

MÁJCIRRHOSIS ÉS SZÖVŐDMÉNYEI

Prof. Dr. Hunyady Béla

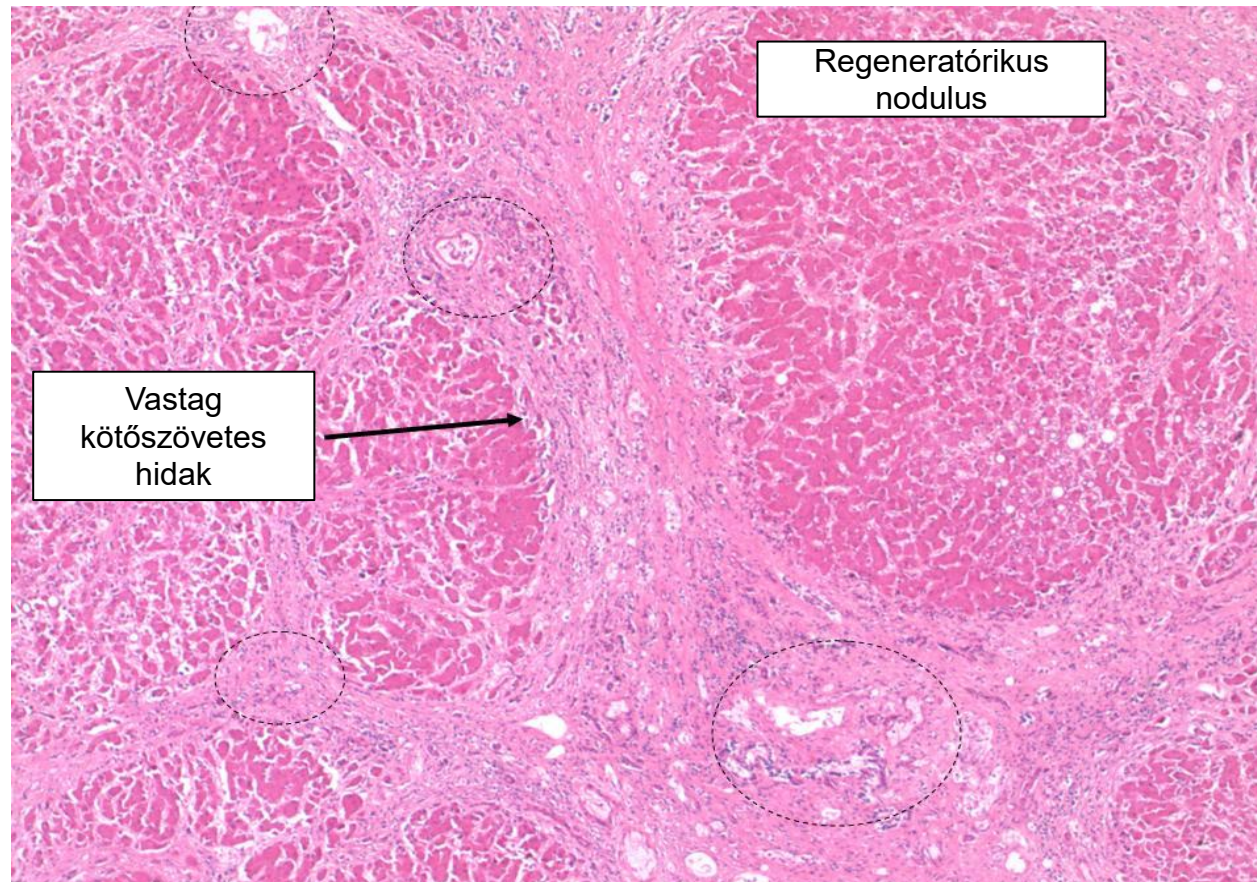
Pécsi Tudományegyetem

Ajánlott irodalom: J Hepatol 2018;69(2):406-460.

Májcirrhosis

A májstruktúra krónikus májbetegségek végstádiumában kialakuló irreverzibilis kötőszövetes átalakulása, regenerációs nodulusokkal, ami a májműködés romlásához, majd májelégtelenséghez, és ennek következményeihez vezet.

Évente 6-8.000 ember halálát okozza Magyarországon



Májcirrhosis tünetei

- Aszimptomatikus – „véletlenül” kerül felismerésre
- Szimptomatikus (előrehaladott, dekompenzált májcirrhosis jelei)
 - Gyengeség, fáradékonyság, étvágytalanság, izomsorvadás
 - Sárgaság, ascites, oedema
 - Encephalopathia
 - Gasztrointesztinális vérzés

Májcirrhosis fizikális jelei

Korai: nincs tünet, nincs fizikális jel

Előrehaladott: dekompenzáció tünetei, fizikális jelei

- Megtekintés
 - Fetor
 - Tudatzavar (number connection test, EEG), ataxia, flapping tremor
 - Icterus (se.bi > 40 $\mu\text{mol/l}$), subicterus (se.bi 20 - 40 $\mu\text{mol/l}$)
 - Ascites, oedema, scrotális oedema, umbilikális hernia
 - Tág hasfali vénák (caput medusae)
 - Anaemia
 - Csillag naevus
 - Palmar/plantar erythema
 - Dupuytren kontraktúra
 - Gynecomastia, testis atrophia, masculin szőrzet elvesztése
- Kopogtatás
 - Máj nagysága, ascites, hydrothorax
- Tapintás
 - Máj, lép (nagyság, felület, szél, konzisztencia, érzékenység)

Diagnosztika

- Anamnézis, fizikális vizsgálat, alap laborok, kompenzátsátság vizsgálata
 - GCS, vitális paraméterek, West-Haven kritériumok, cirrhosis fizikális jelei
 - Vércép, vércukor, máj enzimek, vesefunkciók, ionok
 - Kompenzátsátság (Child-Pugh): bilirubin, INR, albumin, ascites, encephalopathia (+ cholinesterase, TCT)
 - Dekompenzátsátság formájának megítélése (akut májelégtelenség, végstádiumú cirrhosis, vagy ACLF)
- Májstruktúra vizsgálata
 - Szövettan (ritkán kerül biopsziára sor)
 - Nem-invazív: biokémiai fibrosis score, elasztográfia
- Májbetegség eredetének vizsgálata, differenciál diagnózis
 - Anamnézis (alkohol, vegyszer, gyógyszer, családi környezet)
 - Vírus markerek (A, B, C, E hepatitis)
 - Immunológia (ANA, a-ds-DNA, AMA, ANCA, ASMA, immun elfo)
 - Anyagcsere: vas, transferrin, réz, ceruloplasmin, α 1-antitripszin, metabolikus paraméterek
 - Epeúti paraméterek (ALP, GGT; UH, CT, MR, MR-cholangiográfia)
 - Cardio/vascularis-, egyéb okok keresése
- Hepatocellularis carcinoma vizsgálata
 - UH; gyanú esetén CT, MR, CE-UH, alpha-fetoprotein

Elasztográfián alapuló fibrosis diagnosztika

| | |
|-------------------|---|
| Fibroscan: | Vibráció-kontrollált tranziens elasztográfia |
| ARFI : | Akusztikus lökéshullámon alapuló képalkotás |
| SSWE: | Supersonic shear wave elasztográfia |
| ASWE: | Aixplorer shear wave elasztográfia |
| MRE: | Mágneses rezonancia elasztográfia |

Biokémia/biológiai fibrosis diagnosztika

APRI score: GOT, thrombocytá alapján

FIB-4: életkor, thrombocytá, GOT, GPT alapján

Fibrotest: életkor, nem, a-2 makroglobulin, haptoglobín, GGT, apolipoprotein A1, bilirubin

Fibrometer: életkor, prothrombin, a-2 makroglobulin, hialuronsav

Hepascore: életkor, nem, bilirubin, GGT, hialuronsav, a-2 makroglobulin

ELF: hialuronsav, prokollagén-III-peptid, metalloproteáz I szöveti inhibitor

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST Level (IU/L)}}{\text{AST (Upper Limit of Normal) (IU/L)}} \times \frac{100}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}} = \text{Yellow Box}$$

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = \text{Yellow Box}$$

Májcirrhosis osztályozása etiológia szerint

- Alkoholos (micronoduláris, Laennec cirrhosis)
- Metabolikus, enzimopathiák
 - Nem-alkoholos steatohepatitis (NASH)
 - Wilson kór, haemochromatosis, α 1 antitripszin hiány
- Post hepatitises (macronoduláris)
 - HBV, HCV
- Immun-eredetű
 - Autoimmun hepatitis
 - Primér biliaris cholangitis
 - Primér sclerotizáló cholangitis
- Szekunder biliáris
 - Tartós epeuti obstrukció, chr. pancreatitis
- Cardialis, vascularis
 - Krónikus szívelégtelenség
 - V. portae, v. hepatica obstrukció/occlusio
- Gyógyszer-okozta
- Cryptogen (ismeretlen eredetű, kb. 10%)

Klinikai osztályozás: Child-Pugh, MELD

| Pont | Bilirubin μmol/l | Albumin g/l | INR | Encephalo- pathia | Ascites |
|-------------|-----------------------------|------------------------|------------|------------------------------|-------------------|
| 1 | < 34 | > 35 | < 1.7 | Nincs | Nincs |
| 2 | 34 – 51 | 28 – 35 | 1.7 – 2.3 | 1 – 2 | Enyhe |
| 3 | > 51 | <28 | > 2.3 | 3 – 4 | Közepes Súlyos |

Child-Pugh A: össz pont 5 – 6 (kompenzált)

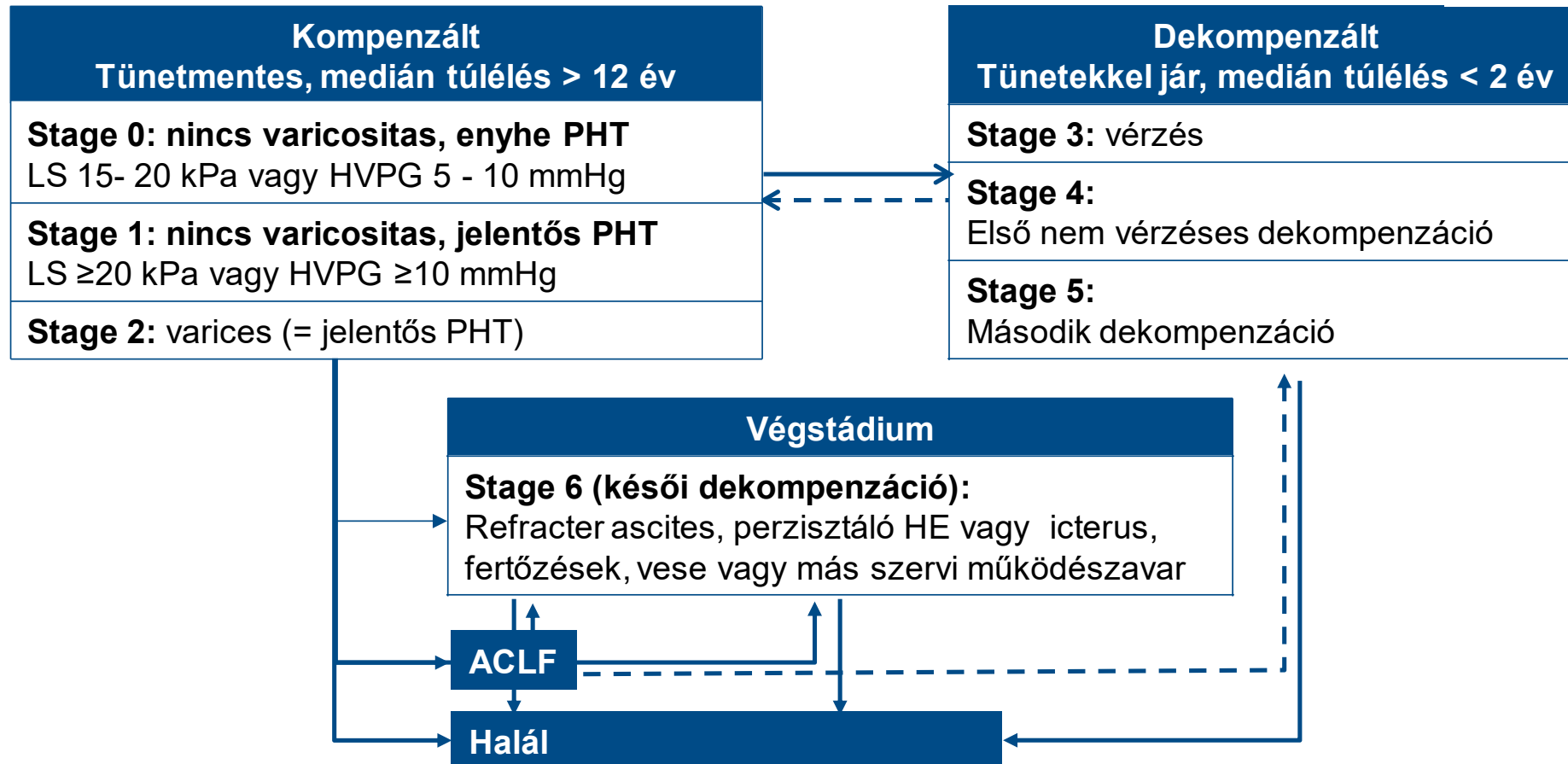
Child-Pugh B: össz pont 7 – 9 (dekompenzált)

Child-Pugh C: össz pont 10-15 (súlyosan dekompenzált)

Model for Endstage Liver Disease (MELD) score: bilirubin, PTR, creatinin, ± Na alapján

Extra pontok speciális helyzet (korai HCC), tünetek (viszketés) miatt

Májműködés kompenzáltóságának stádiumai (EASL)



ACLF, acute-on-chronic májelégtelenség; PHT, portális hipertenzió; DC, dekompenzált cirrhosis; HVPG, hepatico-venosus nyomás gárdiens; LS, liver stiffness (mjtömöttség); HE, hepaticus encephalopathia

D'Amico G, et al. J Hepatol 2018;68:563–76;
EASL CPG dekompenzált cirrhosis. J Hepatol. 2018.

Májcirrhosis általános kezelési stratégiája

- Fibrózis-gátló gyógyszer nem áll rendelkezésre
- Fontos a progresszió megállítása, a dekompenzáció késleltetése

Alapbetegség

Alkoholos májbetegség

Nem alkoholos steatohepatitis (NASH)

Gyógyszer okozta májkárosodás

Hepatitis B vírus

Hepatitis C vírus

Autoimmun hepatitis

Haemochromatosis

Primer biliáris cholangitis (PBC)

Primer sclerotizáló cholangitis

Wilson kór

Hepatocellularis carcinoma

Kezelési lehetőség

Absztinencia

Életmód/táplálkozás megváltoztatása

Kiváltó gyógyszer elhagyása

Antivirális kezelés (nukleozid analóg)

Antivirális kezelés (interferon-mentes)

Szteroid (budenozid) ± azathioprin

Phlebotomia, desferoxamin, deferasirox

Ursodeoxycholsav, obeticholsav

Epeúti szűkületek tágítása/sztentelése

Réz sók, réz-szegény diéta, trientin, D-penicillamin

Sorafenib, TACE, RFA

Táplálkozás szempontjai májcirrhosisban

| Szempont | Mennyiség |
|----------------------|-------------------------|
| Napi energiabevitel | 35-40 kcal/ideális ttkg |
| Napi fehérjebevitel | 1,2-1,5 g/ideális ttkg |
| Napi rostbevitel | 25-45 g |
| Napi étkezések száma | 5-7 |

Egyéb szempontok

Napi többszöri kis étkezés

Lefekvés előtt komplex szénhidrát tartalmú snack fogyasztása

Zöldségekben és tejtermékekben gazdag étrend

Elágazó láncú aminosavak preferálása

Klinikailag nyilvánvaló vitaminhiányok kompenzálása

Kéthetes multivitamin készítmény kúra dekompenzált májbetegeknél

Hiponatraemia lassú pótlása

Magas mangán tartalmú élelmiszerek (pl. olajos magvak) kerülése

Vörös húsok kerülése

MÁJCIRRHOSIS SZÖVŐDMÉNYEI
(DEKOMPENZÁCIÓ, MÁJELÉGTELENSÉG)

Májcirrhosis komplikációi, szövődményei (dekompenzáció formái)

- Ascites
 - Refracter ascites
- Vesműködés-zavar
 - Dilúciós hyponatraemia
 - Akut vesekárosodás (AKI)
 - Hepatorenalis syndroma (HRS)
- Pulmonalis szövődmények
 - Hepaticus hydrothorax
 - Hepatopulmonalis syndroma
 - Porto-pulmonalis hypertensio
- Cirrhosisos cardialis myopathia
- Mellékvese dysfunctio
- Infekciók
 - Spontán bakteriális peritonitis
 - Húgyúti, légúti, bőr infekciók
- Coagulopathia
- Gastrointestinalis vérzés
 - Varix, fekély, GAVE
- Hepaticus encephalopathia
- Osteopathia
- Hepatocellularis carcinoma
- Acute-on-chronic liver failure (ACLF)
- Májelégtelenség, májkóma

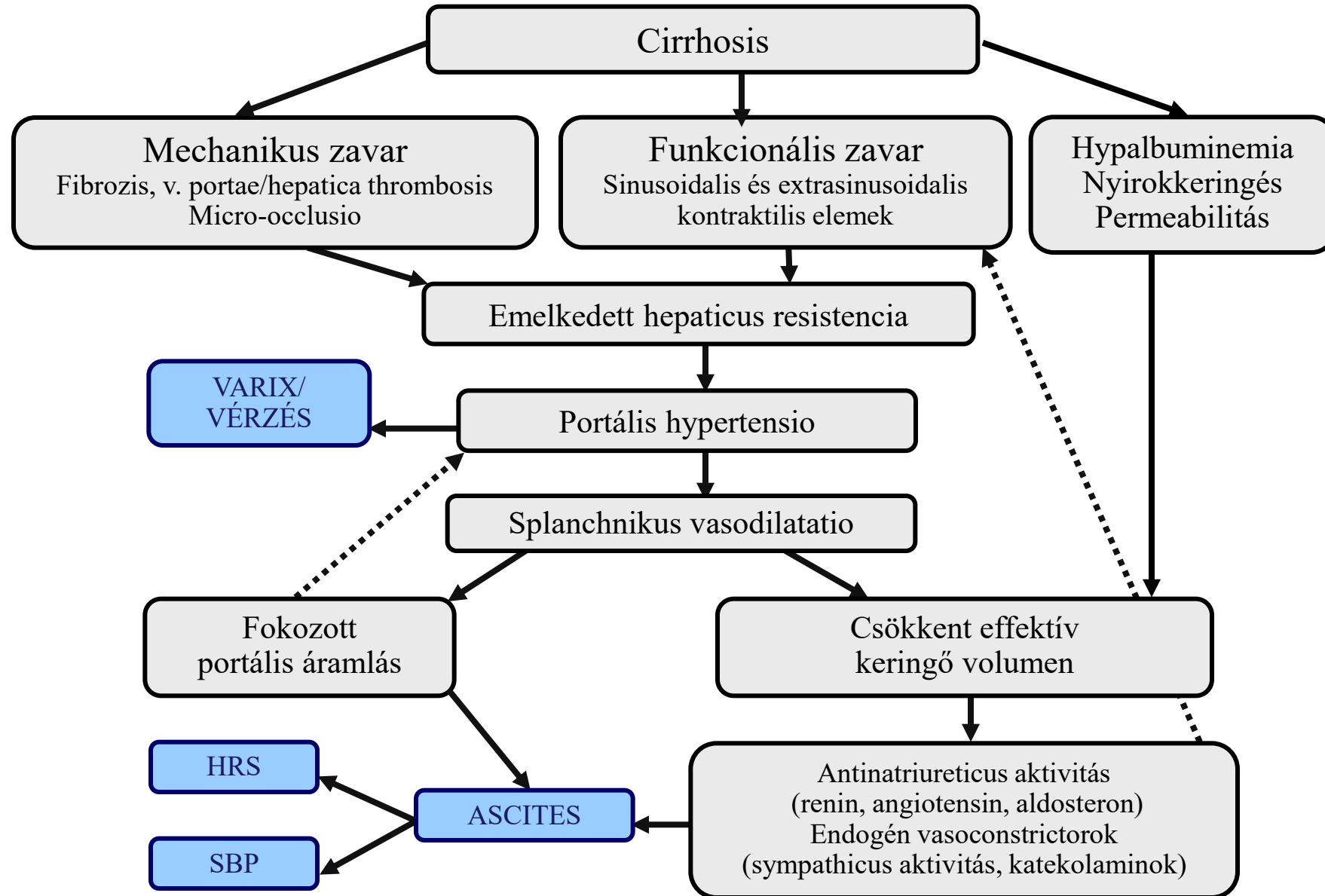
**Komplikáció, dekompenzáció kialakulásakor
májátültetés mérlegelése szükséges!**

PORTÁLIS HIPERTENZIÓ

Portális hipertenzió (PHT)

- Véna portae nyomása >10 Hgmm
 - Presinusoidális, sinusoidális, postsinusoidális
- Okok
 - Cirrhosis
 - Vena portae/hepatica thrombosis
 - Kisér elzáródás (venoocclusive betegség)
- Következmény
 - Ascites, oedema, varixok (varixvérzés), splenomegália, alacsony TCT
- Diagnózis
 - UH, CT (indirekt: kollaterálisok)
 - Doppler UH (indirekt: áramlási irány és sebesség mérése)
 - Angio-CT
 - Endoscopia (indirekt: varixok; cirrhosis diagnózisakor kötelező)
 - Direkt nyomásmérés (invazív, napi gyakorlatban nem használjuk)

Portális hipertenzió patomechanizmusa és következményei



ASCITES

Ascites

- Ascites: szabad hasi folyadék
 - Nem komplikált: nem infektálódott, nem refrakter, nincs veseműködés-zavar
 - Grade 1: képkalkotó vizsgálattal mutatható ki
 - Grade 2-3: fizikális vizsgálattal mutatható ki
 - Komplikált: infektálódott (SBP), refrakter, veseműködés-zavar
 - Okok: cirrhosis (75%), malignitás (10%), szívelégtelenség (3%), pancreatitis (<3%), egyéb (11%)
- Diagnosztikus paracentesis indikációi:
 - Új keletű ascites
 - Az ascites rosszabbodik, vagy más komplikáció jelentkezik
- Ascites vizsgálata:
 - Neutrophil szám (>0,25 G/L SBP-t jelez), bakteriológia, citológia
 - Ascites total protein
 - Total protein <15 g/L: spontán bakteriális peritonitis (SBP) kockázatot jelent
 - Szérum-ascites albumin grádiens (SAAG)
 - SAAG \geq 11 g/L 97% megbízhatósággal az ascites PHT eredete mellett szól
 - LDH, amylase, bilirubin, Hb, stb.
 - Leoltás, citológia

Grade 1, Grade 2 nem komplikált ascites kezelése

- Grade 1: Nem igazolt, hogy bármilyen kezelés javítja az életkilátásokat
- Grade 2:
 - Diétás só-megszorítása (4.6–6.9 g/nap)
 - Diuretikumok
 - Cél: napi 0.5 kg testsúlycsökkenés
 - Napi 1 kg, ha oedema is van
 - Első vonal: mineralocorticoid-antagonista
 - Spironolacton; kezdő dózis: 100 mg/nap
 - » Ha nincs eredmény, 72 óránként +100 mg emelés, max. 400 mg/nap dóziséig
 - Nem kellő hatékonyság/spironolacton mellékhatás: kacs diuretikum
 - Furosemid; kezdő dózis: 40 mg/nap
 - » Ha nem eredményes, 40 mg/nap dózisémelés max. 160 mg/nap dóziséig
 - Etakrinsav: ajánlásokban nem szerepel, de mérlegelhető
 - Torasemid: Magyarországon nem elérhető
 - GI vérzés, veseelégtelenség, HE, Na⁺, K⁺ a diuretikum kezdés előtt korigándó
 - Tartós HE esetén diuretikum nem ajánlott
 - Vesefunkció, elektrolitok, HE gyakori ellenőrzése szükséges; rosszabbodás esetén diuretikum csökkentése/kihagyása
 - Az ascites rendezése után csökkentés, a minimálisan szükséges diuretikum dózis adandó
 - Izomgörcsök esetén albumin vagy baclofen adható

Grade 3 nem komplikált ascites kezelése

- Grade 3
 - Paracentesis
 - Az ascites teljes lebocsátása javasolt egyszerre (grade 1 evidencia és A szintű ajánlás)
 - Egyidejű plazmaexpánzió szükséges (albumin 8 g/L lebocsátott ascites)
 - SBP vagy AKI esetén is végezhető paracentesis
 - Paracentesis kontraindikációk:
 - Nem kooperáló beteg, hasfali fertőzés a punkció helyén, terhesség, súlyos coagulopathia, jelentős béldisztenzió

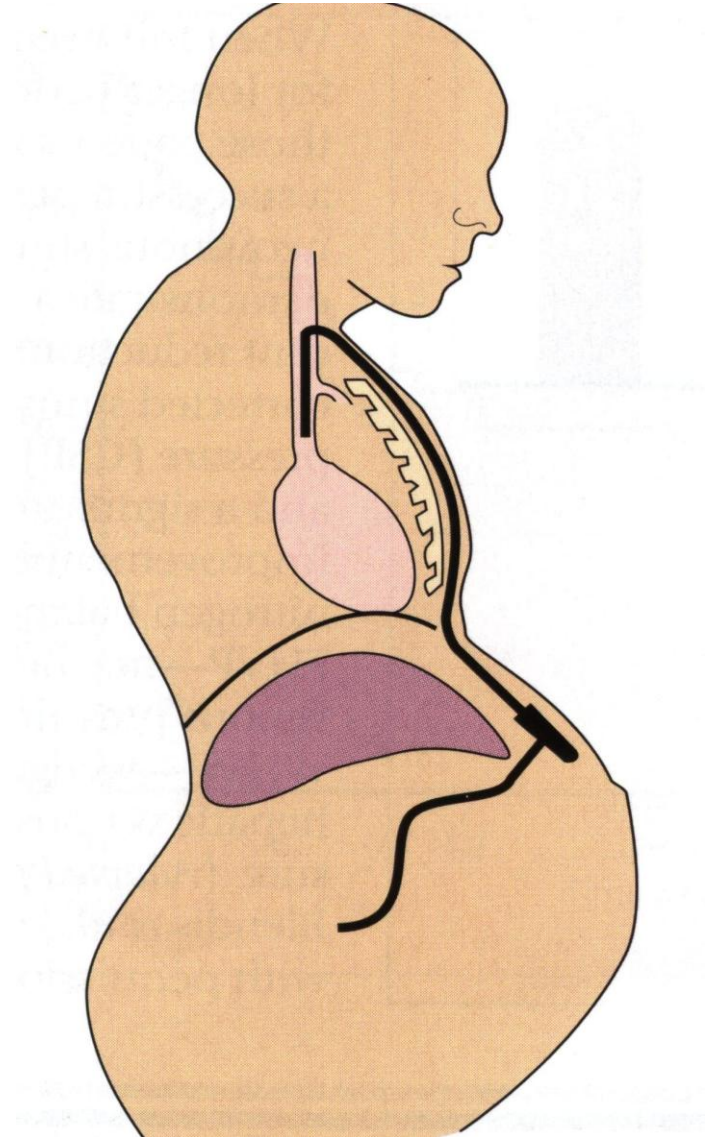
Refrakter ascites

- Megfelelő gyógyszeres kezeléssel nem mobilizálható, vagy a paracentesist követően rövid időn belül rekuráló ascites
 - Diuretikum rezisztencia vagy diuretikum intraktabilitás

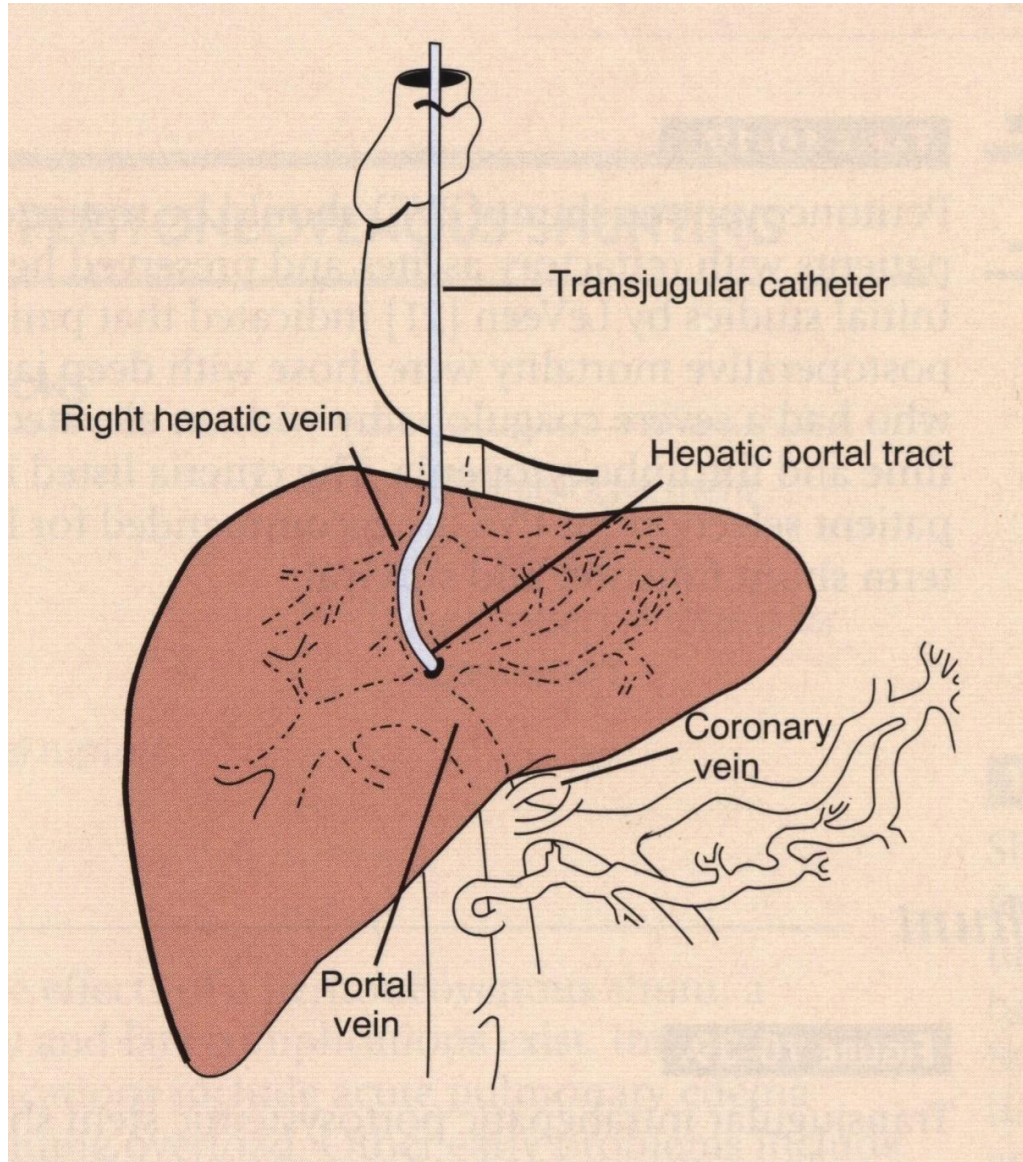
| Diagnosztikus kritériumok | |
|-------------------------------|--|
| Kezelés időtartama | Legalább 1 hetes intenzív diuretikus terápia* és só-megszorítás |
| Hatás hiánya | TS csökkenés <0.8 kg 4 nap alatt, és a Na ⁺ ürítés < Na ⁺ bevitel |
| Korai ascites rekurrencia | Grade 2 vagy 3 ascites visszatérése 4 héten belül |
| Diuretikum okozta komplikáció | <ul style="list-style-type: none">• HE: encephalopathia kialakulása más precipitáló tényező nélkül• Veseműködés-zavar: se. creatinin emelkedése >100%-kal, <177 μmol/L• Hiponatraemia: se Na⁺ csökkenése >10 mmol/L, <125 mmol/L-re• Hipo- vagy hiperkalaemia: se K⁺ <3 mmol/L vagy >6 mmol/L• Izomgörcsök |

*Spironolacton 400 mg/day és furosemid 160 mg/day (vagy a tolerálható legnagyobb dózis)

Peritoneo-venosus shunt (napjainkban nem ajánlják)



TIPS



Indikációk

- Refrakter ascites
- Recidiv varixvézések (akut TIPS)

Abszolút ellenjavallatok

- Súlyos májelégtelenség, hepaticus encephalopathia (grade > 1)
- Súlyos szívelégtelenség, súlyos tricuspidalis elégtelenség
- Súlyos pulmonális hipertónia (magas tüdőérnyomás)
- Aktív szepszis vagy súlyos fertőzés
- Nem kezelt epeúti elzáródás
- Kiterjedt policisztás májbetegség

Relatív ellenjavallatok

- Korábbi vagy visszatérő hepaticus encephalopátia
- V. portae trombosis vagy v. hepatica elzáródás
- Súlyos véralvadási zavar vagy jelentős thrombocytopenia
- Májdaganat (különösen centrális elhelyezkedésű)
- Mérsékelt pulmonális hipertónia
- Hepaticus artéria vagy cöliákia törzs szűkülete
- Epeutak tágulata, egyes anatómiai eltérések

Spontán bakteriális peritonitis (SBP)

- Definíció: ascites bakteriális infektálódása sebészi ok nélkül
 - **Ascites ANC > 0,25 G/l**
 - **± pozitív bakteriológia**
 - **± tünetek, ± HRS)**
- Másodlagos bakteriális peritonitis gyanúja:
 - Nagyon magas ANC
 - Többféle kórokozó
 - Magas ascites fehérje koncentráció
 - Kezelésre nem megfelelő válasz
- SBP okai:
 - Májműködés zavara
 - Portoszisztémás shunt-ök
 - Dysbiosis
 - Bakteriális diszlokáció
 - Cirrhosis miatti immunológiai működészavar
 - Genetikai faktorok

Spontán bakteriális peritonitis (SBP)

- Tünetek (lehet tünetmentes!):
 - Hasi fájdalom, érzékenység, hányás, hasmenés, ileus
 - Hiper- vagy hipothermia, hidegrázás, FVS magas (vagy alacsony)
 - Májműködés romlása, HE, shock, veseműködés-zavar, GI vérzés
- Diagnosztikus kritérium: **ascites neutrophil >0,25 G/L**
- Kórokozók (pozitív leoltás nem feltétele az SBP diagnózisak)

| GRAM-NEGATIVE BACILLI (70%) | ANAEROBES (5%) | GRAM-POSITIVE ORGANISMS (25%) |
|--|-----------------------|--|
| <i>E. coli</i> | <i>Bacteroides</i> | <i>Streptococcus viridans</i> |
| <i>Klebsiella</i> | <i>Clostridia</i> | Group D <i>Streptococcus</i> |
| <i>C. freundii</i> | <i>Lactobacillus</i> | <i>S. pneumoniae</i> |
| <i>Proteus</i> | | <i>S. aureus</i> |
| <i>Enterobacter</i> | | |

SBP kezelése

- Terápia:
 - **Albumin** (1.5 g/ttkg/nap majd a 3. naptól 1 g/ttkg)
 - Empirikus antibiotikum (3. generációs cephalosporin, kinolonok)
 - Magas antibiotikum rezisztencia vagy kórházi környezetben kialakult SBP: piperacillin/tazobactam vagy carbapenem
 - Pozitív leoltás esetén rezisztencia-vizsgálat szerint módosítandó
 - **Hatékonyság ellenőrzése: 48 óra elteltével ismételt paracentesis**
 - Hatékonyság kritériuma: ascites ANC csökkenése/normalizálódása
- Megelőzés/prophylacticus antibiotikum:
 - Korábbi SBP után
 - Alacsony ascites fehérje koncentráció (<10 g/L)
 - Gasztrointesztinális vérzés
 - Norfloxacin, ciprofloxacin, sulfamethoxazol-trimethoprim

PULMONÁLIS MANIFESZTÁCIÓK
ELŐREHALADOTT MÁJBETEGSÉGBEN

Pulmonalis manifesztációk cirrhosisban

- Hepaticus hydrothorax
 - Előfordulhat jelentős ascites nélkül is
 - Kezelés: az ascites kezelése + mellkas drainage
- Hepatopulmonalis syndroma (10-15%)
 - Kóros intrapulmonalis vasodilatatio előrehaladott májbetegéknél
 - Oka: fokozott NO termelés a tüdőben
 - Kezelés: vasoconstrictorok, korai transzplantáció
 - Új lehetőség: NO szintézis gátló (NG-nitro-L-arginine methyl észter)
- Portopulmonalis hypertensio (<1%)
 - Primer pulmonalis hypertensiohoz hasonló állapot
 - Emelkedett pulmonalis arterias nyomás, megnövekedett pulmonalis vascularis rezisztencia és normál pulmonalis capillaris wedge nyomás portális hypertensio mellett
 - Kezelés: oxygen, Ca-csatorna blokkolók, anticoagulatio
 - Új lehetőségek: prostacyclinek, endothelin receptor antagonisták (bosentan)
 - Előrehaladott esetben májtranszplantáció nem végezhető

VESEMŰKÖDÉS-ZAVAR
ELŐREHALADOTT MÁJBETEGSÉGBEN

Akut veseműködés-károsodás (acute kidney injury, AKI)

- Májbetegségben a veseműködés-zavar bármely formája előfordulhat
- Se. creatinin nem kellően tükrözi a csökkent GFR-t
 - A változás mértéke megbízhatóbb
- AKI:
 - Se. creatinin emelkedése $>26.4 \mu\text{mol/l}$ ($>0.3 \text{ mg/dl}$), vagy $>50\%$ a kiindulóhoz képest (lehet a normál tartományban!)
 - A cirrhotikus betegek 50%-ánál jelentkezik AKI
 - Precipitáló tényezők: mint HRS
 - Kedvezőtlen prognózis (különösen veszélyes a kórházi kezelés alatt kialakuló AKI)
 - Négy fokozat (grade 4 sem feltétlenül jelent HRS-t)
 - HRS-sel társulhat
 - Követés: vesefunkció (GFR) szoros követése szükséges
 - Járóbeteg-ellátásban és kórházi kezelés során is

HRS diagnosztikus kritériumai

Előrehaladott, ascitessel járó májbetegségben kialakuló reverzibilis veseműködés károsodás, elsődleges vesebetegség nélkül

| Kritérium | Klinikai jellemző |
|---------------------------------------|--|
| Előrehaladott májcirrhosis | Portális hipertónia, ascites |
| AKI kritériumok teljesülése | Szérumkreatinin szint $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ emelkedése 48 órán belül, vagy a kiindulási érték $\geq 50\%$ -os emelkedése ismerten vagy feltételezetten 7 napon belül (vagy 3 hónapon belül a legutolsó értékhez képest). |
| ICA kritérium | A vesefunkció nem javul a vízhajtók elhagyása és 1 g/ttkg/nap (legfeljebb 100 g/nap) intravénás albumin adásával két nap alatt. |
| Nincs shock | Nincs szeptikus, kardiális, hipovolémiás shock stb. |
| Nincs vesekárosító gyógyszerhasználat | Nincs NSAID, aminoglikozid, jódos kontrasztanyag stb |
| Nincs strukturális vesebetegség | Nincs proteinuria (< 500 mg/day) Nincs hematuria (< 50 vvt/nagyfelbontású látótér) Normális vese UH lelet (nincs veseparenchyma károsodás vagy húgyuti obstrukció) |
| Nincs akut tubuláris nekrozis | Vizelet neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) nem emelkedett |

AKI/HRS precipitáló tényezői

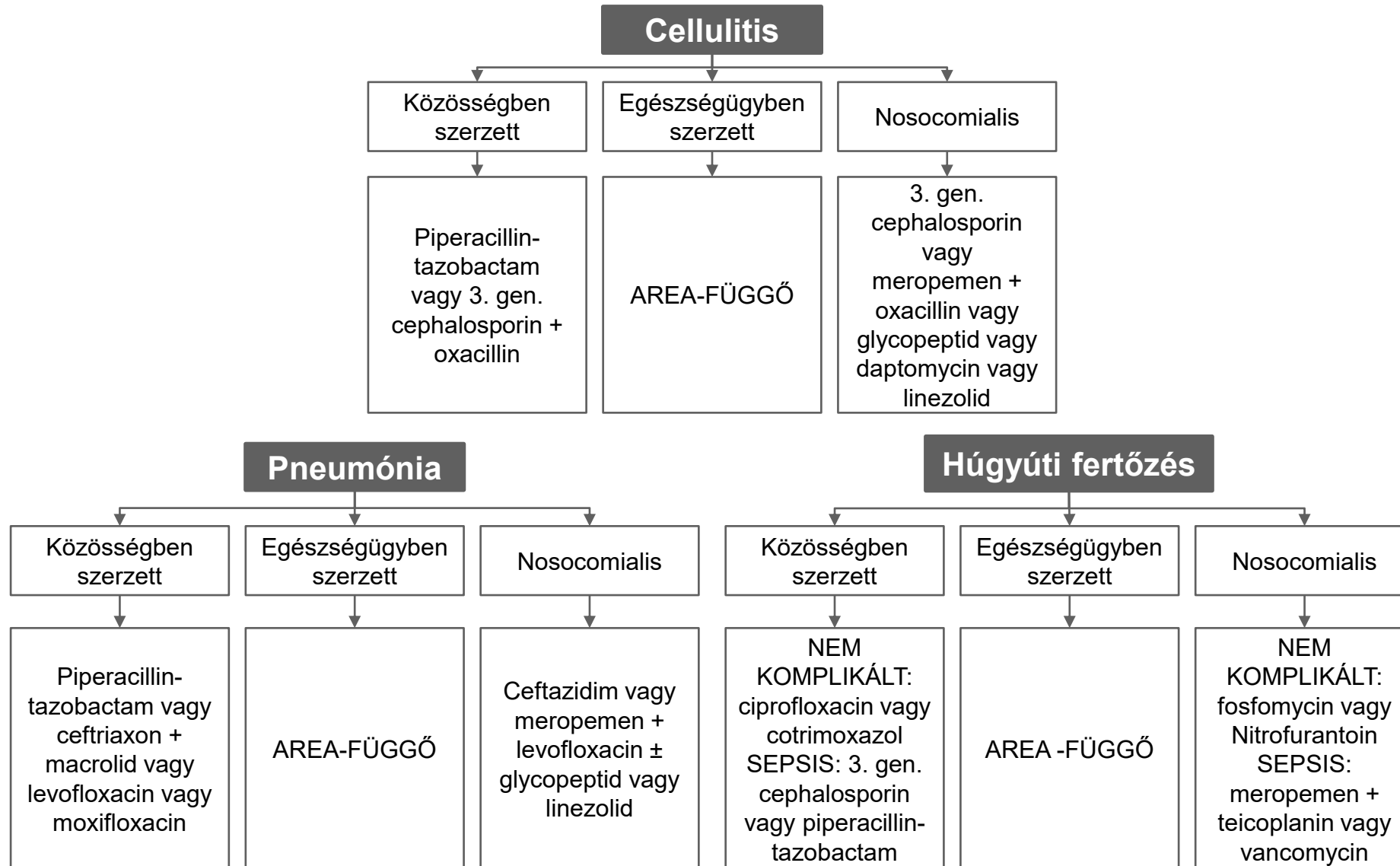
- Hypovolaemia
 - Hányás, hasmenés, láz, exiccosis
- Keringésmegingás
 - Sock, cardiovascularis vagy egyéb ok
- GI vérzés
- Túlzott diuretikus kezelés
- Nagy volumenű paracentesis albuminpótlás nélkül
- Bakteriális infekció (az esetek 30–60%-ában)
- Nephrotoxicus gyógyszer
- Alkohol abúzus

AKI-HRS kezelése

- Cél: a „kiinduló” sCr elérése; legalább 25% sCr csökkenés 48 óra alatt
- Precipitáló tényező megszüntetése (gyógyszerek!)
- **Terlipressin + albumin**
 - Napi 1 g/ttkg/nap albumin (minimum 40 g/nap)
 - 2 mg/nap folyamatos infúzióban, vagy 1 mg iv bólusok 4-6 óránként
 - Amennyiben 48 órán belül nincs kellő hatás, 12 mg/nap-ig emelhető
- Noradrenalin + albumin
 - 0.5–3 mg/óra, MAP>85 Hgmm (centrális vénán)
- Midodrin + octreotid + albumin
 - kevésbé hatásos, enyhébb esetekben
- Dialízis szükségessége egyénileg mérlegelendő
- TIPS általában ellenjavallt
- Végző megoldás a májátültetés

IMMUNDEFIENCIA, FERTŐZÉSEK

Bakteriális fertőzések: empirikus kezelés



HEPATICUS ENCEPHALOPATHIA

Hepaticus encephalopathia (HE)

Akut vagy krónikus májelégtelenség talaján kialakuló, potenciálisan reverzibilis KIR működészavar.

- Ok: előrehaladott májelégtelenség, shunt-keringés
 - toxicus metabolitok (NH₃)
 - hamis neurotransmitterek (octopamin, phenylethanolamine),
 - excitátoros transmitterek túlsúlya
 - aromás aminosav túlsúlya

HE fokozatai

| Fokozat | | Éberség | Klinikai tünet, jel |
|-----------------------------------|--------------|--------------------------|--|
| <i>Nincs HE</i> | Grade 0 | Éber | Nincs |
| <i>Rejtett HE (covert HE)</i> | Minimális HE | Éber | Gyakran csak speciális vizsgálatokkal kimutatható Kezdeményezőképesség és koncentráció csökkenése, enyhe memóriazavar előfordulhat. Nincs érdemi személyiség- és viselkedésváltozás. |
| | Grade 1 | Dezorientáció | Meglassultság, álmatlanság, depresszió, irritabilitás, nyugtalanság, agitáltság, alvási ritmus megváltozása, a logikus gondolkodás és a figyelem csökkenése. |
| <i>Nyílt HE (overt HE)</i> | Grade 2 | Szomnolencia Letargia | Térben és időben tájékozatlan, agresszivitás, bizarr viselkedés. Ataxia, flapping tremor van. |
| | Grade 3 | Szopor | Aluszékonyság, dezorientált, nyugtalan, agresszív. Fájdalomingerre reagál. Hiperaktív reflexek, Babinski tünet van. |
| | Grade 4 | Kóma | Ébreszthetetlen. Mély tudatzavar, areflexia, tág pupillák. |

HE: provokáló tényezők

- Megnövekedett fehérjekínálat
 - túlzott (>1 g/ttkg/nap) fehérjebevitel
 - gasztrointesztinális vérzés
 - székrekedés
- Fokozott fehérjelebomlás
 - fertőzések, szepszis
 - gyulladásos folyamatok
 - stressz-állapotok
 - Műtét
- Metabolikus zavarok
 - acidosis, laktát acidosis
 - azotaemia
 - cinkhiány
 - hypoglykaemia
 - alacsony Na⁺, alacsony K⁺, alacsony Mg⁺⁺
- Társuló akut májsejtkárosodás
 - alkoholfogyasztás
 - májkárosító gyógyszerek
 - addicionális vírushepatitis
 - endotoxin hatás
- KIR hatások
 - GABA-kötődést fokozó gyógyszerek (benzodiazepinek, barbiturárok, szedatívumok, tranquillánsok, phenothiazin)
- Keringési zavarok
 - hypovolaemia, hypotensio, hypoxia
 - TIPS beültetés
- Csökkent nitrogén ürítés
 - urea-ciklust gátló diuretikumok
 - veseelégtelenség

HE kezelése

- Akut, súlyos HE (G3-G4): magas mortalitás; intenzív ellátás szükséges
 - Provokáló tényező (infekció, vérzés) megszüntetése
 - Fehérje megszorítás, csak a szükséges ideig!
 - Glutarsin, Rochmalat, Hepa-Merz
 - Kevés bizonyíték hatásosságuk mellett
 - Extracorporalis májtámogatás (MARS, PROMETHEUS, plasmapheresis, cytosorb kezelés)
 - Válogatott esetekben akut májátültetés
- Krónikus/rekurráló G1-G2 HE:
 - Provokáló tényezők kerülése
 - Fel nem szívódó diszacharid: laktulóz
 - Fel nem szívódó antibiotikum: rifaximin
 - Elágazó szénláncú aminosavak, L-ornitin-L-aszpartát (LOLA)
 - Májátültetés

MÁJCIRRHOZIS – GI VÉRZÉSEK

L. GI vérzések előadás

MÁJELÉGTELENSÉG

Májelégtelenség

***A májműködés összeomlása krónikus májbetegség végstádiumában,
vagy akut májsejt károsodás miatt.***

- Akut okok
 - Mérgezés/toxicus: CCl₄, Amanita phalloides, phosphor, ethanol
 - Gyógyszer: paracetamol, halothan, idiosyncrasias reakció
 - Vírushepatitis: A, B, D, E, CMV, HSV
 - Cardiális/vasculáris
 - congestiv szívelégtelenség, AMI, Budd-Chiari sy, HELLP sy, venoocclusive disease, antiphospholipid sy
 - Egyéb: autoimmun hepatitis, terhességi zsírmáj, Wilson kór, rejekció
- Precipitáló faktorok cirrhosisban
 - Láz, szepszis, vérzés, diéta hiba (fehérje), második májbetegség (ACLF), HCC
- Tünetek
 - HE: Gyorsan romló mentális státus (ammónia 100-500 µmol/L)
 - Mélyülő icterus (se. bi 500-600 µmol/L)
 - Gyorsan romló haemostasis (nincs alvadás vagy megnyúlt INR)
 - Veseműködés-zavar, hepatorenális szindróma
 - Gasztrointesztinális vérzés

ACLF jellemzői

- Akut hepaticus dekompenzáció krónikus májelégtelenség mellett
- Máj- és más szervek elégtelensége, szisztémás inflammáció
 - Vese, CNS, légzés, keringés, koaguláció
- Precipitáló tényezők:
 - Bakteriális infekciók (az esetek 30–60%-ában)
 - Alkohol abúzus
 - GI vérzés
 - Keringésmegingás
 - HBV reaktiválódás (tenofovir vagy entecavir adandó!)
 - HAV vagy HEV infekció (HEV esetén ribavirin megkísérelhető)
 - AIH aktiváció (szteroid adandó!)
 - Wilson kór aktiváció
 - Gyógyszer

ACLF súlyossági fokozatai

| ACLF fokozat | Klinikai jellemzők |
|--------------|--|
| Nincs ACLF | Nincs szervelégtelenség, vagy csak egy, vesén kívüli szerv elégtelensége, creatinin <1.5 mg/dl, nincs HE |
| ACLF 1a | Csak veseelégtelenség |
| ACLF 1b | Csak egy, vesén kívüli szerv elégtelensége, creatinin 1.5–1.9 mg/dl és/vagy HE grade 1–2 |
| ACLF II | Két szerv elégtelensége |
| ACLF III | Három vagy több szerv elégtelensége |

Súlyos májelégtelenség kezelése

- Súlyos HE: ICU!
- Általános kezelés
 - Vitális funkciók biztosítása (légzés, keringés, veseműködés monitorozása, fenntartása)
 - Precipitáló faktor (vérzés, infekció) megszüntetése
 - Ex juvantibus vagy célzott antibiotikum (3. gen cephalosporin) + bélben ható (norfloxacin, rifaximin)
 - Agyi oedema csökkentése (mannitol, steroid),
 - Elektrolitok, sav-bázis egyensúly, savcsökkentő, B vitamin, thioctacid
 - Glucose + insulin + kálium infúzióban (glucagon)
 - Lactulose 30 ml/h hasmenés kialakulásáig (szondán át vagy enema), rifaximin, elágazó láncú aminosavak: L-ornithine - L aspartate (LOLA)
 - Haemostasis biztosítása: vérzéscsillapítás, FFP vérzés esetén
 - Extracorporalis májtámogatás (bridging): PROMETHEUS, MARS, plazmacsere, Cytosorb
 - Akut májtranszplantáció előkészítése (ALF vagy ACLF esetén mérlegelhető)
- Detoxikálás speciális esetekben
 - Acetaminophen: N-acetylcystein
 - Amanita phalloides: penicillin G, thioctacid
 - Dializálható toxin/gyógyszer: haemodialysis

HEPATOCELLULARIS CARCINOMA

HCC - diagnosztika

- Cirrhotikus betegekben évente 3-5%-ban alakul ki
- Csak korai stádiumban van esély a gyógyulásra
- Minden cirrhotikus betegnél évenként máj UH vizsgálat szükséges HCC korai felismerésére
 - Egyes betegeknek félévenként (pl. HBV cirrhotikus)
 - HCV miatt kezelt cirrhotikus betegeknek 3 havonként az első évben
- Dinamikus képalkotó vizsgálat (kétes vagy gyanús esetekben)
 - Kontraszt enhanced UH (CEUS)
 - Dinamikus CT vizsgálat
 - Dinamikus MR vizsgálat (új specifikus kontrasztanyag: Primovist)
 - Direkt angiográfia – TAE, TACE, TARE (SIR-spheres) tervezésekor, végzése során
 - >2 cm: egy képalkotó típusos lelete elegendő
 - 1-2 cm: két képalkotó típusos lelete
 - <1 cm: általában követés szükséges
- Célzott mintavétel (core biopsia vagy aspirációs citológia)
 - Onkoterápia feltétele, de a klinikai diagnózishoz nem feltétlenül szükséges

HCC - terápia

- Barcelona kritériumok (BLCL) szerint
- Potenciális kuratív modalitások (csak nagyon korai vagy korai stádiumban lehetséges):
 - Reszekció, ablatív terápiák (RFA vagy PEI), májátültetés
- Palliatív/downstaging modalitások
 - TAE, TACE, TARE
 - Ablatív terápiák (RFA vagy PEI) – főként reziduális HCC kezelésére
 - Szisztémás kemoterápia – kiterjedt/metasztatizáló HCC kezelésére (jó májfunkció esetén)
 - Első vonal beli kezelések:
 - Sorafenib (raf-kináz gátló, SHARP vizsgálat) – néhány hónapos túlélési előny
 - Lenvatinib (VEGF gátló, REFLECT vizsgálat) – non-inferior a sorafenibhez képest
 - Atezolizumab + bevacizumab
 - Második vonal beli kezelések:
 - Regorafenib (RESORCE vizsgálat) – három hónapos túlélési előny, kedvezőbb PFS
 - Nivolumab (CheckMate vizsgálat, gyorsított törzskönyvezés, fázis II-III vizsgálatok folyamatban)
 - Pembrolizumab (KEYNOTE-224 vizsgálat, gyorsított törzskönyvezés)
 - Cabozantinib (multikináz gátló: RET, MET, VEGFR-2; CELESTIAL vizsgálat)
 - Ramucirumab (VEGFR2 antagonist, REACH-2 vizsgálat)
 - Downstaging után kuratív terápia szóbjön (reszekció, májátültetés)

MÁJÁTÜLTETÉS

Májátültetés

- Indikáció: fulmináns májelégtelenség vagy előrehaladott cirrhosis
 - Alkoholos (1/2 év bizonyított absztinencia) vagy HCV-cirrhosis a leggyakoribb indikáció
- Kontraindikáció: súlyos egyéb betegség, malignitás
- Formák
 - Orthotop (cadaverből) transzplantáció
 - Osztott (split) transzplantáció
 - Élő donor transzplantáció
 - Részleges (auxiliary) transzplantáció
- Transzplantált máj védelme
 - Immunsuppresszió: steroid, cyclosporin A, mycophenolate mofetil, tacrolimus
 - Rejekció és CMV hepatitis felismerése, kezelése
 - HBV pozitív recipiens: HB immunglobulin + chemoprophylaxis: entecavir, tenofovir
 - Rekurrens HCV kezelése
- Elektív májátültetés: > 90% ötéves túlélés

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!