

Dr. Tassaly János

Primer biliaris cirrhosis – egy valós klinikai eset pathographiája

Absztrakt

Háttér: A primer biliaris cirrhosis (PBC) a máj krónikus, progresszív megbetegedése. Pathogenezisében autoimmun ok áll. Az immunológiai agresszivitás által kiváltott elváltozásokat, az intrahepaticus epeutak destrukciója, kötőszövetes fibrosis és nodularis hepatocellularis regeneráció jellemzi. A kialakuló intrahepaticus cholestasis a PBC további jellemzője. A diagnózis fontos markere az antimitochondriális antitestek (AMA) jelenléte a sérumban, amelynek kialakulásában genetikai predispozíció is szerepet játszik.

Esetismertetés: A szerző egy negyvenéves nőbeteg esetét ismerteti, akinek betegsége gyengeséggel, pruritus-szal, icterus-szal, hepatomegalia-val, magas alkalikus fosfatáz (ALP:375U/l), magas gamma glutamil transpamidáz (GGT:562U/l) és magas bilirubin (seBi:120mmol/l) plazma szintekkel, valamint negatív AMA titerrel kezdődött. A többszörös kórházi bentfekvés során, minden alkalommal megismételt májbiopszia közel három év után, primer biliaris cirrhosisra jellemző szövettani képet mutatott. Kilenc éves betegség progresszió után alakultak ki a cirrhosis klinikai tünetei (ascites, oesophagus varix, splenomegalia). A beteg romló metabolikus állapota, a terápia rezisztens ascites, magas seBi (127mmol/l) májtranszplantáció lehetőségét vetette fel, mely előkészítési vizsgálatai alapján betegünk a transzplantációra alkalmasnak bizonyult. Rövid, stabil klinikai állapot után, hirtelen kialakuló elesettséggel, sopor, coma, végállapotban exitus.

Következtetés: Ha a primer biliaris cirrhosisban szenvedő beteg kockázati profilja magas, alkalmas lehet megfelelő donor esetén májátültetésre, ami jobb életkilátást és hosszú távú túlélést biztosíthat számára.

Dr. Tassaly János

Tát, háziorvosi rendelő

dr.tassaly@invitel.hu

Bevezetés

A primer biliaris cirrhosis a máj idült megbetegedése, amelyet az interlobularis epeutak autoimmun destrukciója és cholestasis jellemez. Az intrahepaticus epeutakat érintő károsodás epeáramlási zavarhoz vezet, amely eperetenciót eredményez a májban, amelynek következménye az intrahepaticus cholestasis. Az epeáramlás akadályozottságának eredményeként conjugált hyperbilirubinaemia alakul ki, ami cholestasis icterus megjelenéséhez vezet. Az epeutak progresszív pusztulásának következményeként gyulladással fibrosis alakul ki, amely a máj szerkezet nodularis regenerációját eredményezi. A cirrhosis, a hepatocellularis regeneráció és a kötőszövet felszaporodás irreverzibilis stádiuma.

A kórkepet először Addison és Gull írták le 1851-ben, majd később Hanot 1876-ban.¹

Majdnem kizárólagosan nőkben előforduló megbetegedés, dominánsan klimax (35-60 életév) körül debutáló betegség, melynek oka ismeretlen.

Előfordulási gyakoriságáról magyar adatok nem állnak rendelkezésre. Az Amerikai Egyesült Államokban a betegség becsült incidenciája férfiaknál 0,7/100.000 lakos, nőknél 4,5/100.000 lakos. A prevalencia becsült gyakorisága 100 ezer lakosra vonatkozóan 12,1 férfiak esetében, 65,4 nők esetében.² Évekig tartó, alattomos lappangás és tünetmentes betegségkezdés után elsőként a pruritus jelentkezik. Felfedezhetjük véletlenszerűen, rutin laboratóriumi szűrővizsgálaton, az izolált magas szérum alkalikus fosfatáz (ALP) érték alapján. Ez esetben beszélünk tünetmentes PBC-ről.

A betegség lefolyása progresszív, steatorrhoe, xantomák és bőrpigmentáció megjelenése a kísérő tünetei a progresszióznak. Fizikális vizsgálattal hepatosplenomegaliát észlelhetünk.

A betegség késői szakaszában

jelenik meg az icterus és a portális hypertonia tünetei. Állandó, már a betegség kezdetén is létező sárgaság esetében beszélünk icterus-szal járó PBC-ről.

A primer biliaris cirrhosis esetek mintegy 39%-ában fordulhat elő cholelithiasis.

Az osteoporosis kockázata fokozott a primer biliaris cirrhosisban, éppúgy mint más krónikus májbetegségben. Gyakran alakul ki, de nem specifikus szövődés a PBC-nek.³

A májfunkciós vizsgálatok cholestasist tükröznek, először az alkalikus foszfatáz (ALP) és gamma-glutamil transpamidáz (GGT) értékeinek emelkedését találjuk. Bármely máj eredetű ALP szint emelkedéssel párhuzamosan nő a GGT szint is, de lehetséges izolált GGT emelkedés is, ami az ALP növekedés és a cholestasis előhírnöke lehet. Az ALP és GGT szintek emelkedése aránytalanul magasak a bilirubin és aminotransferáz szintekhez viszonyítva. A szérum koleszterin és lipoprotein (főleg a HDL) szintek általában magasak. A kezdeti stádiumban az albuminszint normális.

Immunológiai eltérések: A globulinszint rendszerint emelkedett, az IgM frakció koncentrációja általában nagyon magas. A betegek 95%-ában kimutatható az antimitochondriális antitestek (AMA) jelenléte, amelyek a mitochondriumok belső membránja ellen képződnek és a piruvát dehidrogenáze vagy 2-oxo-acid enzimek ellen irányulnak. AMA-negatív esetek klinikailag nem különböznek az AMA-pozitívaktól, de az előbbieken az antinucleáris (ANA) és simaizom antitestek pozitívítása gyakoribb.

A májbiopszia elvégzése, a pre-umptív diagnózis megerősítése és a betegség súlyosságának (staging) megítélése céljából indokolt. Segítségével a kórlefordulás 4 típusos stádiumát határozhatjuk meg: I, septális és intelobuláris destrukció és gyulladás granulomával, II. stádiumban az epeutak proliferációja

és periportális gyulladás, majd fibrozis alakul ki, a III. stádiumban hegesedés következik inter-lobuláris fibrosus septumok megjelenésével, IV. stádium a végállapot, szabályos cirrhosis regenerációs göbökkel.

A PBC jellemzői közé tartozik, hogy gyakran társul más autoimmun betegséggel, mint a reumatoid arthritis, a Sjögern-szindróma, a thyroiditis (Graves-kór), a scleroderma, a colitis ulcerosa.

A pozitív diagnózis ma is az 1994-es Los Angeles-i konszenzus konferencián elfogadott négy alap kritériumán alapszik: jellegzetes klinikai és laboratóriumi kép, AMA pozitivitás, non extrahepaticus epeúti obstrukció, jellegzetes szövettani elváltozás.¹

Differenciáldiagnózis szempontjából, más autoimmun háttérű hepatológiai kórképektől elkülönítése a gyakorlatban nem minden esetben lehetséges. Az autoimmun hepatitis 15%-ban – amely rendszerint a HLA-B8-DR3 haptotípusú fiatal nők betegsége – társul a primer biliaris cirrhosis.⁴

Primer sclerotizáló cholangitis, vagy az utóbbi években önálló klinikai entitásként szereplő „overlap syndroma”, amelyben az autoimmun hepatitisre és a primer biliaris cirrhosisra jellemző klinikai és laboratóriumi ismérvek együtt jelennek meg.⁵

Kórlefolyás és prognózis: Progresszív és változó. Felismeréskor a tünet- és panaszmentes betegek 2-7 év után válnak panaszossá. Átlagos túlélés 15-16 év. Tünetes (icterus) PBC átlagos túlélése 8 év. A prognózis rosszabb, ha más autoimmun betegség is kialakul. Végstádiumban a tünetek azonosak a más kóros cirrhosis tüneteivel.

Terápia: A corticosteroidok és a methotrexat a klasszikus klinikai immunszuppresszió kategóriába tartozó gyógyszerek és a PBC kezelésének bázisterápiájához tartoznak.

Corticosteroid kezelés kedvező lehet, de súlyosbítja az osteoporosist, ezért alkalmazása mérlegelendő.

Methotrexat és cholchicin kedvező tüneti javulást, alkalikus foszfatase és bilirubin szintek javulását, valamint a máj histológiai képét is javíthatják. Viszont a betegség progresszióját nem gátolják.

Steatorrhoe esetén zsíroldékony vitaminok (A, D, E, K) szubsztituci-

ója megkísérélhető.

Osteomalacia megelőzésében a kalcium pótlás hatékony lehet.

Ursodeoxycholsav a javasolt és választandó tartós terápia. Chole-retikus és hepatocita védő hatású, fokozza az endogén toxicus epesavak kiválasztását, gátolja ezek intestinalis felszívódását, stabilizálja az epecsatornák membránját. Gátolja a koleszterin enterális felszívódását és szerepet játszik az epekövesség kialakulásának megelőzésében. Immunmoduláns, azáltal, hogy mérsékli az immunoglobulin szintet és az antimitochondriális antitest titer, továbbá normalizálja a PBC-ben szenvedő beteg limphocita funkcióját. Lassítja a betegség progresszióját (antifibroticus hatás), meghosszabbítja a májátültetésig tartó időszakot. Csökkenti a pruritust, javítja a betegek életminőségét és életkilátásait.^{6,7} Alkalmazása szükség szerint kiegészíthető methotrexattal, cholchicinnel.⁸

Májtranszplantáció: Műteti terápias eljárás, a már más módon nem gyógyítható májbetegségek kezelésének módja. Alkalmazása az irreverzibilis, progresszív, krónikus májbetegségek válogatott eseteiben indokolt, amelyekben a metabolikus defektus a májban van. Szükségessége az alternatív funkcionális állapot, emelkedő bilirubin szint, kezelésre nem reagáló, refrakter ascites, visszatérő nyelőcső varix vérzések, súlyosbodó coagulopathia és encephalopathia eseteiben merül fel.⁹

A májátültetés leggyakoribb indikációja ma az előrehaladott primer biliaris cirrhosisban szenvedő beteg. Az Európai Liver Transplant Registry alapján az elvégzett transzplantáció egy éves túlélési aránya 97%, az 5 éves túlélés 65%. Viszont a transzplantáltak 20%-ában a graftban, három éven belül az alapbetegség recidivál.¹⁰

Esetismertetés

40 éves nőbeteg, akinek egy évvel korábban elmaradt a menstruációja, kórelőzményben lényeges megbetegedés nem szerepelt. Soha nem dohányzott, soha nem fogyasztott alkoholt. Más kockázati tényező, mint HBV vagy HCV infekció kizárható volt. Családi anamnézisben májbetegség nem szerepelt. Betegsége kórházi felvétele előtt három hónappal korábban kezdődött, általános gyen-

geséggel, levertséggel, émelygéssel, bőrvizsketéssel. Icterus megjelenése után Fertőző osztályos elhelyezés történt. Fizikális vizsgálat hepatomegaliát talált. Laboratóriumi leletei magas alkalikus foszfatáz (229–375U/l), emelkedett szérum bilirubint (88–120 mmol/l), magas globulin (24,9 g/dl)szintet, magas gamma glutamil transzpeptidáz GGT(416–562U/l) szintet, negatív antimitochondriális antitest (AMA) tesztet mutattak.

Kórházi emittáló kórisma: hepatitis toxica(?), autoimmun syndroma(?)

Az elkövetkező másfél év alatt, Országos Intézet Fertőző Belosztályára három felvétel történt, 28, 30, 17 napos időtartammal.

Az elvégzett, a PBC-re jellemző laboratóriumi vizsgálatok, maximális értékei: serum bilirubin:120, 77, 79mmol/l, alkalikus foszfatáz: 1400, 734, 1070U/l, GGT:740, 832, 670U/l, albumin:61,51,53g/dl, globulin 13,16,16g/dl, IgM 6.0, 5.7, 6.2g/l AMA mindhárom hospitalizáció idején negatív, az Anti Nuclearis Antitest (ANA) titer negatív, pozitív, pozitív.

Kórházi bennfekvései alatt elvégzett májbiopsia, első két alkalommal chronicus agresszív hepatitis (CAH) mérsékelt aktivitású formájának hisztológiai képét mutatta, harmadik tűszúrásos minta, epeút destrukciót „vesztéseséget” igazolt, ami a PBC II–III stádiumának imponált.

Két évvel később: az elvégzett hasi sonografia intra vagy extra hepaticus epeút-tágulatot/obstrukciót nem tárt fel, viszont soliter cholelith-t és hepato-splenomegaliát detektált. A megismételt máj biopsia szövettani progresziót nem mutatott. Az elvégzett laboratóriumi paraméterek: alkalikus foszfatáz 674U/l, szérum bilirubin 21.3mmol/l, GGT 219U/l.

Terápia: éveken keresztül steroid (prednisonol), ursodeoxycholsav, calcium és D-vitamin kezelésben részesült.

Közel öt éves stabil klinikai állapot után: fáradékonysága hirtelen fokozódik, icterusa kifejezettebbé válik, haskőrfogata megnövekszik. Kórházi elhelyezése alatt elvégzett felső tápcsatorna endoscopia, oesophagus varicozitást detektál, hasi ultrahang vizsgálat jelentős szabad folyadék jelenlétét mutatta. Laboratóriumi vizsgálatok: alkalikus foszfatáz165-0U/l, serum bilirubin 127mmol/l, GGT 267U/l, GOT 133U/l, GPT 109U/l, IgM 9.27g/l

Intézeti elbocsátási státusa máj transzplantáció szükségességét vetette fel. Ennek előkészületi (ki)vizsgálata megtörtént. Esetünk a transzplantációra alkalmasnak bizonyult.

Rövid átmeneti javulás után, viszonylag gyorsan kialakuló tudatvesztés, coma, befolyásolhatatlan végállapotban exitus.

Megbeszélés

Egyszerű, objektív kritériumok alapján, jól prognosztizálható a PBC-ben szenvedő beteg kedvezőtlen kimenetelének kockázata.

Kezdetben a betegek 50%-a tünetmentes. A betegség felismerésekor tünetmentes betegek harmadánál 15 éven belül fejlődnek ki a PBC tünetei. Mások 2–7 év alatt válnak panaszossá, az aszimptomatikus betegek másik részénél 3–5 év alatt romlik jelentősen az általános klinikai és metabolikus állapot.

A klinikai kezdeti tünetmentesség megtévesztő lehet, a betegség kezdetén a fenyegető kockázatnövelő hatása ekkor még nem, vagy nehezen érzékelhető, értékelhető.

A lassú progresszió jobb prognózisa utal, a hosszabb túlélés jele.

Esetünkben a primer biliáris cirrho-

sis kórismét a betegség felfedezését követően két évvel, állították fel a klinikai tünetek, laboratóriumi leletek, az extrahepaticus epeútak negatív ultrahang vizsgálata, pozitív és jellegzetes májszöveti kép alapján.

A bemutatott klinikai eset, „AMA negatív PBC”, jellemző májszöveti elváltozással, mérsékelten magas IgM plazma szinttel és pozitív ANA-val.

Betegség kezdete a „tünetes PBC” klinikai formája volt, icterus-szal és pruritus-szal, amelyek a betegség teljes időszakában perzisztáltak.

Betegünkben ugyan csökkent a szérum osteocalcin szintje, de a korai menopausa és az alapbetegség ellenére sem alakult ki jelentős mértékű osteoporosis.

A betegséget viszonylag lassú progresszió jellemezte és végstádiumban a tünetek már azonosak voltak az egyéb kóros cirrhosis tüneteivel.

Konklúzió

A primer biliáris cirrhosisban szenvedő beteg kockázati profilja magas. A kórtörténet, klinikai, laboratóriumi vizsgálatok és a terápia rezisztencia alapján, alkalmas

lehet – megfelelő donorszerv esetén – májtranszplantációra, ami jobb életkilátást és hosszútávú túlélést biztosíthat számára.

Irodalomjegyzék:

1. Fehér-Lengyel: *Hepatológia*, Medicina Könyvkiadó, 2001,593
2. Collier JD et al: *Guidelines on the management of the osteoporosis associated with chronic liver disease*. Gut 2002, 50,suppl 1
3. Floreani A: *Osteoporosis is not a specific complication of primary biliary cirrhosis*. Gut 2002, 50,898
4. Ben-Ari Z et al: *Autoimmune hepatitis and its variant syndromes*. Gut 2001,49,589
5. Leuschner U: *Overlapsyndrome. Atypische Manifestationen der Autoimmunhepatitis*. Herausgeber:dr Falk Pharma GmbH,2005
6. Volkner Flörkemeier: *Ursofalk. Cholestatic Liver diseases*. Edition 2005,23-27
7. Lazaridis K et al: *Ursodeoxycholic acid „mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders”* J Hepatol 2001, 35,134
8. Kaplan MM et al: *A prospective trial of cholic acid and methotrexate in the treatment of primary biliary cirrhosis*. Gastroenterology 1999,117,1173-1180
9. Keffee EB: *Liver transplantation current status and novel approaches to liver replacement*. Gastroenterology, 2001,121,749
10. Neuberger J, James O: *Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor organ shortage*. Lancet 1999,354, 1636-1639

A Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika és a Magyar Viselkedéstanulmányi és Kognitív Terápiás Egyesület (VIKOTE) képzései

A Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika és a Magyar Viselkedéstanulmányi és Kognitív Terápiás Egyesület (VIKOTE) közös szervezésében és bonyolításában 2009 szeptemberében pszichoterápiás képzés indul.

A képzésre azon pszichológusok és orvosok jelentkezését várjuk, akik szeretnék részletesebben megismerkedni a viselkedés- és kognitív terápiás módszerekkel. Az érdeklődők részére többszintű programkínálatunk van, a rövid tréningprogramoktól, egészen a pszichoterapeuta szakvizsgára való felkészítésig. Külön felnőtt és gyermek-pszichoterapeuta képzési programmal várjuk a téma iránt érdeklődő kollégákat.

A SE Pszichiátriai Klinika, valamint a Magyar Viselkedéstanulmányi és Kognitív Terápiás Egyesület közös szervezésében akkreditált továbbképzéseket indítunk az alábbi témákban és időpontokban pszichiátereknek, pszichoterapeutáknak, pszichológusoknak és a téma iránt érdeklődő kollégáknak.

Pánikzavar és agorafóbia diagnosztikája, komplex felmérése és bizonyítékokon alapuló kezelési technikái (szeptember 18.)

Bulimia, falásroham, falás-purgálásos anorexia pszichoterápiája (október 9.)

Mentalizáció jelentősége a pszichiátriában, pszichoterápiában (november 13.)

Borderline személyiségzavar sématerápiája (december 11.)

SE Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikán (Budapest, VIII. ker. Balassa utca 6.) szupervíziós foglalkozásokat szervezünk pszichiátereknek és pszichoterapeutáknak.

Csoportvezetők:

Dr. Tringer László egyetemi tanár

Időpontja: minden hónap első keddje 10-12 óra

Dr. Simon Lajos egyetemi docens – viselkedés- és kognitív terápiás technikák, orvos-beteg kommunikáció

Időpontja: minden hónap első keddjén 16-18 óra

Dr. Unoka Zsolt egyetemi adjunktus – sématerápiás technikák

Időpontja: minden hónap első szerdája (2 óra)

Jelentkezés: vikote@psych.sote.hu email címen

További információkat a www.vikote.sote.hu honlapon találnak, vagy telefonon érdeklődhetnek Kovács Emesénél a +36-20/825-0237 telefonszámon.