

VI. MÁJNAP
Semmelweis Egyetem NET díszterem
Budapest, 2001. május 18.

Hepatopulmonalis syndroma

prof. dr. Böszörményi Nagy György, Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet

Portalis hypertensio és ascites

prof. dr. Nemesánszky Elemér, Budai Irgalmasrendi Kórház

Portalis hypertensio és a gastrointestinalis tractus

dr. Péter Zoltán, Fővárosi Szent László Kórház

Gyermekkori májbetegségek és szerepük a felnőttkori májbetegségek kialakulásában

dr. Szőnyi László, SE I. sz. Gyermekklinika

A gyógyszer-metabolizmus genetikai háttere, az antibiotikumok metabolizmusának szerepe a gyógyszer-interakciók hátterében

dr. Makara Mihály, Fővárosi Szent László Kórház

Az antivirális szerek szerepe a májbetegségek kezelésében

dr. Telegdy Zoltán, Fővárosi Szent László Kórház

Májbetegségek elleni védőoltások, védőoltások májbetegeknek

dr. Rókusz László, MH Központi Honvéd Kórház

Májtranszplantáltak gondozása

dr. Görög Dénes, SE Sebészeti és Transzplantációs Klinika

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

HEPATOPULMONALIS SYNDROMA

Böszörményi Nagy György dr.
Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet
Budapest

Hepatopulmonalis syndromának (HPS) nevezzük azt a klinikai állapotot, amikor rendszerint előrehaladott májbetegség mellett a pulmonalis microcirculatio dilatatioja és következményes hypoxaemia alakul ki. Az alveolo-arterialis oxygen gradiens mindig magas (<20 Hgmm).

A cirrhosis, magas praevalettiája következtében, messze a leggyakoribb oka a HPS-nek (egyéb, HPS-t okozó májbetegségek a chronicus aktív hepatitis, biliaris atresia, a1-antitrypsinhiány, stb.). Bármilyen ok, portalis hypertensio általában kimutatható.

A HPS klinikai képét a hepaticus és pulmonalis dysfunctio következményei magyarázzák. A májelégtelenség két haemodynamikai tünete gyakori: csillag-naevusok és hyperdynamicus keringés (magas, gyakran 7 l/min. fölé emelkedő perctérfogat, alacsony systemás és pulmonalis vascularis ellenállás, az arteriás-venás oxygen-tartalom különbségének csökkenése). A statikus és dynamicus tüdőterfogatok általában normálisak, míg a diffúziós kapacitás (DLCO) alacsony.

A hypoxaemia oka összetett: ventilációs- perfúziós egyenlőtlenség, intrapulmonalis shunt és oxygen diffúziós-zavar egy adott klinikai esetben változó mértékben okozzák a hypoxaemiát.

A kontraszt-echocardiographia a leghatékonyabb módszer a HPS bizonyítására (a technecium-99 scintigram és a pulmonalis angiographia kevésbé elterjedt).

Jelenleg a májtransplantatio a leghatásosabb gyógyeljárás (a korábbi farmakoterápiás kísérletek – indometacinum, almitrin bismesylat – csak szerény eredményhez vezettek).

Egészen a 80-as évek végéig a súlyos hypoxaemia a májtransplantatio ellenjavallatát képezte, mivel a gázcsere nem vált jobbá a műtét után. Az újabb transplantációs eredmények azonban sok esetben az oxygenisatio kifejezett javulását mutatják.

PORTALIS HYPERTENSIO ÉS ASCITES

Nemesánszky Elemér dr.
Budai Irgalmasrendi Kórház, Gasztroenterológiai Osztály
Budapest

A portalis hypertonia és ascites képződés az előrehaladott stádiumban levő chronicus májbetegségek súlyos szövődménye, melyek az életet veszélyeztető vérzések előidézése révén a mortalitásért felelős leggyakoribb kórok.

A pathophysiológiai vonatkozások, ill. a sokirányú terápiás lehetőségek tekintetében ismereteink drámaian fejlődtek, és az ezredfordulón alkalmazandó szakmai ajánlások a korábbiaktól mind a koncepcióban, mind a gyakorlati vonatkozásokban eltérnek. Az elmúlt 5 évre vonatkozó – a Medline-on elérhető – irodalmi hivatkozások száma meghaladja a ötezret (!).

Az előadás célja a pathophysiológiai háttér említésével az igen széles spektrumból a klinikum, a diagnosztikai, ill. terápiás lehetőségek összefoglalása. A laboratóriumi paraméterek közül a májfibrosis-cirrhosis stádiumának megítélése szempontjából az alábbiak tekinthetők informatívnak, ill. prognosztikus jelentőségűeknek: alpha-2-globulin, alpha-2-macroglobulin, albumin, prothrombin, haptoglobin, GGT, ChE, bilirubin, procollagen-III.

A különböző endoscopos technikák, ill. a TIPS-en kívül discutálásra kerülnek a paracentesis indikációi, valamint kivitelezésének gyakorlati vonatkozásai. A portalis hypertonia+ascites esetén a gyógyszerterápiás arsenálból az alábbiak jelentőségét emeljük ki: „non-szelektív” b-blockolók, nitrátok, ACE-gátlók, „kombinált” diuretikus kezelés, valamint porta-thrombosis esetén – az anticoagulatio.

PORTALIS HYPERTENSIO ÉS A GASTROINTESTINALIS TRACTUS

Péter Zoltán dr.
Fővárosi Szent László Kórház
Budapest

1. Portalis hypertensio okozta elváltozások a tápcsatornában

1.1. Pathomechanismus

A portalis nyomás normális körülmények között 8 Hgmm alatt van, értékét számos fiziologiás tényező (táplálékfelvétel, mozgás, napszak) befolyásolja. Portalis hypertenzióról beszélünk, ha a portalis nyomás tartósan 10 Hgmm felett van. Ennek leggyakoribb oka a májcirrhosis, ritkábban Budd-Chiari-syndroma, v. portae thrombosisa, endemiás területeken a schistosomiasis. Cirrhosisban a portalis nyomás fokozódását a regenerációs göbök comprimáló hatásával és a collagen lerakódásával magyarázzák. A portalis rendszerben kialakuló emelkedett nyomás hatására a vér kisebb nyomású területek felé áramlik a spontán porto-systemás collateralisok útján. Ezek praedilectiós helye a gastro-oesophagealis régió, de collateralisok alakulhatnak ki az anorectalis régióban, a retroperitoneumban, a lép körül, az umbilicalis vénák rendszerében, a béltractus és a hasfal között is. A nyelöcső varixok kialakulásához legalább 12 Hgmm portalis nyomás szükséges. A portalis hypertensio okától függetlenül hyperdynamias keringés alakul ki mind a portalis, mind a systemás keringésben.

1.2. A portalis hypertensio tápcsatornai következményei – elváltozások

A portalis hypertensio következtében varixok és nyálkahártya eltérések alakulhatnak ki a tápcsatorna bármelyik szakaszán. A varicositas leggyakrabban a nyelöcsőben jelentkezik és a varix vérzések is többnyire innen származnak. Ritkábbak a gyomor varixai, de a kezelésük nehézségei miatt különösen fontosak. A vékony- és vastagbél varicositása még ritkább.

A nyálkahártya elváltozások közül leginkább a portalis hypertensiv gastropathia ismert és tanulmányozott, de leírták a vastag- és vékonybél nyálkahártyájának portalis hypertensio következtében fellépő elváltozását is (portalis hypertensiv entero-, illetve colopathia).

2. A portalis hypertensio tápcsatornai szövödményei – vérzések

A portalis hypertensio okozta tápcsatornai elváltozások jelentősége az azokból származó vérzésekben rejlik. A fekélyből származó tápcsatornai vérzésekkel szemben a nyelőcső és gyomor varixából eredők ritkán szűnnek meg spontán, és ha ez be is következik, gyakoriak az újravérzések. Magas morbiditással (májbetegség decompensálódása, portalis encephalopathia, hepatorenalis syndroma, különböző bacterialis fertőzések) és mortalitással járnak (ha a májbetegség parenchymásan is súlyosan decompensált, akkor az első vérzés mortalitása 30-50%, az újravérzéseké kisebb). A portalis hypertensiv gastropathiából általában occult vérzés származik, masszív vérzés ritkán fordul elő. A tápcsatorna alsóbb szakaszainak portalis hypertensióra visszavezethető vérzései ritkák.

3. A portalis hypertensio tápcsatornai szövődményeinek secundaer praeventiója – az újravérzések megelőzése

3.1. Életmódra vonatkozó tanácsok

Fontos a kímélő életmód és az alkoholtilalom a májbetegség kompenzáltságának elősegítése céljából. Kerülni kell a fizikai megerőltetéseket, mert azok vérzést provokálhatnak. Fontosak a rendszeres orvosi ellenőrzések, hogy a megfelelő gyógyszeres kezelést biztosíthassuk és a decompensatiót időben felismerhessük.

3.2. Gyógyszeres kezelés

A nem-selectiv beta-blockolók csökkentik a perctérfogatot és splanchnicus vasoconstrictiót okoznak, ezáltal csökkentik a portalis nyomást. A propranolol alkalmazása terjedt el leginkább. Napi 2-3×10 mg-os adagban javasolt elkezdni, majd az adagot fokozatosan emelni kell a pulsus 25%-kal való csökkenéséig (ha a vérnyomás ezt lehetővé teszi). A nitratok (pl. nitroglycerin, isosorbid mononitrat, isosorbid dinitrat) az intrahepaticus ellenállás csökkentése és splanchnicus vasoconstrictio révén szintén csökkentik a portalis hypertensiót. Hatékonyságuk az újravérzés megelőzésében megegyezik a propranololéval és a két gyógyszercsoport tagjait társítva hatásuk tovább fokozódik.

3.3. Eszközös beavatkozások

A varix ruptura sürgősségi kezelésében alkalmazott sclerotisatiót vagy ligaturát, a varixok eltűnéséig electiven folytatva, az újravérzések veszélye jelentősen csökkenthető. A ligatura az utóbbi időben kezdi háttérbe szorítani a sclerotherapiát, mert az előbbivel a varixok szanálása kevesebb ülésben érhető el. Hátránya, hogy a kisebb mértékű hegesedés következtében a varixok kiújulása könnyebben bekövetkezik, mint sclerotisatiót követően. A most kialakuló álláspont szerint a varixok szanálását ligaturával érdemes kezdeni, majd ha már csak vékony vénák láthatók, a kezelést tanácsos sclerotherapiával folytatni a megfelelő hegesedés elérése céljából. Ha sclerotisatióval vagy ligaturával nem sikerül az újravérzéseket megszüntetni, TIPS (transjugularis intrahepaticus porto-systemás shunt) képzése jön szóba. Mivel ez sok szövődménnyel és viszonylag magas mortalitással jár, egyelőre csak transzplantációra váró betegek esetében javasolt.

3.4. Műtéti megoldások

A porto-cavalis, a spleno-renalis és a mesenterico-cavalis shunt műtétek célja a portalis hypertensio csökkentése és ezáltal a varicositasból származó vérzések megelőzése. A fenti műtéteket kb. 25%-ban követi portalis encephalopathia kialakulása és magas mortalitással is járnak. A nyelöcső transectio és devascularisatio a varixok lokális ellátását jelenti, ezek is magas mortalitással járnak. A műtéti megoldások közül hosszú távon a májátültetés biztosítja a legjobb eredményt.

4. A portalis hypertensio tápcsatornai szövődményeinek primaer praeventiója – az első vérzés megelőzése ismert varicositas esetén

A secundaer praeventiónál felsorolt életmódra vonatkozó tanácsok a primaer praeventióban is javasoltak. Az első varix vérzés gyógyszeres megelőzésére elsősorban propranolol adnak, de egyes vizsgálatok a nitratokat ez esetben is egyenértékűnek találták a beta-blockolókkal. Mégis a gyakorlatban inkább a propranolol valamilyen ellenjavallata esetén használjuk a nitratokat. Ugyancsak a gyógyszeres kezelés ellenjavallata esetén, ha fokozott vérzési rizikó áll fenn, szóba jön a ligatura és a sclerotisatio is az első varix vérzés megelőzése céljából.

5. A portalis hypertensio tápcsatornai szövődményeinek kezelése – a vérzések kezelése

5.1. Nyelöcső varix ruptura

Az acut felső tápcsatornai vérzés ellátását a beteg shocktalanításával kell kezdeni. Ezt követően kerülhet sor a sürgős felső panendoscopyra a vérzésforrás megállapítása és lehetőség szerint vérzéscsillapítás céljából. Nyelöcső varix ruptura esetén a sclerotherapy 80-90%-ban állítja meg a vérzést, egyes adatok szerint ligatúrával ennél is kedvezőbb eredmények érhetők el. Az endoscopos kezelést gyógyszeres kezeléssel javasolt kiegészíteni. A leghatásosabb szernek ma a somatostatint tartják, melyet 5 napon át folyamatos infúzióban kell adni. A kórházba kerülés előtt, bolusban adva is, 75-80%-ban hatásos terlipressin Magyarországon nincs forgalomban. Ha a vérzés ezekkel a módszerekkel nem uralható, akkor Sengstaken szondával történő vérzéscsillapítás javasolt. Rövid időn belül fellépő, kezelésre refractaer vérzések esetén TIPS vagy shunt műtét jön szóba. A vérző májcirrhosis betegek mortalitását csökkenti a rövid idejű prophylacticus antibiotikus kezelés (pl. p.o. vagy szondán át adott napi 2×400 mg norfloxacin).

5.2. Gyomor varix ruptura

A gyomor fundusának varixaiból eredő vérzés megszüntetésére legtöbbször a cianoacrylat szövetragasztót javasolják. Ha ez nem eredményes Sengstaken szondával is lehet próbálkozni. Ligatúrával még nincs elég tapasztalat. A nyelőcső varix rupturánál leírt gyógyszeres kezelés itt is javasolt.

5.3. Egyéb tápcsatornai vérzések

A portális hypertensio okozta egyéb tápcsatornai elváltozásokból származó vérzések kezelésére nincs általánosan elfogadott álláspont. A portális nyomást csökkentő gyógyszerek adása mellett különböző endoscopos vérzéscsillapító módszerek alkalmazhatók (sclerotisatio, argon plasma coagulatio stb.).

GYERMEKKORI MÁJBETEGSÉGEK ÉS SZEREPÜK A FELNŐTTKORI MÁJBETEGSÉGEK KIALAKULÁSÁBAN

Szönyi László dr.
Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekklinika
Budapest

Vannak olyan gyermekgyógyászati májbetegségek, melyek csak csecsemő vagy gyermekkorban fordulnak elő, mint az epeutak fejlődésének rendellenességei: a biliaris atresia, a choledochus cysta, az intrahepaticus epeút hypoplasia. A májbetegség tüneteivel jelentkező veleszületett anyagcsere-betegségek szintén az élet első napjaiban, hónapjaiban okoznak tüneteket, de bizonyos esetekben a klinikai tünetek felnőttkorban jelennek meg. A hatékony diagnosztika és időben beállított megfelelő kezelés és a májátültetés következtében egyre több gyerek, egyre több betegségben éri el a felnőttkort, így ezen kórképek megismerése hasznos információ a felnőttekkel foglalkozó orvosok számára is.

Biliaris atresia (BA)

A BA az epe ürülésének teljes képtelensége az epeutak elzáródása, destructiója vagy hiánya miatt. A betegség csak csecsemőkorban fordul elő, gyakorisága 1:14.000. Ez a leggyakoribb, életet veszélyeztető májbetegség csecsemő és gyermekkorban. Kezelés nélkül a halál 8 hónapos kor körül gastrointestinalis vérzés, fertőzés, chronicus májelégtelenség miatt következik be. Nagyon kevesen érik meg a 3 éves kort. Ritkán porto-enterostomia, porto-cholecystostomia végezhető a 6-8 hetes kor előtt. Cirrhosis, portalis hypertensio minden, epeelfolyást nem biztosító esetben kialakul. A kisdetek egy és másfél éves koruk között halnak meg. Az epeelfolyás hiánya esetén az egyetlen lehetőség a túlélésre a májátültetés. A műtét eredménye ebben a betegségcsoportban a legjobbak közé tartozik.

Choledochus cysta

Az extrahepaticus epeutak részleges vagy teljes tágulatát choledochus cystának nevezzük. A betegség ritka, incidenciája Európában 1:200.000, Japánban 1:13.000. Etiológiája ismeretlen. Időben felismert cysta sebészi úton kezelhető és a szövődmények kialakulásának kockázata lényegesen csökkenthető.

***Intrahepaticus epeút hypoplasia extrahepaticus tünetekkel –
Alagille-syndroma***

Az Alagille-syndroma extrahepaticus tüneteinek gyakorisága	
Extrahepaticus tünetek	Gyakoriság (%)
Csontosodási eltéré	87 - 50
Embryotoxon	89 - 70
Jellegzetes arc	95 - 75
Cardiovascularis eltérés	95 - 85

Cardiovascularis eltérés az esetek több mint 90%-ban része a syndromának. Legjellemzőbb anomalia az arteria pulmonalis perifériás stenosisa, mely a vitiummal járó esetek 88%-ban igazolható izoláltan vagy más vitiummal együtt. A jellegzetes arc felismerhető jelei a magas, előreálló homlok, enyhe hypertelorismus, mélyen ülő szemek, keskeny, hegyes, kicsiny áll, lapos orrgyök, egyenes orr. Minden 2. betegben csont eltérés található: csigolya anomalia, különösen a csigolya testek összeolvadása. A gyermekek növekedésben és motoros fejlődésben elmaradtak. Esetenként vesekárosodás (mesangioliipidosis) alakul ki. Az esetek 12-14%-ban cirrhosis alakul ki. Májcirrhosis vagy a cholestasis szövödményeinek kialakulása esetén indokolt a májtransplantatio elvégzése. Alagille-syndroma miatt végzett májtransplantatio kockázata nagyobb más chronicus májbetegséggel összehasonlítva.

Hereditaer kórképek

A hereditaer betegségek egy részénél a máj betegsége határozza meg a kórképet, míg más esetben a máj és epeutak betegségeinek jelentősége lényegesen kisebb a klinikai kép alakításában.

A **galactosaemiában** a galactose-1-phosphat uridyl transferase hiánya következtében a galactose metabolizmusa akadályozott. A betegség gyakorisága 1:18000 - 180000. A kóros gén a 9-es chromosomán található. A betegség az első hét végén, a 2. héten jelentkezik icterussal, vérzékenységgel. A májkárosodás jelentős, de a szövettani eltérés nem jellemző: steatosis hepatis, periportalis epeút proliferációval. Súlyos formában kialakuló sepsis halálos is lehet. Galactosementes diéta bevezetése gyanú esetén is célszerű. A **hereditaer fructose intolerantia** oka a fructose-1-phosphate-aldolase hiány, gyakorisága 1:20000. Fructose tartalmú étel fogyasztása, bevezetése után hányás, hypoglycaemia, verejtékezés, sápadtság jelentkezik, a májban jelentős necrosissal. Fructose és sucrose tartalmú ételek adásának felfüggesztése a toxikus metabolitok kiürülése után, 2-3 napon belül észlelhetően jó hatású.

Tyrosinaemia I. típus. A fumaryl acetoacetat hydrolase (FAH) következtében kialakuló betegséget I. típusú tyrosinaemiának hívják. A betegség autosomalis recessiv módon öröklődik. Előfordulásának gyakorisága Kanadában a legmagasabb, 1:700. Skandináviában ez az arány 1:50.000. Klinikai megjelenésében két forma különíthető el. Acut forma: A tünetek az élet első hónapjában jelentkeznek hányás, hasmenés, fejlődési elmaradás formájában. A

májbetegséget vérzékenység, hypoproteinaemia, hyperbilirubinaemia jelzi. A serum tyrosin és methionion szint emelkedett. Az alpha-foetoprotein szint rendszerint nagyon magas. Generalizált aminoaciduria és glycosuria igazolható, a tyrosin anyagcsere metabolitjainak kimutatása mellett. Rachitis jelei igen korán megjelenhetnek. A betegek néhány hónapon belül májelégtelenségben exitálnak. Subacut-chronicus forma: Jellemző a kisdudor vagy óvodás korban jelentkező fejlődésben elmaradás, D-vitamin rezisztens rachitis és kemény, szabálytalan alakú máj splenomegáliával. A rachitis biokémiai és fizikális tünetei súlyosabbak a májbetegség tüneteivel. Fokozódó coagulopathia minden esetben igazolható. A serum alpha-foetoprotein szint emelkedett. Kezeletlen esetben generalizált aminoaciduria, glycosuria, phosphaturia észlelhető a tyrosin anyagcsere metabolitjainak (succinyl acetoacetat, succinyl acetoacetat) ürítése mellett. A betegség zajlását acut intermittáló porphyriára emlékeztető rosszulletek tarkítják hányással, intenzív hasfájással, haspuffadással. A rosszulletek alkalmával megnő a vizelettel ürített delta-amino-levulinsav mennyiség. A betegekben gyakran alakul ki hepatocellularis carcinoma, mely néhány éven belül halálhoz vezet. Norvégiában ismert a tyrosinaemiának egy chronicus formája is, mely iskoláskorban kezdődik rachitis tüneteivel, mérsékelt májérintettséggel és kezdetben normális serum alpha-foetoprotein szinttel. A hepatocellularis carcinoma az élet második évtizedének végén jelentkezik.

Az alpha-1-antitrypsin hiány (AAH) az endoplasmás reticulum raktározási betegségei közé tartozik. Ezekben a betegségekben a kóros molekula sejten belüli transportja károsodik és ezért a molekula a sejten belül marad, raktározódik. A kóros gén a 14 chromosoma hosszú szárán helyezkedik el. A leggyakoribb allél az M. A PiZZ phenotypus társul leggyakrabban AAH tüneteivel. A PiZZ phenotypus Észak-Európában 1:1600 incidenciájú, Magyarországon 1:10.000. Az AAH gyermekkorban-csecsemőkorban májbetegséget okoz, felnőtt korban emphysemával jár. Svédországi, prospectív tömegszűrő vizsgálat tapasztalata szerint a PiZZ újszülöttek 11%-ában már csecsemőkorban kialakul cholestasis és 6%-ukban az élet első hónapjában egyéb tünetekkel járó májbetegség. A többiek tünetmentesek, de 50%-uk esetében az első évében kóros májfunkciós laboratóriumi értékeket mutattak ki és további 36%-uk esetében 8 éves korig. PiZZ phenotypusú felnőttek 12-19%-ban találtak májcirrhotist. Az AAH miatt kialakult májbetegségnek oki kezelése nincs. Végző stádiumú cirrhosis esetén májátültetés szükséges.

A peroxisomák betegségei klinikai és biokémiai szempontból heterogen betegségcsoportot alkotnak. A peroxisomák 0,3-1,5 mikrométer átmérőjű, membrannal körülvett crystalloid tartalmú sejtorganellumok. Számuk nem állandó, szükségletnek megfelelően keletkeznek, illetve tűnnek el. Eddig 17 peroxysomával összefüggő betegséget írtak le. A betegségekre vagy a peroxisomák kieső funkciója következtében felszaporodó metabolitok vagy a hiányzó vegyületek által kiváltott kóros folyamatok jellemzőek. Tekintettel arra, hogy a peroxisomák aktívan részt vesznek a zsíryanycserében a betegségek általában súlyos neurodegeneratív tünetekkel járnak.

Csecsemőkori hepatitisz szindrómát okozó veleszületett anyagcsere-betegségek	
<i>Kórképek</i>	<i>Jellemző tünet, laboratóriumi lelet</i>
Galactosaemia	nem glucose redukáló anyag a vizeletben
Fructosaemia	fructosuria (fructose fogyasztás után!)
Tyrosinaemia I. típus	magas serum tyrosin koncentráció
Alpha-1-antitrypsin hiány	alpha-1-antitrypsin phenotypus
Mucoviscidosis	széklet albumin
Niemann-Pick betegség	csontvelőben sphingomyelin felhalm
Gaucher betegség	csontvelőben Gaucher-sejtek
Neonatalis haemochromatosis	vas felszaporodás a májban
Légzési lánc betegség	serum lactat/pyruvat arány >30
Peroxisomalis betegségek	magas serum és vizelet pipekolsav szint végtagrendellenesség

Kórképek Jellemző tünet, laboratóriumi lelet

Galactosaemia nem glucose redukáló anyag a vizeletben

Fructosaemia fructosuria (fructose fogyasztás után!)

Tyrosinaemia I. típus magas serum tyrosin koncentráció

Alpha-1-antitrypsin hiány alpha-1-antitrypsin phenotypus

Mucoviscidosis széklet albumin

Niemann-Pick betegség csontvelőben sphingomyelin felhalm.

Gaucher betegség csontvelőben Gaucher-sejtek

Neonatalis haemochromatosis vas felszaporodás a májban

Légzési lánc betegség serum lactat/pyruvat arány >30

Peroxisomalis betegségek magas serum és vizelet pipekolsav szint végtagrendellenesség

Familiaris kórképek

Nagyon ritka, autosomalis recessiv öröklődésű, cholestasissal járó, familiaris májbetegségek tartoznak ebbe a csoportba. Benignus recurráló intrahepaticus cholestasissal a sárgasággal és viszketéssel járó epizódok közötti teljes klinikai és funkcionális remissio jellemző. Icterus fennállása esetén a májban centrolobularis cholestasis figyelhető meg minimális hepatocellularis necrosissal. Az epizódok étvágytalansággal kezdődnek, majd viszketés és icterus alakul ki. Egy-egy epizód néhány naptól akár két évig is tarthat. Progressiv familiaris intrahepaticus cholestasis eseteiben teljes remissio soha sincs és a betegség progressiv. Ebbe a csoportba tartozik a Byler kór, melyet a Byler család 7 tagjánál írtak le először 1969-ben. A kórképre jellemző a csecsemőkorban megjelenő és változó mértékű icterus, hepatosplenomegalia, fejlődésben súlyos elmaradás,

kínzó viszketés, gyakori lazább széklet, emelkedett serum alkalikus phosphatase, néhány esetben emelkedett verejték Cl szint, normális vagy alacsony serum gamma GT és cholesterin szint. A betegek általában gyermekkorban meghalnak, kevesen érik meg a 20 éves kort. A Byler-kór kezelésében a partialis epediversio jó hatásúnak látszik. Ilyenkor az epe egy része a cholecysta és a bélfal közé illesztett bélcsatornán át ürül. A diversiót követően az általános állapot javul, a viszketés megszűnik, csökken a serum epesav szintje. Az utóbbi évtizedekben azt tapasztaljuk, hogy az alapkutatás eredményeit nagyon gyorsan hasznosíthatjuk a klinikai gyakorlatban mind a diagnosztika, mind a terápia területén. Különösen igaz ez a gyermekkori májbetegségekre. Így válik kezelhetővé egyre több, eddig reménytelen kimenetelű májbetegség.

A GYÓGYSZER-METABOLIZMUS GENETIKAI HÁTTERE AZ ANITBIOTIKUMOK METABOLIZMUSÁNAK SZEREPE A GYÓGYSZER-INTERAKCIÓK HÁTTERÉBEN

Makara Mihály dr.
Fővárosi Szent László Kórház
Budapest

A gyógyszer kölcsönhatásokat farmakológiai, farmakokinetikus és farmakodinámiai kölcsönhatásokra oszthatjuk.

A farmakokinetikus kölcsönhatások több szinten jelentkezhetnek: (a.) A gyógyszer felszívódásakor (pl. az erythromycin és digoxin) (b.) A gyógyszer eloszlásakor (pl. szállítóhelyről való leszorítás; (pl. sulfonamid – coumarin) (c.) A gyógyszer metabolismusa során (enzimek inductiója, inhibíciója, competitio) és (d.) A gyógyszer eliminációjakor (pl. probenecid – penicillin).

A metabolikus kölcsönhatások többsége a máj p450 rendszerében játszódik, amely a máj endoplasmaticus reticulumában lévő, oxydatív metabolizmust végző, több, mint 30 fajta izoenzimből álló rendszer. Az interakciókban egy adott enzimre vonatkozóan a gyógyszer lehet substrat, inhibitor vagy inductor. A rendszert bonyolítja a genetikus polymorphismus, egy adott vegyületnek a különböző enzimekre gyakorolt eltérő hatása, a substratok több párhuzamos metabolikus útja, az enzimkinetikában levő különbségek, az egyéb szintű kölcsönhatások, valamint a beteg egyéb betegségei, illetve és szokásai.

A genetikus polymorphismusból a lassú és gyors acetylatio már régóta ismert. Az újabban megismertek közül fontos a CYP 2D6 izoenzim polymorphismusa (az európaiak 5-10%-a lassú metabolizáló).

Az erythromycin és a clarithromycin a p450 rendszer számos enzimjét gátolja (de az azithromycin nem); a fluoroquinolonok, az isoniazid és a ketoconazol ugyancsak enzimgátló hatásúak. A nem antimicrobás szerek közül a cimetidin a legáltalánosabb gátló vegyület. Az inductorok közül a rifampin érdemel leginkább említést.

Néhány konkrét példa a p450 rendszeren létrejövő interakciókra: az erythromycin és a clarithromycin a CYP3A4 gátlásával 4-5-szörösére fokozhatja a carbamazepin és a cyclosporin vérszintjét, míg a cisaprid és az astemizol szintjének emelkedése QT-

megnyúláshoz és arrhythmiahoz vezethet. A fluoroquinolonok a CYP1A2 gátlásával növelik a theophyllin és coumarinok hatását.

AZ ANTIVIRÁLIS SZEREK SZEREPE A MÁJBETEGSÉGEK KEZELÉSÉBEN

Telegdy László dr.
Fővárosi Szent László Kórház
Budapest

Chronicus B hepatitis

- *Interferon-alpha: heti 3x5-10 ME 6 hónapig*

Indikáció:

HBsAg + e-ag és/vagy HBV DNS pozitívítás,
Májbiopszia: bármilyen aktivitású chr. hepatitis.

Ellenjavallat:

Már kialakult cirrhosis
Leukopenia – thrombopenia
Depressio, egyéb pszichiatriai betegség
Cerebrovasc. laesio (anamnesisben is)
Szívritmus-zavar, decompensált szívbetegség
Hyperthyreosis, nehezen egyensúlyban tartható diabetes
Autoimmun betegség, szervtransplantatio utáni állapot

Eredmény:

50-70% tartós remissio (GPT norm., HBV DNS neg.)

- *Lamivudin napi 100 mg egy évig*

Indikáció:

mint fent

Ellenjavallat:

allergia, terhesség
(Tehát interferon ellenjavallatok, IFN hatástalansága esetén és már kialakult cirrhosis bármely stádiumában is adható.)

Eredmény:

90% HBV DNS negatív, klinikai remissio
Cirrhosisban: a progressio megáll, a Child stádium javul
Szervtransplantatio után: kivédi a relapsust
Utóbbi két esetben a kezelés tartama: élete végéig.

Chronicus C hepatitis

• *Interferon-alpha heti 3x5-6 ME 1 évig*

Indikáció:

HCV RNS pozitivitas
Progressióra utaló szövettani aktivitás

Ellenjavallat:

mint fenn, kivéve: klinikailag compensált, szövettanilag aktív cirrhosis

Eredmény:

20-30% tartós remissio, a kezelték fele recidivál

• *Interferon-alpha (heti 3 X. 3 E) + ribavirin napi 800-1000 mg 1 évig*

Ellenjavallat:

az interferon ellenjavallatai +
anaemia, ischaemiás szívbetegség, TIA, veseelégtelenség
terhesség vagy hatásos anticonceptio hiánya mindkét nemnél

Eredmény:

50% feletti tartós remissio
A nem reagálóknál is szövettani javulás.

A hatásosságot valószínűleg fokozza:

adjuvatio amantadinnal, ursodesoxycholsavval, non-steroid
gyulladáscsökkentővel.

A kezelési stratégia megtervezésekor egyedileg kell mérlegelni a várható hasznot (progressio várható üteme, életminőség javulása, várható élettartam növekedése) és a várható mellékhatások okozta veszélyeket. Az interferon, ribavirin, lamivudin kezeléseket az OEP különkeretből finanszírozza, kijelölt hepatologiai szakrendelések rendelhetik, a diagnosztikus

és terápiás protokollokat szakmai bizottság ellenőrzi, a felhasználók az OEP felé anyagi és szakmai elszámolással tartoznak.

Újdonságok a kezelés terén: B-hepatitisben új nucleosid analógok (adefovir), C-hepatitisben új interferon (PEG = polyethylenglycolhoz asszociált, retard hatású IFN) állnak intenzív klinikai vizsgálatok alatt. Az előzetes eredmények igen biztatóak: nagyobb hatásfok, jobb tolerancia.

MÁJBETEGSÉGEK ELLENI VÉDŐOLTÁSOK, VÉDŐOLTÁSOK MÁJBETEGEKNEK

Rókusz László dr.
MH Központi Honvéd Kórház, Infektológia
Budapest

Összefoglalás

1. Májbetegségek elleni védőoltás

Jelenleg a vírusok okozta májgyulladások közül a Hepatitis A vírus (HAV) és a Hepatitis B vírus (HBV) eredetű betegségek megelőzésére van lehetőségünk.

1.1. A hepatitis A vonatkozásában a jelenlegi járványügyi helyzet a világban elfogadható, míg hazánkban jónak mondható; Magyarország az alacsony incidenciájú területek közé tartozik (5-15‰). Az alacsony incidenciájú területeken végzett seroepidemiológiai vizsgálatok azonban azt igazolják, hogy ezekben az országokban a lakosságnak csupán kb. 10%-a vészeli át gyermekkorban a hepatitis A-t. Az átvészeltés csak kb. 50-55 éves korra éri el a 70%-ot. A fogékonyak magas aránya következtében potenciális veszélyhelyzet alakulhat ki HAV terjedési lehetőségek esetében (árvíz, földrengés körzetében, ill. zárt közösségekben). Az általános személyi higiénés rendszabályok betartása, a biztonságos ivóvíz-, szennyvíz- és élelmiszerkezelés mellett specifikus védelemre is szükség van az A hepatitisben szenvedő betegek környezetében, valamint endemiás területek látogatása esetében, ill. katasztrófa helyzetekben.

Hepatitis A vonatkozásában aktív és passzív védőoltás áll rendelkezésre. Magyarországon jelenleg 3 inaktivált vírust tartalmazó hepatitis A vaccinát törzskönyvezték (AVAXIM®; HAVRIX®; VAQTA®). A betegek közvetlen kontaktjainak gyors (passzív) védelmére továbbra is a g-globulin oltás alkalmazása ajánlott az expozíciót követő 14 napon belül (0,02 ml/ttkg im. adagban).

1.2. A hepatitis B súlyos népegészségügyi probléma a világon. A WHO adatai szerint 2000-ben a világon kb. 400 millió ember hordozta a vírust és kb. 1 millió ember hal meg hepatitis B vírus (HBV) okozta fertőzés következtében heveny májgyulladásban, májzsugorban, ill. májrákban. Magyarországon a vírushordozók aránya kb. 1%. A HBV terjedési módjai közül kiemelendők: a perinatalis, a sexualis, a horizontális és a percutan módok. Hazánk az alacsony praevaletenciájú országok közé tartozik A hepatitis B fertőzés megelőzésében a passzív és az aktív megelőzés jön szóba. Passzív megelőzésre hyperimmun serum globulint (HBIG), ill. immun serum globulint (ISG) alkalmazhatunk. A HBIG adás indikációs területe felnőttkorban az egészségügyi dolgozók inokulációs vagy contaminációs balesete HBsAg tartalmú vérrel, testnedvvel; amennyiben valamely okból nem kaptak aktív vaccinatiót (ez esetben baleset esetén soron kívüli vaccina booster oltás adandó), a HBsAg pozitív májbetegség miatt májtransplantációban részesült betegek havonta esedékes immunoprofylaxisa, a re-infekció megelőzésére; valamint az akut HBV fertőzésben szenvedő

beteggel létesített sexualis kontakt-személy védelme; míg újszülöttkorban a HBV verticalis transmissio elleni passzív-aktív immunprophylaxis része. Aktív immunprophylaxisra géntechnológiai úton előállított, tiszta, jó antigenitással rendelkező **recombinans vaccinákat** alkalmazunk (ENGERIX-B, H-B-VAX II). A hepatitis B oltás 14 éves korban kötelező (3 alapoltás). Szintén kötelező a felsőfokú egészségügyi képzést adó oktatási intézmények első éves hallgatói számára. Hepatitis B elleni védőoltás javasolt továbbá: hepatitis B acut beteg, ill. chronicus HBV hordozó sexualis partnereinek és fertőzési veszélynek kitett család kontaktjainak; haemodialysált betegeknek és haemophiliásoknak Továbbá javasolt még a következő személyek számára: akik sexualis szokásuk, magatartásuk, életvitelük miatt fokozott veszélynek vannak kitéve; kábítószerélvezők; azon külföldi országokba utazóknak, ahol a hepatitis B előfordulása jelentős és a látogató hosszabb időt tölt az adott országban. Javasolt vaccinatiós séma: 0, 1, 6 hónap. A védőoltást im. injekció formájában javasolt beadni.

Vaccinatio májbetegeknél

Az immunológiailag károsodott betegek három nagy csoportra oszthatóak:

- a. Nem HIV okozta súlyos mértékű immunkárosodásban szenvedők (pl. leukaemiás beteg, tartósan szteroidot szedő, sugárkezelésben részesülő beteg);
- b. HIV-fertőzött személyek;
- c. Azok a betegek, akik valamilyen részleges immunkárosodással bírnak (pl.: asplenia, veseelégtelenség, alkoholos májbetegség, diabetes mellitus).

Az élő vírus-vaccinák az a-b. csoportokban ellenjavalltak, a c. csoportban adhatók (pl. oralis polio). A chronicus májbetegségben szenvedőknek javasolt bacterialis polysaccharida vaccina adása. Gyakori a leukopenia, a complementhiányos állapot, a chemotaxis zavara és csökkent a sejt-mediálta immunitás. Májcirrhosisban a portosystemás shunttel rendelkező betegeknek károsodott a baktériumok clearance-e és nő az infekciók súlyossága. Általában az immunológiai válaszkészségük ezen betegeknek rosszabb, ezért nagyobb adagokra és gyakoribb emlékeztető oltásra van szükség. Amennyiben szükséges az adása, mind az antigén-, mind az ellenanyagtartalmú oltás adható. A májcirrhosisban szenvedő betegek várható fő infekciós szövődménye a pneumococcus pneumonia és az influenza. Ezért **pneumococcus és influenza elleni vaccinatio** feltétlen indokolt. Az utóbbit évente javasolt adni. **Tetanus és diphtheria oltás** indokolt, Morbilli-Mumps-Rubeola ellenes védőoltás, Hib és meningococcus elleni vaccina egyéb indikáció esetén javasolt a rutin védőoltások közül. Az egyéb nem rutin jellegű védőoltások nem ellenjavalltak, szükség esetén (utazás, epidemiológiai helyzet stb.) adhatók. 1997-ben amerikai szerzők közölték, hogy a pneumococcus infekció aquirálása szempontjából magas rizikójú betegek pneumococcus-elleni védőoltása költséghatékony. Ez a kérdés különösen fontos, mert ugrásszerűen megnőtt a penicillin rezisztens pneumococcusok előfordulási aránya. Az emlékeztető oltásra 5-6 évet lehet várni. Az influenza A és B elleni védőoltás biztonságos és hatékony. Tojás allergia esetén az oltás ellenjavallt, anaphylaxia veszélye miatt. Az egészségügyi dolgozók részéről is jelentős figyelmet érdemel a védőoltások megszervezése, a betegek kijelölése és végrehajtása. A risk-benefit számítások szerint sokkal jobban megéri a védőoltásokat beadni, mintsem a mellékhatásoktól tartásunk.

A HB-VAX DNA és az Engerix-B ajánlott adagolási sémája

Vaccinálendő csoport	Vaccina és dózis			
	HB-VAX DNA		Engerix-B	
	mg	ml	mg	ml
: HBsAg poz. anya újszülöttje	5	0,5	10	0,5
: mások, 10 évnél fiatalabb korosztály	2,5	0,25	10	0,5
: 10-19 év közöttiek	5	0,5	20	1,0
: > 19 év	10	1,0	20	1,0
: ISU (pl. HD)	40	1,0	40	2,0

MÁJTRANSPLANTÁLTAK GONDOZÁSA

Görög Dénes dr.
SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika
Budapest

Az egyre hatékonyabb immunsuppressio és ezzel párhuzamosan az eredmények javulása a májátültetések számának rohamos növekedését eredményezte az 1980-as évtized második felében és a beavatkozás rutin eljárássá vált a végstádiumú chronicus májbetegségek és a heveny májelégtelenség kezelésében. Nyugat-Európában és Észak-Amerikában az 1 millió lakosra jutó májtranszplantációk száma 5-22 között változik (1999-es adat). Ez a szám Magyarországon 2000-ben 2,4 volt. A jóval kisebb transzplantációs aktivitás ellenére hazánkban is növekszik a transzplantált májjal élők száma és egyre valószínűbb, hogy az alapellátásban, illetve bármely szakterületen dolgozó kollégák praxisuk során találkozhatnak ilyen beteggel.

Májátültetés után a beteg néhány napos intenzív osztályos kezelést igényel még szövődménymentes esetben is. További 2-3 hetet tölt általános sebészeti osztályon, majd ezt követően kerül ambulanter sebészeti-hepatologiai gondozásba. A műtét időpontjától távolodva egyre kisebb a valószínűsége az életet veszélyeztető szövődmények előfordulásának, ezért 3 hónapig hetente, 6 hónapig 2 hetente, majd havonta ellenőrizzük a beteget. Egy év elteltével a transzplantatio előtti kivizsgálást végző belgyógyász (hepatologus) ellenőrzi a beteget, de speciális probléma esetén a transzplantációs osztály is rendelkezésre áll.

A beteggondozás, mint feladat időbeli megosztása a különböző szakterületek között nem önkényes, hanem a lehetséges szövődmények előfordulási idejétől függ. Közvetlenül műtét után a primaeren nem működő máj, az arteria hepatica vagy vena portae thrombosis, a postoperatív vérzés (melynek hátterében leggyakrabban véralvadási zavar áll), veseelégtelenség, légzési elégtelenség és szív működési zavar a leggyakoribb szövődmény, amely az intenzív osztályos kezelés mellett ismételt műtétet vagy műtéteket, esetleg újabb májátültetést tesz szükségessé. A kilökődési reakció, amely az esetek felében jelent problémát, általában egy héttel a műtét után jelentkezik. Ugyanígy többnyire 5-7 nappal a transzplantatio után jelentkezhetnek a bacterialis és/vagy gombafertőzés első klinikai tünetei. Az epeúti anastomosis varratelégtelenségét szintén a postoperatív első hét végén észlelhetjük. A vírus, elsősorban a cytomegalovirus fertőzés előfordulása a műtét utáni 3-4 héttől bármikor lehetséges. A Hepatitis C re-infekció tünetei legkorábban három héttel a májátültetés után jelentkezhetnek. Hónapokkal a májtranszplantatio után fellépő szövődmények közül kiemelendő:

1. az extra- és/vagy az intrahepaticus epeutak szűkülete, acut cholangitissal vagy anélkül, melynek hátterében ischaemiás (konzerválási) károsodás, chronicus rejectio, arteria hepatica szűkület állhat;

2. az alapbetegség kiújulása (elsősorban a HCV okozta chronicus grafitkárosodás, illetve primaer májtumor esetén annak recidivája a májban, tüdőben, csontokban stb.)

3. fertőzések

4. malignus daganatok (bőr tumorok, Kaposi-sarcoma, lymphoproliferatív betegségek)

A májtransplantációon sikeresen átesett betegek gondozásának elsődleges célja, hogy a grafit minél tovább működjön. A másodlagos, de szintén jelentős cél, hogy a grafitműködés fenntartására irányuló kezelés kedvezőtlen hatásait kivédjük vagy sikeresen kezeljük. A grafitműködés fennmaradását szolgálja az immunsuppressio, az alapbetegség kiújulása esetén annak kezelése, az epekőképződést megakadályozó gyógyszerek adása, az epeút-szűkületek kezelése és egyes esetekben az anticoagulálás. Ezek közül az immunsuppressiót kell kiemelni, aminek a mellékhatásaira, nevezetesen a nephrotoxicitásra, az infekciókra, a hyperglycaemiára, hypercholesterinaemiára, leukopeniára, neurológiai tünetekre különösen figyelni kell.

A betegkövetés alapja a laboratóriumi vizsgálat. Vizsgáljuk a májfunctiót, a veseműködést, az anyagcserét, a vérkép alakulását, a véralvadást, a serumfehérje és albumin szintet. Ezek a vizsgálatok kórházi vagy szakrendelői laborban is elvégezhetőek. Speciális vizsgálatnak számít az immunsuppressiv gyógyszerek (cyclosporin, tacrolimus) vérszintjének meghatározása. Ezek a vizsgálatok nemcsak a budapesti, hanem a szegedi, debreceni, vagy pécsi transplantációs centrumban is elvégezhetőek. Tumoros alapbetegség esetén szükséges a tumor markerek közül az AFP meghatározása is. A betegek rendszeres mikrobiológiai monitorizálása a közvetlen postoperatív időszakban rendkívül fontos, később, az ambuláns ellenőrzés során klinikai tünetektől függően végzünk ilyen vizsgálatokat. Mivel a cytomegalovirus infekció nem mindig jár tünetekkel, legalábbis kezdetben, a nagy rizikójú csoportban szűrő vizsgálatra is szükség van. Amennyiben az alapbetegség C vírus okozta cirrhosis volt, műtét után a vírus aktivitását monitorizáljuk és összevetjük a klinikai képpel és a szövettani vizsgálat eredményével az esetleges re-infekció kórismézésére. Hepatitis B vírus esetén az aktivitás mellett fontos az ellenanyag szint rendszeres mérése a szérumban, hiszen ettől függően kell adni az anti-B gamma globulint a re-infekció megelőzésére.

A képalkotó vizsgálatokat az első három hónapban szűrővizsgálatként is, később meghatározott indikáció alapján végezzük. Az indikáció részben a beteg panaszai, részben a laborvizsgálatok alapján fogalmazható meg. A daganatos alapbetegség kivételt képez, amennyiben panaszmentesség és jó májműködés esetén is három hónaponként hasi UH, félévenként hasi és mellkasi CT, csontscintigraphia javasolt két évig, majd ezt követően csak évenként. **Invasív vizsgálatokat** (májbiopszia, per cutan transhepaticus cholangiographia, ERCP, angiographia) csak akkor végzünk, ha egyéb eljárásokkal nem jutunk pontos diagnózishoz.

Példák a felsorolt vizsgálatok alkalmazására:

– májbiopszia: steroid rezisztens acut rejectio (elkülöníteni a sejtes infiltrációval járó kórképektől); chronicus grafit károsodás gyanúja (a kiváltó ok – chronicus rejectio, HCV re-infekció, toxicus hatás; és a károsodás súlyosságának a megállapítása – fibrosis index).

– PTC: intra és/vagy extrahepaticus epeútszűkület(ek) gyanúja – MR cholangiographia kiválthatja.

– ERCP: extrahepaticus és/vagy intrahepaticus epeútszûkület(ek) – acut pancreatitis és sikertelen drainage esetén acut cholangitis veszélye!

– angiographia: arteria hepatica, vena portae elzáródás vagy szûkület gyanúja – CT angiographia kiválthatja (kevésbé invasív).

Összefoglalva, a májtranszplantált beteg ambuláner gondozása rendszeres fizikális és laborvizsgálatból áll, beleértve az immunsuppressio monitorizálását is. Alapbetegségtõl függõen a fizikális és laborvizsgálatot esetenként ki kell egészíteni speciális vizsgálatokkal. Kóros paraméter észlelésekor további vizsgálatokra és szakkonzíliumokra is szükség lehet. A gyors kivizsgálás életmentõ lehet, mert az immunsuppressio miatt egyes betegségek lefolyása súlyosabb és gyorsabb. Eredményes gondozás a beteg jó együttmûködése nélkül nem lehetséges.