beteg esetében – bizonyos általános elvek szem előtt tartása mellett – mindig egyedi döntést kell hoznunk a szekunder prevenció kérdésében is.

Az akut vérzés megállítása után általában a gyógyszeres kezelés vagy az endoszkópos kezelés alkalmazandó (utóbbin belül egyre inkább előtérbe kerül a varix ligáció), de a legtöbb centrum e két eljárást kombináltan végzi. Amennyiben ezen eljárások ellenére ismételt vérzések jelentkeznek, úgy súlyos, közeljövőben transzplantációt sürgető májkárosodás esetén inkább a TIPS, míg jó májfunkció, lassan, vagy nem progrediáló májbetegség esetén inkább a sebészi sönt a választandó megoldás.

B) Primer prevenció:

A primer prevenció a gyanított portális hipertenzió esetén a varixok keresésével kezdődik. Varixok észlelése esetén a fő terápiás fegyver a non-szelektív béta-blokkoló kezelés. Bár korrekt vizsgálatokkal még nem

igazolták, de általánosan elfogadott, hogy a diuretikus kezelés és a diétás sómegszorítás hozzájárulhat a portális nyomás és így a vérzésveszély csökkentéséhez.

Portális hipertenzív gasztropátia:

Patologiai ill. endoszkópos megjelenése széles spektrumú a kigyóbőrszerű nyálkahártya rajzolattól a súlyos, diffúz erózióig. Igen gyakran okoz manifeszt és még gyakrabban okkult vérzést. A non-szelektív béta-blokkoló kezelés e vérzések előfordulását kb. a felére csökkenti. E kezelésre rezisztens súlyos, ismétlődő vérzések esetén TIPS beültetésre vagy söntműtetre is szükség lehet.

VÁLTOZÓ SZEMLÉLET, ÚJABB LEHETŐSÉGEK A C-HEPATITIS KEZELÉSÉBEN.

*Dr Nemesánszky Elemér
Belgyógyászati Osztály, Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest*

Hazánk a hepatotrop vírusmarkerek vonakozásában az alacsony incidenciájú

(< 1%) országok közé tartozik. Ennek ellenére az alkohol-abuzus által előidézett májbetegségeket követően a hepatitis B illetve hepatitis C vírusok által okozott hepatológiai kórképek is komoly gondot jelentenek. Kb. 70.000 ember vírusmarker-pozitív és közel harmincezer krónikus vírushepatitises beteg igényelne antivirális kezelést illetve tartósan megvalósuló hepatológiai gondozást.

A több mint egy évtizeddel ezelőtt a Gasztroenterológiai és az Infektológiai Szakmai Kollégiumok által akkreditált májcentrumokból kialakult országos hálózatban a nemzetközi szakmai konszenzusok irányelvei alapján ez ideig kb. ötezer beteg kezelése valósult meg. Időközben mind a diagnosztika mind a terápiára vonatkozó protokollok jelentősen változtak és egyre hatékonyabb lehetőségek nyíltak meg betegeink számára. A 90-es évek közepétől az interferon monoterápiát az egy évig tartó interferon + ribavirin kombinált kezelési sémája váltotta fel. Az ezredfordulótól kezdődően kerültek alkalmazásra a hetenként csak egy alkalommal adagolt tartósabb és stabilabb gyógyszeres szintet biztosító ún. pegilált (PEG) interferonok (PEG-alfa-2a = Pegasys, PEG-alfa-2b= PegIntron). Az említett két PEG gyógyszerforma különbözik egymástól a molekula nagyságában, kinetikai paramétereiben és az alkalmazási előiratban feltüntetett dózisukban (a Pegasyst 180 ug/hét mennyiségben, a PegIntront pedig a testsúly figyelembe vételével 1.0-1.5 ug/tskg s.c. kell alkalmazni). A közelmúltban csaknem 3000 beteg bevonásával elkezdett IDEAL-multicentrikus tanulmány protokolljában szerepel először a két gyógyszer hatékonyságának „head-to-head” történő összehasonlítása.

A hazai tapasztalatok megegyeznek az irodalmi adatokkal melyek alapján az alábbiak állíthatók:

- a PEG-interferonok ribavirinnel (1000-1200 mg/die)történő kombinációja révén egy évig tartó kezeléssel a betegek 60-80 %-ban lehet tartós vírusmentességet (SVR) elérni.
- - a hatékonyság legfontosabb prediktív tényezői: a polimeráz láncreakcióval meghatározott virulencia (HCV-RNA-PCR) valamint a vírus genotípusa (1).
- az 1a és 1b genotípus esetén a kezelést egy évig kell folytatni (SVR=kb. 60 %), a többi genotípus esetén elegendő a hat hónapos kombinált terápia (SVR: > 80%).
- amennyiben 12 hétig tartó kezelést követően a virulencia nem szűnt meg (HCV-RNS-PCR: negatív) vagy a titer nem csökkent legalább a kiindulási érték 99%-ra (2 log), akkor az antivirális kezelést abba kell hagyni, mert SVR elérése nem remélhető (2., 3).
- Farmakoökonomiai szempontból a PEG alapú kombinált terápia költség-hatékonyabb mint a monoterápia vagy a hagyományos kombinált antivirális protokoll alkalmazása.

A 2004 januárjától a 28 hazai májcentrumban (az OEP által is elfogadott) a fenti elveket követő új szakmai útmutató alapján valósul meg a vírushepatitises betegek ellátása (3).

Irodalom:

1. Hadziyannis S. et al.: Annals Intern.Med. 140, 346-354 (2004)
2. Zeuzem S.: Annals Intern.Med. 140, 3710-381 (2004)

-
-
3. Nemesánszky E., Csepregi A.: A krónikus vírushepatitisek: a prevenció és a kezelés lehetőségei. Kiadó: „Alapítvány a májbetegségek prevenciójára”, 2004.

ÚJ UTAK A B-HEPATITIS KEZELÉSÉBEN: NUCLEOZID ANALÓGOK

*Telegdy László dr
Szent László Kórház, Budapest.*

Bár hazánkban a hepatitis B incidenciája alacsony (1 % alatti), világszerte milliók halnak meg a fertőzés következményei: akut májelégtelenség, cirrhosis, hepatocellularis carcinoma miatt. A világjárványt a tartós, gyakran tünetmentes vírushordozók tartják fenn. A krónikus betegek gyógyítása a védőoltások mellett a prevenciót is szolgálja.

Az **interferon** ma is első választás a kezelésben: 50 – 70%-ban hatásos. A vírust a cytotoxikus immunsejtek aktiválásával a fertőzött májsejtek elpusztítása révén eliminálja, ezzel a genom is megsemmisül, nincs recidíva. Ugyanezért nem alkalmas akut B-hepatitis és HBV-asszociált cirrhosis kezelésére. Nem hat az e-ag negatív mutánsra (a fertőzések 40%-a). Alkalmazásának gátat szab a számos ellenjavallat és nem kevés mellékhatás is. A **pegylált** (polyetilénglycol lánchoz kötött) **interferonok** a standard IFN-nál gyorsabban és nagyobb hatásfokkal eliminálják a vírust, heti egyszeri adagolásmódjuk is előny.

A **nucleozid analógok** a replikációt gátolják két módon: a virális DNS láncba beépülve megszakítják a szintézist („lánc-terminátor”), vagy a vírus DNS-polymerázhoz, reverz-transcriptázhoz irreverzibilisen kötődnek. A genom a májsejt magjában nem pusztul el, de a replikáció megszűnése lehetőséget ad a máj regenerációjára és megszűnik a fertőzőképesség is. Nagy előnyük, hogy mellékhatásuk nincs, májsejt-necrosist sem okoznak, ezért bármely stádiumban (súlyos akut hepatitisben, végstádiumú cirrhosisban, immunkompromittált betegnek is adható, hatásuk közel 100 %-os. Az e-ag negatív mutánsra is hatnak. Hátrányuk, hogy elhagyásukkor relapsus léphet fel, ami májelégtelenséghez vezethet, így a kezelés éveig, a beteg élete végéig tarthat. A **lamivudin-t** (Zeffix, Glaxo-SmithKline) már széles körben sikerrel alkalmazzuk Magyarországon is. Az **adefovir dipivoxil** (Hepsera, Gilead) 2003-ban került törzskönyvezésre, lamivudin rezisztencia esetén is hatásos. Az **entecavir** és más, az eddigieknél még hatásosabb, irreverzibilis gátlószerek előrehaladott kísérleti stádiumban vannak. Mivel a vírusok túlélési stratégiája számos alternatív szaporodási mechanizmus kialakítása, az antivirális szerek kutatása is folyamatos. Kidolgozás alatt vannak a jövő antivirális szereit: az antisense oligonucleotidok, terápiás vaccinák, génterápia, ribozimok, melyek egyéb vírusok, sőt a malignus daganatok kezelésében is sikert hozhatnak.

A HEPATITIS C EXTRAHEPATIKUS MANIFESZTÁCIÓI

Dr. Werling Klára
Semmelweis Egyetem ÁOK II.sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Hepatitis C vírus fertőzés esetén a májbetegség mellett egyéb szervek betegségei is előfordulnak. Az extrahepatikus tünetek gyakorisága eltérő, egyes irodalmi adatok szerint a betegek 38-74%-nál legalább egy tünet fennáll. A HCV fertőzéssel szoros kapcsolatot mutat a vesebetegség, neuropathia, lymphoma, Sjögren syndroma kryoglobulinaemiával, vagy anélkül. Porphyrria cutanea tarda és a diabetes mellitus is összefügghet a HCV fertőzéssel.

Kryoglobulinaemia

A kryoglobulinaemia előfordulása a HCV pozitív betegek között különböző vidékeken 0-59% között van. Klasszikus tünete a vasculitis, melyből ritkán nekrotizáló bőrlézió fejlődhet ki. Az arthritis rendszerint intermittáló egy vagy több ízületet érintő nem destruktív eltérés.

Leggyakrabban a proximalis interphalangealis, metacarpophalangealis, vagy a térdizületben fordul elő. A renalis eltérések közül elsősorban membranoproliferatív glomerulonephritis kialakulásával találkozunk. Kryoglobulinaemiával összefüggő eltérés még a Raynaud tünet, perifériás neuropathia, sicca syndroma, nyirokcsomó megnagyobbodás és a láz.

A keringő immunkomplexek miatt a C4, C3 és CH50 komplement szintek alacsonyabbak.

A tünetek kialakulásáért az erekben lerakódott kryoprecipitatum felelős, mely tartalmazza a C vírus RNS-t, az ellene termelődött IgG ellenanyagot, low density lipoproteint és monoklonalis IgM antitestet, melynek rheuma faktor aktivitása van.

A C vírus fertőzés időtartama fontos rizikója a kryoglobulinaemia kifejlődésének.

A kryoglobulinaemia tüneteinek kezelésére az interferon hatásos. Az eredmény különösen akkor jó, ha a vírus eltűnik a vérből vagy a titer csökken. Kis beteganyagban végzett interferon és ribavirin kombinált kezelés kezdeti eredményei biztatóak.

Cutan vasculitis

A kryoglobulinaemia leggyakoribb bőrtünete a tapintható purpura, mely elsősorban az alsó végtagokon alakul ki, de megjelenhet a felső végtagokon, a has és a far bőrén. Petechia, papula, livedo és ulceratio egyaránt előfordulhat. Szövettani vizsgálat a kis erek leukocytoclastic vasculitisét, immunkomplex vasculitist mutat kevert gyulladáshoz infiltrációval. A C vírus antigénjei kimutathatók a bőreltérésekben. A vasculitis bőrtünetei jól reagálnak interferon kezelésre.

Vesebetegségek

A HCV leggyakoribb renalis manifesztaiója a membranoproliferatív glomerulonephritis. Ritkán proliferatív, membranós glomerulonephritis és focalis segmentális glomerularis sclerosis is előfordulhat. A vesebetegség az esetek közel 70%-ban nephrosis syndroma klinikai képében jelentkezik. Minden esetben kimutatható a

viraemia és az anti-HCV pozitivitás. A legtöbb esetben igazolható a kryoglobulinaemia, de csak kb. 44%-ban jelentkeznek egyéb extrarenalis tünetek. A HCV-asszociált vesebetegek kb.82%-nál nincs manifeszt májbetegség, 44%-nál normálisak a májenzim értékek.

Vesebiopszia immunkomplex betegséget mutat. A glomerularis depozíció IgM-t, IgG-t és C3-at tartalmaz.

Interferon monoterápia hatásos a proteinuriára, de a kreatinin szint a kezelés mellett nem változik. A terápia elhagyása relapsust eredményez. Steroid kezelés kedvező, de hosszú távon növeli a vírus replikációt. Kombinált interferon és immunszuppresszív kezelés súlyos membranoproliferatív glomerulonephritis vagy interferon refrakter esetekben jön szóba.

Neuropathia

A hepatitis C vírus fertőzéssel összefüggő perifériás polyneuropathiat leggyakrabban kryoglobulinaemia, ritkán polyarteritis nodosa okozza. A kryoglobulinaemiával összefüggésben előfordulhat encephalopathia, nervus opticus neuropathia is.

A kryoglobulinaemiával összefüggő neuropathia rendszerint sensoros eltérést okoz. Lehet polyneuropathia vagy multiplex mononeuropathia. Biopszia az axonok myelin rostjainak csökkenését mutatja az erek körüli mononuclearis sejtes infiltrációval.

Polyarteritis nodosa aszimmetrikus eltérést okoz a közepes méretű artériák nekrotizáló vasculitisével. A motoros idegrendszer érintettsége kifejezettebb.

Az interferon kezelés hatása nem kielégítő. Ritkán a neurológiai tünetek jelentős rosszabbodás észlelték a terápia mellett.

Polyarteritis nodosa esetén interferon és steroid kombinált kezelés eredményezhet javulást.

Lymphoma

A kevert kryoglobulinaemia II-es típusa esetén a betegek kb.10%-nál a későbbiekben malignus lymphoma fejlődhet ki. Idősebbeknél, hosszú ideje fennálló fertőzés és tüneteket okozó kryoglobulinaemia esetén számolhatunk a betegség kialakulásával. A HCV-asszociált

non-Hodgkin lymphoma általában alacsony malignitású, follicularis és lymphoplasmocytoid szövettani eltérés képében jelentkezik. A NHL mellett gyakran előfordul a máj és a nyálmirigyek érintettsége. A NHL kialakulásában szerepet tulajdonítunk a HCV E2 fehérjének, mely kötődik a B sejtek felszínén levő CD81 antigénhez. A kötődés a B sejtek proliferációját okozza. HCV pozitív kevert kryoglobulinaemias betegek jelentős részében kimutatható a bcl-2 gén t (14;18) translokációja, melyben az immunglobulin nehéz- lánc vesz részt. A NHL kifejlődéséhez további genetikai eltérések szükségesek („second hit”).

Az alacsony malignitású NHL esetén elegendő az interferon kezelés, de magas malignitás esetén szisztémás kemoterápia indokolt.

Sjögern syndroma

Sjögren syndromás betegek 5-10%-ban HCV fertőzés igazolható. A betegség nőkben gyakoribb. A HCV-asszociált Sjögern syndromában a nem mutathatók ki a primer betegségben megtalálható antitestek / anti-SS-A, anti-SS-B, Jo-1, Scl-70/. A betegség kezdeti szakára a nyálmirigyek lymphocytas kapillaritise jellemző, mely a későbbiekben lymphocytas sialadenitissé fejlődik. Ezeknél a betegeknél a HCV RNS kimutatható a nyálban és a könnyben.

Porphyria cutanea tarda

A HCV előfordulása porphyria cutanea tardában kb. 45%. A betegség kialakulásában az uroporphyrinogen dekarboxyláz enzim csökkent aktivitása játszik fő szerepet. A klinikai tünetek megjelenéséhez az enzim működési zavara szükséges, de nem elégséges. A klinikai manifesztációhoz további provokáló tényezők szükségesek pl. HCV, alkohol, ösztrogén hatás, fokozott vas telítettség. Két fajtáját különböztetjük meg, az I-es típusban az enzim aktivitás csak a májsejtekben csökken, a II-es típus esetén egyéb sejtekben is. Az interferon kezelés mellett javasolt a vasraktárak kiürítése phlebotomiával.

Diabetes mellitus

Krónikus C vírus hepatitisben a 2-es típusú diabetes mellitus előfordulása 21%, szemben a HBV fertőzésnél észlelt 12%-kal. A cukorbetegség elsősorban májcirrhosisban alakul ki, ahol csökken az inzulin clearance, mely hyperinzulinaemiahoz, inzulin rezisztencia alakulásához vezet. A fentiek mellett a HCV a β -sejtek működési zavarát okozhatja. Legújabb irodalmi adatok szerint a HCV RNS kimutatható a pancreasban, a vírus megfertőzheti a hasnyálmirigyet.

Egyéb extrahepaticus tünetek

Fáradékonyság

Leggyakoribb extrahepaticus manifesztáció HCV esetén a fáradékonyság, egyes adatok szerint a betegek 53%-ban jelentkezik. Első tünete lehet a psyches eltéréseknek, így a depressionak. Kialakulásának pontos mechanizmusa nem ismert. A fáradékonyság gyakrabban jelentkezik nőknél, 50 év feletti életkorban, cirrhosisban és purpurák esetén.

Pajzsmirigy betegségek

Thyreoidea antitestek előfordulása HCV pozitív betegeknél gyakoribb. A klinikai tüneteket még nem okozó pajzsmirigy betegség interferon kezelés mellett aktivizálódhat. Kezelés előtti magas anti-thyreoidea antitest szintek esetén nagy valószínűséggel pajzsmirigy működési zavar lép fel interferon terápia mellett.

Lichen ruber planus

A bőrtünet gyakori eltérés krónikus májbetegségekben. HCV pozitív betegeknél a lichen ruber planus előfordulása 1-2%. Az interferon kedvező hatása lehet, de egyes megfigyelések rosszabbodásról számoltak be, így a kezelés alatt fokozott óvatosság ajánlott!

Szemészeti betegségek

A leggyakoribb szemészeti eltérés HCV fertőzésben az ischaemias retinopathia, melyet a vírus indukálta vasculitis mellett az interferon kezelés is előidézhethet. Különösen diabetes mellitusban alakulhat ki az eltérés, ezért fokozott szemészeti ellenőrzés javasolt interferon kezelt cukorbetegéknél. További szemészeti eltérések HCV fertőzés esetén a sicca syndroma, cornea ulceratio.

Immunológiai eltérések

HCV fertőzés esetén gyakran találkozunk auto-antitestek megjelenésével, a betegek 70-80%-ban legalább egy antitest kimutatható. Anti-nuklearis antitest 4-41%-ban, simaizom-ellenes antitest 9-22%-ban, anti-thyreoglobulin ellenes antitest 8-13%-ban, anti-cardiolipin antitest 20-27%-ban fordul elő. A máj-vese mikroszóma ellenes antitest és az anti-GOR megjelenése <15%.

Thrombocytopenia

Alacsony thrombocyta szám immunmechanizmussal fejlődik ki HCV fertőzés esetén, különböző auto-antitesteket mutattak ki a betegek vérében. Thrombocyta-asszociált immunglobulin igazolható az alacsony thrombocyta számmal rendelkező betegek 75-88%-ban. A perifériás kenetben nagy thrombocyták, a csontvelőben emelkedett megakaryocyta szám látható. Interferon kezelés hatásos a vérkép eltérés kezelésében.

A MÁJÁTÜLTETÉS JELENLEGI HELYZETE.

Járay Jenő:

A szerző a magyarországi májtranszplantáció jelenlegi helyzetéről számol be. Az első májátültetést 1983-ban Budapesten a Semmelweis Egyetem I. sz. Sebészeti Klinikáján végezték, melyet további három sporadikus átültetés követett. Rendszeres átültetésről 1995. óta számolhatunk be, a műtétet száma növekedett a korábbi évekhez képest, tavaly 31 átültetés történt. Napjainkig a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján 164 betegen 175 májátültetést végeztek.

A nemek aránya csaknem azonos (52 % ffi, 48 % nő, átlagos életkoruk: 39,9 év. A legfiatalabb 4 a legöregebb 62 éves volt). Az átlagos betegkövetési idő 16,4 hónap. A műtétet követő első 30 napban a 164 betegből 23-at vesztítettünk el, az átlagos műtégi idő 465 perc volt. A betegek döntő többsége HCV fertőzésben (54), alkoholos májkárosodásban (26), PSC (16), acut májelégtelenségben (14), májtumorban (10), immun hepatitisben (10), illetve egyéb krónikus, ritkábban előforduló májbetegségben szenvedett.

Az elmúlt időszakban az átszervezéseknek köszönhetően mind a szövődmények száma, mind a halálozás csökkent, a múlt évben műtött betegek 87 %-a jelenleg életben van.

VÍRUS HEPATITISEK MIATT VÉGZETT MÁJTRANSZPLANTÁCIÓ EREDMÉNYEI

*Kóbori L., Gerlei Zs., Lengyel G., Fehérvári I., Sárvári E., Görög D., Járay J., Nemes B.
SE Transzplantációs Klinika*

A májtranszplantációk indikációs körében ma már világviszonylatban első helyen állnak a vírusos májbetegségek (HCV,HBV). Az ELTR adatai alapján is 40% feletti a vírus pozitív betegek aránya. A hazai májtranszplantációs program során 184 májtranszplantáció történt 172 betegen és ebből 58 esetben (34%) HCV cirrhosis miatt. A betegek közül 26 esetben (45%) történt antivirális kezelés a posztoperatív szakban és csak két beteget veszítettünk el HCV rekurrencia miatt. További 32 esetben a klinikum alapján nem történt antivirális kezelés, de ezen csoportban a mortalitás szignifikánsan nagyobb volt (50%) HCV cirrhosis miatt. Összehasonlítva, például az ALD okozta cirrhosis transzplantációs eredményeivel (14% mortalitás) a HCV prognózisa rosszabb (38% mortalitás) volt. A vírus rekurrenciát követő morbiditás és mortalitás nagyobb volt a magas RNS titerű betegeken és a rejekció miatt kezelt csoportban. A jobb eredmények érdekében a mai immunsuppressziós protokollunk „steroid free” sémát jelent, a betegeket szorosabban követjük (PCR, szövettan) és az antivirális kezelést is korábban kezdjük el.

Egy beteget HBV cirrhosis miatt transzplantáltunk és a megfelelő antitest titert biztosítva jelenleg is jól van.

A KRÓNIKUS B ÉS C HEPATITISBEN SZENVEDŐ BETEGEK SEBÉSZETI ELLÁTÁSÁNAK PROBLÉMÁI

Dr. Rókus László
MH Központi Honvédkórház I. Belgyógyászati Osztály

A májbetegyek perioperatív morbiditása és letalitása fokozottabb mértékű. Ismert májbetegség esetén gondos kivizsgálásra van szükség, melynek során az anaesthesia és a műtéti beavatkozás kockázatát kell mérlegelni.

1. Anaesthesia és a sebészeti beavatkozás hatása a májra

Az érzéstelenítő szerek csökkentik az artériás nyomást, portalis vasoconstrictiót, némelyike szisztémás vasodilatatót, csökkent szívkiáramlást eredményez. A műtét során észlelt hypotensio, esetleges shock, vérzés, hypoxaemia, hypercapnia, pangásos szívelégtelenség, a vasoactív gyógyszerek hatása, az intermittáló pozitív nyomású ventilatio, a hasi szervek vongálódása csökkentik a máj oxygenisatióját, károsítják a máj vérellátását és növelik a splanchnicus vascularis resistenciát.

Az inhalációs készítmények lipid oldékonyak, ezért a májban történik transformatiójuk. Májbetegekben az érzéstelenítők, szedatívumok hatása elhúzódo, toxikus közti anyagcseretermékek képződhetnek. Toxikus encephalopathia fellépése gyakoribb májbetegségekben.

2. A sebészi beavatkozás hatása a HBV-vel, ill. HCV-vel fertőzött májbetegekre

Acut vírus hepatitis

- : Letalitás: 9.5%
- : Morbiditás: 11,9%
- : Elektív műtét halasztása indokolt
- : Emelkedett preoperatív transaminase értékek esetében a beteg kivizsgálása indokolt

Chronikus hepatitis

- : Aktív betegségben súlyos a műtéti kockázat, elektív műtét kontraindikált
- : Tünetmentes HBsAg hordozó: nem növeli a sebészi kockázatot, ugyanakkor az egészségügyi dolgozók részére kockázatot jelent

Alkoholos májbetegség

- : Alkoholos zsírmáj: normális májfunkció esetében elektív műtét nem ellenjavallt
- : Acut alkoholos hepatitisben a műtéti kockázat nő
- : Alkoholizmus: újabb kockázatot jelent

Májcirrhosis

- : Anamnesis, fizikális vizsgálat fontossága (csillag naevus, teleangiectasiák, palmaris erythema ...)
- : Postoperatív periódus jelentősége (folyadék- és elektrolit eltérések, veseelégtelenség, hypoxaemia, gyógyszer metabolizmus károsodása, táplálkozási hiány és következményei, keringési szövődmények, portalis hypertensio)
- : Sebészi kockázati tényezők
 - Sürgősségi beavatkozások
 - Felhasi műtétek (epeműtétek)
 - Alacsony albumin szint
 - Megnyúlt prothrombin idő és/vagy PTI
 - Emelkedett szérumbilirubin
 - Anaemia
 - Ascites
 - Encephalopathia

- Malnutritio
- Postoperatív vérzés

Child-stádium és az operálhatóság kapcsolata

Child	Operálhatóság
A	Nincs korlátozás, a sebgyógyulás jó
B	Kisebb korlátozás az emelkedett májfunkciós értékek miatt, műtéti tolerancia jó, nagyobb mértékű májresectio ellenjavallt
C	Komoly korlátozás az emelkedett májfunkciós értékek miatt, rossz tolerancia a műtéttel kapcsolatban, májresectio ellenjavallt

3. Mechanikus icterus

Műtéti kockázat:

: Letalitás: 8-20%

: Kockázati tényezők:

: kezdeti hematokrit < 30%

: kezdeti szérumbilirubin: > 200 mmol/l

: elzáródás – malignus eredetű

: Choledocholithiasis esetén ERC, EST preferált

: Speciális perioperatív problémák

: endotoxin release; veseelégtelenség

: terápia: toxaemia csökkentése, antibiotikum, iv. mannit, folyadékpótlás, perioperatív biliaris decompressio, energiapótlás, transhepatikus biliaris drainage, palliatív műtétek alkalmazása, ha nem lehetséges radikális megoldás

4. Preoperatív kivizsgálás, előkészítés

Anamnesis, fizikális vizsgálat, laborok elvégzése (májfunkció, vírus markerek, eltérés esetén hasi UH, szerológiai vizsgálatok, szükség esetén májbiopsia, ERCP), coagulopathia kezelése, folyadék- és elektrolit rendezés (ascitesben, hepato-renalis szindrómában).

Ascites kezelése: só megvonás, káliumspóroló, antialdosteron diuretikumok: 100-400 mg/d +furosemid 40-160 mg/d. Encephalopathia kezelése és egyéb teendők.

5. Posztoperatív icterus

Parenchymás májkárosodás, bilirubin szaporulat, extrahepatikus obstrukció.

Bakteriális infekciók (Gram-negatív sepsis, pneumococcus pneumonia).

Vírusos hepatitis, benignus postoperatív intrahepatikus cholestasis, ischaemiás máj.

6. Nosocomialis átvitel, infekció kontroll

: HBV, HCV átvitel lehetősége

: Egészségügyi dolgozók szűrése, vakcinációja

: Infekció kontroll lehetőségei (izolációs technika, műtétek során csökkentett egészségügyi személyzet, egyszer használatos eszközök, sérülés esetén dokumentáció, HBV vakcináció, specifikus Ig + vakcina.

MINIMÁLIS MÁJENZIMELKEDÉSEK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA

Makara Mihály dr.

A normál érték négyszeresét meg nem haladó GOT (ASAT), GPT (ALAT), GGT, AP (SAP) emelkedések háttérében gyakrabban találkozunk olyan kórképekkel, amelyeket nem szoktuk a "májbetegségek" témakörben találni.

Az anamnesis felvétele és a fizikális vizsgálat az esetek több mint felében iránymutató. Külön figyelmet kell fordítani a transfusio, gyógyszerek, korábbi utazások és lázas állapotok, állatkontaktus, testsúly kérdéseire. A máj nagysága és főként tömörsége a folyamat idült voltára utal (az ultrahang-vizsgálatnál megbízhatóbb a fibrosis fokára nézve).

Az első diagnosztikus lépések az enzimek többszöri (heti-havi gyakoriságú) kontroll vizsgálata. Mivel olcsó, a HBsAg vizsgálat mindig kiegészítheti az első vizsgálati panelt. A hasi ultrahang, prothrombin, vércép (reticulocytaszám, thrombocytaszám, quali), Westergren vércukor, koleszterin és cholinesterase meghatározás is a "rutin" része lehet.

Az átmeneti enzimemelkedés háttérében legtöbbször banalis vírusfertőzések (pl. EBV, adeno-, cocksackie vírusok) vagy átmeneti toxikus hatások állnak, így alkohol, oldószerek (belélegezve is), gyógyszerek (vény nélküli is!), "gyógyteák".

Májkárosodást gyakran okozó gyakoribb gyógyszerek:

Paracetamol: direkt toxikus; dóziszfüggő, hepatitisz-szerű.

Amiodaron, apirin, carbamazepin, diclofenac, INH, ketoconazol, PZA, chinidin: idioszinkhrasiás; olykor lázzal, eosinophiliával.

INH, nitrofurantoin, NSAID-ok: gyulladásozó (acut vagy chronicus); hepatitisz-szerű.

Corticosteroidok, oestrogen, anabolikumok, ticlopidin:

cholsetaticus; direkt gátlás.

Amoxicillin-clavulansav, chlorothiazid, erythromycin, sulfadiazin:

gyulladásozó cholestasis

Amiodaron, corticosteroidok, methotrexat: zsírmáj; NAFL.

Allopurinol, chinidin, phenytoin: granulomák.

Oestrogenek: adenomák, focalis nodularis hyperplasia.

Lázaso állapot mellett olykor leptospirosis (jelentős izomfájdalommal jár), chlamydia fertőzész, toxoplasmosis, amoebiasis verifikálható. A differenciáldiagnosztika során gondolnunk kell azonban a vázizom- és szívizombetegségek által okozott GOT és GPT emelkedésekre (CPK, CK-MB is), az epebetegésekre is (az átmeneti obstructio akár jelentős GPT-GPT emelkedéssel is járhat). A trópusi utazás a lehetőségek tárházát kínálja.

A visszatérő enzimelevatióval leginkább HCV fertőzészben, ismétlődő gyógyszer-expositio során találkozunk.

Az enyhe, de tartós májenzim-emelkedések talán leggyakoribb oka hazánkban a testsúly, illetve a következményes vércukor és zsíremelkedész. A testsúly és a metabolikus paraméterek rendezése egyéb etiológiák fennállása mellett is fontos (chronikus hepatitiszben pl. a máj zsíros degeneratiója a kezelés negatív prognosztikus faktora). Az idült hepatitiszek (HBV, HCV) jó része igen szerény enzimemelkedéssel jár; ez gyakran enyhébb, mint a szövettani kép. A gyógyszer mellékhatások lehetőségére szinte mindig gondolnunk kell a munkahelyi vagy egyéb toxikus ártalmak mellett. Az autoimmun betegésekre leginkább a jelentős Westergren érték hívhatja fel a figyelmet. A fentieket követően természetesen ki kell zárni vagy bizonyítani kell a Wilson kór, alfa-1-antitripsin hiány, haemochromatosis, idült epeúti betegségek, granulomás illetve parazitás kórképek lehetőségét is. A haematologiai vagy egyéb malignus betegségek is előfordulhatnak occult formában.

Ki kell emelni: a Gilbert-kór önmagában sosem, míg a daganatok gyakran nem okoznak enzimelevatiót!