

Májbetegségek sürgősségi ellátása

Dr. Tornai István

DEOEC, Belgyógyászati Intézet

Gasztroenterológiai Tanszék

Májbetegségek kategorizálása

- **Akut májelégtelenség**
- **Krónikus májbetegségek, cirrhosis szövődményei**
 - **Hepatorenalis syndroma**
 - **Hepaticus encephalopathia**
 - **Varix vérzés**

Akut májelégtelenség

- **Definíció**

- **Abnormális alvadási rendszer, $INR \geq 1.5$**
- **Bármely fokú mentális eltérés (encephalopathia)**
- **<26 hetes betegségi időtartam**
- **Cirrhosis hiánya**

- **Korábbi terminológia**
 - **Fulmináns májelégtelenség**
 - **Fulmináns hepatitis**

Akut májelégtelenség

- **Időtartam**
 - **Hyperacut: < 7 nap**
 - **Akut: 7-21 nap**
 - **Subacut: >21 nap és < 26 hét**

Diagnózis és első ellátás

- **Anamnesis**
 - Lehetséges vírus fertőzés, gyógyszerek, toxinok
- **Fizikális vizsgálat**
 - Mentalis status, esetleges cirrhosis jelei, icterus (\pm), a máj nagysága
- **Laboratórium**
 - Következő dia
- **Első döntés**
 - Kerüljön-e intenzív osztályra?
 - Kezdeményezzünk-e transzplantációt?

Laboratóriumi vizsgálatok

- **Prothrombin idő/INR**
- **Vérkémia:**
 - Na, K, Cl, cukor, bicarbonate, Ca, GOT, GPT, AlkP, GGT, bilirubin, albumin, urea, creatinin, KE, amylase, lipase
- **Arteriás vérgáz**
- **Vérkép, vércsoport**
- **Acetaminophen szint, toxicologia**
- **Virus hepatitisek vizsgálata**
 - Anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBcIgM, (anti-HEV, anti-HCV?)
- **Coeruloplazmin szint**
- **Terhességi teszt**
- **Autoimmun markerek**
- **HIV status**
- **Ammonia (arteriás, ha lehet)**

Acetaminophen hepatotoxicitás

- **Dózisdependens a károsodás mértéke**
 - 10 g feletti dózis
 - Nagyon jellegzetes a 3500 IU/l feletti GOT, GPT
- **Ismert vagy gyanított mérgezés esetén 4 órán belül aktív szén adandó**
 - Alacsony acetaminophen vérszint nem zárja ki (bevétel ideje)
 - Aktív szén: 1 g/kg orálisan
- **N-acetylcystein azonnali adása szükséges**
 - 48 órán belül lehet hatékony, 140 mg/kg orálisan-kezdődő dózis, majd 70 mg/kg 4 óránként 3 napig
 - Iv. 150 mg/kg telítő dózis, 50-100 mg/kg fenntartó dózis 1 napig

Gombamérgezés

- **Elsősorban Amanita phalloides**
 - anamnesis
- **Nincs megerősítő teszt**
 - Súlyos gasztrointesztinális tünetek, hányás, hasmenés, görcsök esetén erre mindig kell gondolni
- **Elfogadott antidótum:**
 - Penicillin G: 300.ezer-1.millió U/kg/nap
 - Silymarin: 30-40 mg/kg/nap 3-4 napig
 - Ezek ellenére OLTx nélkül a halálozás rendkívül magas

Gyógyszeres májkárosodás

- **Nem dózisdependens-idiosyncraziás reakció**
 - 6 hónapon belül
- **Kizárásos alapon történhet a diagnózis**
- **Nincsen specifikus antidotum**
 - Steroidok általában nem indikáltak
- **Néhány gyógyszer**
 - Isonicid, PZA, sulfonamid, phenytoin, halothan, disulfiram, valproin sav, amiodaron, metformin, statinok, ofloxacin, diclofenac, lisinopril, imipramin, amfetamin/Ecstasy, labetalol, ketoconazol, metyldopa, etoposid
 - Rifampycin-INH, amoxicillin-clavulansav (kombinációk)

Vírus hepatitisek

- **Minden esetben elvégzendő vizsgálatok!**
- **Gyakoriság relatíve ritka: 10-12 %**
 - HAV (4%), HBV (8%), HDV igen ritka, HEV az endémiás területeken (utazás-Oroszország, Pakisztán, India, Mexikó), főleg terhes nőkben, HCV nem okoz?
 - Akut B hepatitisben felmerül a nucleozid analóg kezelés, de még nincs ellenőrzött tanulmány
- **Krónikus B virus reaktivációja**
 - Kemotherapia, immunosuppresszív kezelés!
 - Lamivudine kezelés (100 mg/nap, a kezelés után 6 hóig)
- **Herpes virus fertőzés**
 - ISU kezelés, terhes nők, májbiopsia segít, acyclovir.

Wilson kór

- Ritka, 2-3 %, OLTx nélkül fatális, kritikus a korai dg!
- Fiatal beteg, hirtelen kezdet, haemolysis társulása, K-F gyűrű csak 50 %-ban, nem ismert krónikus fázis!
- Coeruloplazmin 15 %-ban normális lehet, egyéb kórképekben pedig lehet alacsony.
- Jellemző a magas bilirubin ($>340 \mu\text{mol/l}$), sok indirekt, alacsony AlkP, magas szérum és vizelet réz, beszűkült vesefunkciók (réz okozta tubuláris károsodás)
- Teendők: akut rézcsökkentés - albumin dialysis, haemofiltratio, plasmapheresis. Penicillamin nem javasolt! OLTx sürgős!

Autoimmun hepatitis

- **Wilson kórhoz hasonlóan, krónikus betegség akut kezdettel.**
- **A legsúlyosabb klinikai formája a betegségnek.**
- **Az autoantitestek hiányozhatnak! – kérdésessé válhat a diagnózis.**
- **Májbiopsia segíthet: interface hepatitis, plazmasejtes infiltratio, hepatocyta rozetta képződés.**
- **Azonnal steroid kezelés 40-60 mg prednisolon/nap**
- **OLTx várólista!**

Terhességi zsírmáj/HELLP syndroma

- **A terhesség végén jelentkező kórkép**
 - Sárgaság, coagulopathia, magas májenzimek, haemolysis, alacsony thrombocyta szám, hypoglykaemia
 - Preeclampsia: hypertonia, proteinuria
- **Rendkívül magas fetalis és anyai mortalitás!**
- **Teendők**
 - Azonnal szülés
- **Szülés után gyors rendeződés**
- **A terhesség mellett jelentkező akut májelégtelenség nem feltétlenül a terhesség következménye**

Egyéb ritka kórokok

- **Akut ischaemia**
 - „shock máj”- cardiovascularis okok, hypotonia, hypoperfusio, társuló vesefunkció károsodás, izomsérülés
- **Budd-Chiari syndroma**
 - Hasi fájdalom, hirtelen hepatomegalia, ascites
 - Malignus betegség kizárása után OLTx
- **Malignus infiltratio**
 - Emlőrák, kis sejtes tüdőrák, lymphoma, melanoma
- **Ismeretlen etiologia**
 - Képkalkotók, májbiopsia segíthet a dg-ben

Az akut májbetegségek kezelése

Általános szempontok

- **Az etiológia heterogén, a klinikai megjelenés viszonylag állandó.**
- **Amennyiben az etiológia szerinti oki kezelés elkezdődött, a intenzív szupportív ellátás szükséges.**
 - **Folyadék ellátás**
 - **Haemodinamika és metabolikus paraméterek**
 - **Infectiok figyelése és kezelése**
 - **Gasztrointesztinális vérzés felismerése és kezelése**
 - **Alvadási paraméterek stb.**
 - **Szisztémás corticosteroidok hatástalanok**

Az akut májbetegségek kezelése

Központi idegrendszer

- **A cerebralis oedema és az intracranialis hypertonia (ICH) a legfontosabb szövődmény**
- **A pathogenezis nem teljesen ismert**
- **Az encephalopathia stádiumai**
 - **I. Viselkedés enyhe megváltozása**
 - **II. Deorientáció, flapping tremor, viselkedés jelentős változása**
 - **III. Jelentős konfúzió, inkoherens beszéd, aluszékonyság, de hang ingerre még ébreszthető**
 - **IV. Komatózus, fájdalomingerre nem reagál, decortikált, decerebrált állapot**

Az emelkedett ICH megelőzése/kezelése

- **A cerebralis oedema rizikója növekszik az encephalopathia fokával**
 - **25-35 % a st. III-ban, legalább 65-75 % a IV. st-ban.**
- **Stádium I-II.**
 - **Szoros mentális megfigyelés, sz.e. transzfer ITO-ra,**
 - **Koponya CT végeztetése, sedálás kerülése, ammonia csökkentésére rendszeresen lactulose adása**
- **Stádium III-IV.**
 - **Intubálás-sedálás: propofol-cerebral blood flow csökken**
 - **Fej megemlése 30 fokkal**
 - **A beteg ingerlésének kerülése csökkentése**
 - **Görcsök kezelése: phenytoin (benzodiazepin kiválasztása lényegesen csökken)**
 - **Intracraniális nyomás monitorozása (nem egyöntetű a megítélése)**

Az intracranialis nyomás monitorozása

- **Nem teljesen egyöntetűen elfogadott a használata**
 - **Az OLTx-re jelölt beteg esetén egyre többet ajánlják**
 - **ICP: 20-25 Hgmm között kell tartani**
 - **Cerebralis perfúziós nyomás (CPP): 50-60 Hgmm felett**
- **Az ICH klinikai tünetei későn jelentkeznek**
- **CT is relative érzéketlen a korai stádiumban**
- **Egyéb lehetőségek sem megbízhatóak**
 - **Transcranialis Doppler, serum S-100, infravörös spectrophotometria**
- **A végső cél az OLTx-ig megőrizni a neurológiai integritást**
- **A refrakter ICH kontraindikációja lehet az OLTx-nek**

Az emelkedett intracranialis nyomás kezelése

- **Mannitol**
 - Profilaktikus adása nem javasolt
 - Javítja a túlélést: 0.5-1 g/kg bolus adag, 1-2x ismételhető
 - Hypernatraemia ill. hyperosmolaritás figyelendő
- **Hyperventillatio**
 - Rövid hatású. Csak urgens esetben, rutinszerűen nem ajánlott.
- **Hypertonias NaCl**
 - 145-155 mmol/l közötti Na szinttel megelőzhető volt az agyödema
- **Barbiturat**
 - Thiopental vagy pentobarbital másra nem reagáló esetben
- **Corticosteroidok**
 - Nem hatékony
- **Hypothermia: 32-34 °C** esetleg, de nagyobb tanulmány nincs

Infectio kezelése

- **Rendszeres tenyésztések szükségesek, bakteriális vagy gomba fertőzések felderítésére. Pozitív esetben azonnal kezelés.**
- **Profilaktikus antibiotikus vagy anti-fungalis kezelés meggondolható, de eddig nem sikerült az általános kedvező hatását bizonyítani.**

Coagulopathia kezelése

- **Vérzés nélkül ált. nem kell alvadási faktort pótolni**
 - K vitamin rutin adása (5-10 mg) sc. Javasolt
- **Friss fagyasztott plazma adása javasolt:**
 - Vérzés esetén, ha INR >1.5
 - Invazív beavatkozás előtt
 - Igen jelentős coagulopathia esetén (INR>7) vérzés nélkül is
- **Thrombocyta szuszpenzió adása javasolt:**
 - Vérzés esetén, ha a thrc <50.000/μl
 - Invazív beavatkozás előtt, ha thrc <50.000/μl
 - Vérzés nélkül csak 10.000-15.000/μl thrc esetén
- **Recombináns aktivált FVII- nagyon drága.**
- **Iv. H₂ receptor blokkoló vagy PPI adása szükséges!**

Haemodinamika/veseelégtelenség

- **Többszervi elégtelenség része a haemodinamikai és veseelégtelenség is.**
- **Megfelelő folyadékpótlás, de nehézség az emelkedett intracraniális nyomás.**
- **Megfelelő presszor therapia, dopamin, colloid oldat.**
- **Terlipression egyértelműen ellenjavallt.**
- **Akut veseelégtelenség esetén a folyamatos haemodialysis javasolt.**
- **Pulmonalis arteria katéter a folyadékpótlás monitorozására.**

Májpótló kezelések

- **Transzplantáció**
 - OLTx az egyetlen definitív megoldás, indikáció a prognosztikai index alapján
 - Túlélés 15% volt a tx előtt
 - OLTx után kb. 80 % a túlélés
 - Az összes beteg kb. 30%-a kap új májat az USA-ban
- **Arteficiális májpótló eszközök**
 - Rutinszerűen egyetlen megoldás sem ajánlható
 - Nincsenek nagyobb beteganyagot felölelő kontrollált tanulmányok

King's College kritériumok

OLTx indikáció eldöntésére

- **Acetaminophen indukált akut májelégtelenség**
 - Arteriás pH<7.3 (megfelelő folyadékpótlás után), függetlenül a kóma stádiumától VAGY
 - PI>100 sec (INR>6.5)+creatinine >300 µmol/l és a beteg III vagy IV st. comában van
- **Nem-acetaminophen indukált akut májelégtelenség**
 - PI>100 sec (függetlenül a kóma mértékétől) VAGY
 - Három tényező a következőkből:
 - Gyógyszeres vagy ismeretlen májelégtelenség
 - Életkor <10 év vagy >40 év
 - Sárgaság-kóma intervallum >7 nap
 - PI >50 sec (INR>3.5)
 - Bilirubin>300 µmol/l

Krónikus májelégtelenség és szövődményei

- **Portalis hypertonia**
 - **Varixvérzés**
 - **Hepatorenalis syndroma**
 - **Therapia rezisztens ascites**
 - **Spontán bakteriális peritonitis**

A portalis hypertonia, a varixvérzés kezelése

- **Primer profilaxis (varix van, de még nem vérzett)**
 - nem szelektív béta-blokkoló rendszeresen (propranolol)
- **Secunder profilaxis (ismételt vérzés megelőzése)**
 - **Farmakológiai kezelés**
 - nem szelektív béta-blokkoló (propranolol)
 - Propranolol és isosorbide-5-mononitrát
 - Carvedilol (alfa és béta blokkád egyidőben)- még tanulmányok!
 - Prazosin és propranolol - még tanulmányok
 - **Ismételt sclerotherapya vagy gyűrűligatio**
 - **TIPS**
 - **Shuntműtét**

A portalis hypertonia, a varixvérzés kezelése

- **Akut varixvérzés**
 - életet fenyegető állapot- mortalitás magasabb mint az AMI-ban
 - intenzív osztályon, keringés fenntartása
 - endoscopia- sclerotherapy (sz.e. ismétlés 7-10 naponta)
 - farmakológiai kezelés – somatostatin/analóg infúzió 48-96 órán keresztül
 - antibiotikum (3. generációs cephalosporin vagy kinolon)
 - akut shunt műtét kontraindikált a magas mortalitás miatt

Hepatorenalis syndroma

- **Definíció:**
 - májcirrhosishoz társuló prerenalis veseelégtelenség
 - nyilvánvaló vesebetegség nem észlelhető
 - glomerularis hypoperfuzió következménye
 - Fő típusok:
 - 1 típusú HRS: akut, súlyos (mortalitás magas 2 héten belül)
 - 2 típusú HRS: krónikus, enyhébb lefolyású

HRS- pathogenesis

- **Cirrhosis**
- **Portalis hypertonia-ascites képződés**
- **Splanchnikus és szisztémás vasodilatatio**
- **Effektiv arteriás volumen és nyomás csökkenése**
- **Neurohumoralis aktiváció (sympatikus idegi, RAS)**
- **Renalis vasoconstrictio**
 - **Csökkent RBF, fokozott Na reabsorptio, csökkent vizkiválasztás**

HRS-diagnosztika

- **Májelégtelenség és portalis hypertonia**
- **Creatinin $>1.5\text{mg/dl}$ vagy GFR $< 40\text{ ml/min}$**
- **Nem észlelhető sepsis, shock, nephrotoxikus gyógyszer vagy folyadékvesztés**
- **Nincsen javulás a vizhajtó elhagyása és 1500 ml salsol adása után**
- **Proteinuria $< 500\text{ mg/nap}$, normal vese UH**
- **Vizelet: $<500\text{ ml/nap}$, vizelet Na $<10\text{ mM/l}$, a vizelet osmolalitás nagyobb mint a plazmáé,**
- **Serum Na: $< 130\text{ mM/l}$**

HRS-kezelés

- **Splanchikus és szisztémás vasodilatatio és következményes renalis vasoconstrictio**
 - **Vasoconstrictor kezelés**
 - Terlipressin-vasopressin analóg- 0.5-2 mg/4-6 ó iv (10-15 nap)
 - Alfa-adrenerg kezelés-noradrenalin 0.5-3 mg/h- titrálással, hogy a MAP, vizelet mennyiség, CVP megfelelő legyen
- **Ineffektiv arterias volumen, hypotonia**
 - **Colloid kezelés**
 - Iv. human albumin- 1.5 g/kg az 1. napon, 0.5-1.0g/kg a 3. napon

HRS-kezelés

- **Spontán bakteriális peritonitis kezelése**
 - Iv. 3. generációs cephalosporin vagy kinolon
- **Nem-farmakológiai kezelések**
 - Haemodialysis-nem hatékony
 - Denver-shunt-nem hatékony
 - TIPS
 - Átmenetileg csökkentheti a portalis hypertoniát, meghosszabítja az időt a megfelelő donor kiválasztásáig
 - OLTx