

Kóros májfunkciók terhességben

Nemesánszky Elemér, Hruby Ervin



A magyar nyelv a graviditást találóan áldott állapotnak nevezi, és ezzel jól érzékelteti az anyává válás összetett fiziológiás folyamatát, amelynek révén a várandósok testileg és lelkileg egyaránt alkalmassá válnak a gyermek világrahozatalára. A várakozás időszakát esetenként különböző betegségek zavarhatják meg, gyakrabban a kórosnak észlelt laboratóriumi paraméterek okoznak feszültséget mind a várandós nőben, mind orvosában. A hepatológiai szakambulanciákon általában a normális értéktartományt meghaladó „kóros májfunkciók” miatt kerül sor konzíliumra. Fontos annak megítélése, hogy valójában mit tekinthetünk a terhesség velejárájának, illetve hol húzódik a határ, amely után már gyakorlati következményekkel is számolni kell.

Az 1. táblázatban feltüntetett kórállapotok olyan kivizsgálást igényelnek, amelyeket követően a konzíliumi szakvéleményben állást kell foglalni: a terhesség milyen módon viselhető tovább, és milyen gyógyszerek szedése szükséges. Az orvosi felelősség különösen nagy, ha olyan kórfolyamatok lehetősége is felmerül, amelyek során a terhesség további viselése nagy kockázattal jár, a várandós anya, a magzat vagy mindkettő életveszélybe kerülhet, tehát a korai termináció mérlegelendő. Multidiszciplináris együttműködés szükséges, amelynek alapja a hepatológiában jártas gasztroenterológus szakorvos, a szülész-nőgyógyász és a várandós beteg szoros kooperációja.

Fiziológiás változások terhességben

A terhesség során megváltozik a homeosztázis, a vízterek növekednek, a hormonszintek (ösztrogén, progeszteron, kortikoszteroidok) fokozódnak („hormonload”), thrombophilia, illetve proinflammatoricus status alakul ki. A következményes változások mind a celluláris, mind a humorális immunreakció kaszkádjait érintik.

A fentiek eredőjeként a zavartalanul zajló várandós-

1. TÁBLÁZAT

A kóros májleletek hátterében álló hepatológiai klinikai entitások a terhesség során

Terhességhez társuló krónikus májbetegségek.
Terhesség időszakában kialakuló májbetegségek.
Terhesség által előidézett (specifikus) kórformák:
– hyperemesis gravidarum (HG),
– terhességi cholestasis (ICP),
– HELLP-szindróma,
– terhességi akut steatosis (AFLP).

HELLP: haemolysis, fokozott májenzimszintek, alacsony thrombocytaszám, cholestasis.

ság időszakában is változhatnak az egyébként normálisnak tartott laboratóriumi értékek anélkül, hogy ez veszélyt vagy betegséget jelentene. Ismeretük nagyon fontos a leletek helyes interpretációja szempontjából. Figyelembe kell venni azt is, hogy a várandós nők egyre növekvő százaléka valamilyen gyógyszert, illetve gyógyszereket is szed, ezek toxikus vagy cholestaticus hatásainak is „nyoma” lehet a leletekben. A 2. táblázatban a rutinvizsgálatok paramétereiben előforduló fiziológiás változásokat foglaltuk össze.

Az anamnézis, a klinikai kép, illetve a vizsgálati eredmények konstellációjának, a változások dinamikájának, esetleg progresszivitásának ismeretében lehet megítélni azt, hogy a kóros paraméterekből adódik-e olyan terápiás teendő, ami a terhest gondozó szülész-nőgyógyással további konzultációt igényel.

Cholestasis

A várandósság során észlelt kóros májleletek hátterében leggyakrabban olyan kórfolyamatok állnak, amelyeknek közös jellemzője a cholestasis.

dr. Nemesánszky Elemér (levelező szerző): Szent János Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, 1025 Budapest, Diósárok u. 1. E-mail: elemern@t-online.hu
dr. Hruby Ervin, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika; Budapest

2. TÁBLÁZAT

A terhességben kialakuló fiziológias változások a laboratóriumi leletek normális értéktartományában

Szérumbilirubin: kissé fokozódik.
 GOT- és GPT-aktivitások: a normálérték felső határán.
 GGT-aktivitás: kissé csökken vagy nem változik.
 ALP-aktivitás: fokozatos mérsékelt emelkedés
 (a placenta is termel ALP-t!).
 Koleszterin: fokozódik.
 Albumin/globulin hányados: csökken.
 CRP: fokozódik.
 Fehérvérsejtszám: kissé fokozódik.
 Hemoglobin, hematokrit, thrombocytaszám: csökken.

GOT, AST: aszpartát-transzferáz; GPT, ALT: alanin-transzferáz; GGT: gamma-glutamil-transzferáz; ALP: alkalikus foszfatáz; CRP: C-reaktív protein

Patomechanizmus és klinikai jelek

A cholestasis szindróma többféle klinikai entitást foglal magában, *Popper* és *Schaffner* által 40 évvel ezelőtt megfogalmazott definíciója széleskörűen ismert:

1. Diszkrepancia a májban képződött és az epeutakon keresztül eliminált epemennyiség között.
2. Intrahepaticus epeangás (szövettanilag igazolható stasis és epepigment-depozíció).
3. Extrahepaticus epeúti elzáródás által szekunder módon indukált transzportzavar.

Tekintet nélkül az intra- vagy extrahepaticus kórokokra, a tartósan fennálló cholestasis esetén a májsejtek károsodnak, reaktív gyulladás, regeneráció és fibrosis folyamata zajlik. Hátterében döntően az intrahepaticusan retineálódó, a májban felgyülemelő, toxikus epesavak állnak.

A cholestasisszindrómára jellemző klinikai képben a nem specifikus, általános tünetek dominálnak, például a fáradékonyság, gyengeség, rossz közérzet, pruritus. A tartósan fennálló, illetve a progressziót mutató esetekben számos következményes jel manifesztálódik, például subicterus-icterus, bőrjelenségek, emésztési-felzívódási zavarok, esetenként hőemelkedés-láz.

A cholestasis gravidarum patofiziológiai történései bonyolultak és jelenleg sem ismertek pontosan. A transzportfolyamatok tanulmányozását nehezíti, hogy nincs megfelelő experimentális állatmodell. Ismereteink legnagyobb része a choledochusligatióval előidézett, obstrukciós típusú kórformák tanulmányozásából adódik. Néhány évvel ezelőtt egy olyan egérmodellt alakítottak ki, amelyikben „kiütötték” az epesavak, illetve számos organikus anion transzportjában kulcsszerepet játszó, úgynevezett multidrugrezisztens proteint (MDR), és az epe

összetételének „humanizálása” céljából a kísérleti állatokot kólsavval dúsított táppal etették. A máj excretorius tevékenységének megismerését, beleértve az epesavak transzportjának bonyolult mechanizmusát is, ez a modell jelentősen segíti (1, 2).

A morfológiai történéseket leíró szöveti károsodások (patológiai analízis) helyett a transzportfunkciók kiesésének tanulmányozása kerül előtérbe.

Ismert, hogy a hepatocytákba jutott bilirubin glükuronsavval konjugálódik. Eközben a sejtmembrán canalicularis felszínén a transzportért felelős MDR is aktívulódik. A hidrofób toxikus epesavak a citokrómrendszeren keresztül (CYP3A4) 6-alfa-hidroxiláción esnek át, hidrofíllé alakulnak, majd az MRP3 transzportprotein segítségével exkretálódnak. Az epesók elsősorban a canalicularis membránhoz kötött BSEP (bile salts excretory system) révén kerülnek az epébe.

A detoxifikáló, illetve transzportfolyamatok tehát bonyolult enzimatisz tulajdonságú fehérjerendszereken keresztül valósulnak meg, amely szisztéma számos okból sérülhet (például genetikai okok, enzimprotein-mutáció, gyógyszerek-kemikáliák hatása, immunfolyamatok, hormonális stimulusok). Az enterohepaticus epeáramlás diszharmóniája a bél mucosa, illetve az epithelialis barrier károsodását, dysbacteriosist és következményes endotoxaemiát eredményezhet. Kiderült, hogy ez a circulus vitiosus hidrofíll epesavak adásával megállítható, amelynek révén a farnesoid-X receptorok (FXR) „upregulációja” és következményes enteroprotekció lép fel. Az FXR-agonista hatások megvédik a cholestasis során károsodott epithelt, és nem következik be a toxikus baktériumok transzlokációja a szisztémás keringésbe, tehát képesek kivédeni a toxaemiát (1, 2). Ezeknek az eredményeknek az ismerete segítséget nyújt a hatékony gyógyszeres terápia mechanizmusának megértéséhez is.

Diagnosztikus lehetőségek

Az egyes kórképek korai felismerését, a cholestasis típusának igazolását az alábbi vizsgálatok teszik lehetővé:

- anamnézis, fizikális vizsgálat, laboratóriumi paraméterek ismerete;
- hasi ultrahangvizsgálat (szükség esetén CT vagy MR);
- esetenként a májbiopsziával kivett minta patológiai analízise;
- extrahepaticus (obstrukciós) kórképek esetén sebészeti beavatkozás (műtét).

Az anamnézis felvétele során kiderítendő legfontosabb tényezők: Ismert krónikus betegségről van szó vagy a terhesség során „véletlenül” kiderült eset került konzíliumra? Mióta észlelhetők a kóros „májleletek”? Milyen gyógyszereket szed és mióta? Fogyaszt rendszeresen alkoholt? Volt-e korábban hepatitis? Kapott-e transzfúziót? Említette-e valaha orvos, hogy a „májműködésével probléma van”? A páciens minden korábbi orvosi dokumentációját tanácsos áttekinteni.

A zavartalanul zajló várandósság időszakában is változhatnak az egyébként normálisnak tartott laboratóriumi értékek anélkül, hogy ez veszélyt vagy betegséget jelentene.

A fizikális vizsgálatot megelőzően a beteg alapos megtekintése révén számos olyan jelet észlelhetünk, amelyek májbetegségekre irányíthatják a figyelmet, például pókhálónaevusok a mellkason, a nyakon, a vállakon, testszerte apró petechiák, vasculitis vagy pruritus jelei a bőrön. A máj nagyságának, tapintatának megítélése a második-harmadik trimeszterben nehézséget jelenthet.

A hasi ultrahangvizsgálat a hepatológiai diagnosztika nélkülözhetetlen eszköze. A máj ultrahangdenzitációjában észlelt eltérések a kórokra is utalhatnak, például steatosisban echódús „fényes máj” ábrázolódik, vagy a diffúz laesio a fibroticus átépülés következménye lehet. A fokális laesiók sorában leggyakrabban a kisebb-nagyobb méretű ciszták fordulnak elő, benignus daganattal ritkábban találkozunk. Komoly gond akkor jelentkezik, ha a térfoglaló folyamat morfológiája malformációra utal. Ilyenkor indokolt lehet a hasi MR-vizsgálat elvégzése, mivel ez a szenzitív vizsgálat nem jár sugárterheléssel. A diagnózis „gold standardja” a citológia, illetve biopszia, amelyek indokolt esetben a terhesség időszaka alatt is elvégezhetőek. Az epeutak vizualizálását a hasi ultrahangvizsgálaton kívül a cholangio-CT- és/vagy -MR-vizsgálat teszi lehetővé, esetenként izotóppal végzett speciális vizsgálat, például HIDA (hepaticus imidazol-diacetát) -exkréciós teszt jelenthet segítséget. Obstrukciós icterus esetén a retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) nem csupán diagnosztikai, hanem operatív jelentőségű is. Vizualizálja az epe elfolyásának anatómiai helyét és például choledocholithiasis esetén ilyen módon a kő vagy kövek kivételére is lehetőség nyílik.

Terhesség során előforduló gasztroenterológiai betegségek, illetve azok kivizsgálásának lehetőségeit *Altörjay* (3), valamint *Novák* és munkatársai (4) foglalták össze.

A laboratóriumi paraméterek értékelése

Az epeképződés, illetve -transzport zavarából eredő, intrahepaticus, valamint az epeelfolyás akadályát folytán fellépő, extrahepaticus (obstrukciós) típusú kórformák elkülönítése korai stádiumban különösen nehéz lehet, mivel ilyenkor az enzimkonstellációk nem a klasszikus cholestaticus formátumot mutatják.

A szérumbilirubin szintjének fokozódása, a sárgaság megnyilvánulása nem tekinthető pathognomicus jelnek. A májparenchyma-károsodás jelzéseként az aszpartát-transzferáz (AST=GOT), illetve az alanin-transzferáz (ALT=GPT) szérumbeli aktivitása általában fokozódik, és ritkábban társul ezekhez a gamma-glutamil-transzferáz (GGT) vagy az alkalikus foszfatáz (ALP) szintjének jelentősebb emelkedése. A sárgaság megjelenése előrehaladott stádiumban lévő, súlyos intrahepaticus cholestasist vagy az epe elfolyásának akadályát jelzi.

A kóros laboratóriumi leletek főbb jellemzői: fokozott AST-, ALT-szint mellett többé-kevésbé emelkedett GGT- és ALP-aktivitás, hyperlipidaemia (magas

LDL-szint), esetenként hyperbilirubinaemia (elsősorban a direkt reakciót adó bilirubinfrakció kóros), jellemzően fokozódik a szérumban lévő epesavak szintje is. A vizelet sötét, a bilirubinteszt pozitív. Az urobilinogén (UBG) teljes obstrukció esetén negatív, intrahepaticus cholestasis esetén általában fokozott. A zsírfelszívódás zavara miatt steatorrhea lép fel.

Az egészséges máj igen jelentős exkréciós kapacitással rendelkezik. Kedvezőtlen prognosztikus jel az icterus megjelenése, mélyülése, tartós fennállása, illetve a meghosszabbodott protrombinidő. Ha jelentős thrombocytopenia és fokozódó tejsav-dehidrogenáz (LDH) -aktivitás észlelhető, akkor a cholestasis gravidarumként ismert kórformák közül a kedvezőtlen prognózisúakra, HELLP-szindrómára (haemolysis, fokozott májenzimszintek, alacsony thrombocytaszám, cholestasis), esetleg terhességi akut zsírmáj lehetőségére is gondolni kell (1. táblázat).

Terhességspecifikus hepatológiai kórképek kezelése

A *hyperemesis gravidarum* incidenciája körülbelül 10/1000. Legtöbbször az első trimeszterben hányingerrel-hányással jelentkezik, amely általában időszakos, tüneti terápiát igényel. Gondos megfigyelés, esetenként kórházi felvétel akkor indokolt, ha a májfunkciók jelentősebben, illetve progrediáló jelleggel válnak kórossá. A mérsékelt magasabb enzimaktivitások (AST és ALT <100 U/l) általában azokban az esetekben válnak markánsabbá, amikor a májat már korábban „terhelés” érte (például toxikus hatások, krónikus májbetegség). Multiparák esetében a korábbi terhesség anamnesztikus adatai fontos támpontot nyújthatnak.

A *terhességi cholestasis* incidenciája Európában körülbelül 100/10 000 terhesség. Bár a magzati szövődmények (intrauterin elhalás, magzati asphyxia, meconiumos magzatvíz, koraszülés) gyakrabban fordulnak elő, az anyára nézve általában nem jelent komolyabb veszélyt. Amikor a májfunkciókra utaló paraméterek progresszív romlását látjuk, akkor olyan medikáció indokolt, amelyik az epe-, illetve bilirubintranszportot stimulálja. Elsőként választandó gyógyszer az ursodeoxycholsav (UDCA, Ursofalk). Bizonyított, hogy 10-15 mg/ttkg/nap dózisban alkalmazva mind a cholestasira jellemző leletek, mind a szubjektív panaszok kedvezően alakulnak.

A természetes tercier hidrofílus epesav UDCA bevitelére fokozódik a bilirubin és az endogén epesavak kiválasztása, az immunrendszer kedvező modulációja következik be, csökken a májsejtek laesiója, fokozódik a regeneráció. Problémát okozhat, hogy az Ursofalk jelenlegi alkalmazási előírataiban csak a terhesség harmadik trimeszterében kialakult cholestasis szerepel, a kli-

**Tartósan
fennálló
cholestasis
esetén
a májsejtek
károsodnak,
reaktív
gyulladás,
regeneráció és
fibrosis
folyamata
zajlik.**

3. TÁBLÁZAT

Laboratóriumi paraméterek jellemző változása terhesség-specifikus hepatológiai kórképekben

	ALT	Bilirubin	Epesavak	Lipidek	Thrombocytá	Protrombin
HG	1–2×	<5×	N	N	N	N
ICP	2–5×	<5×	↑↑	N vagy ↑	N	N vagy ↓
HELLP	2–10×	<5×	N	↑↑	↓	N vagy ↓↓
AFLP	2–5×	>5×	N vagy ↑	↑↑	N vagy ↓	↓

N: a normálérték-tartomány felső határa; HG: hyperemesis gravidarum; ICP: terhességi intrahepaticus cholestasis; HELLP: haemolysis, emelkedett májenzimszintek, alacsony thrombocytaszám, cholestasis; AFLP: terhességi akut steatosis

nikai entitás pedig esetenként hamarabb, tehát a terhesség második trimeszterében is jelentkezhet. Az indikációtól eltérő, úgynevezett „off-label” alkalmazáshoz alapos indok szükséges, és kellő felvilágosítást követően mind a hepatológusnak, mind a ginekológusnak meg kell nyernie a várandós beteg beleegyezését is.

Megjegyzendő, hogy a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium irodalmi adatakon alapuló aktuális szakvéleménye is arra utal, hogy a gyógyszernek nincs embriotoxikus hatása. Gasztroenterológus javaslatára az Ursofalk 90%-os OEP-támogatással rendelhető.

Az alábbi gyógyszerek adása jöhet még szóba: szteroid (dexamethason), K-vitamin, a pruritus csökkentésére antihisztaminok, cholestyramin, cholagog és cholereticus hatású gyógyszerek.

A szülést követően a cholestasis tünetei regenerálódnak, de a további terhességek során körülbelül 50%-os valószínűséggel recidiválnak (5–11). Az ilyen egyének mája minden toxikus hatásra érzékenyebben reagál, esetenként az antikonvulziensek szedése is gondot jelenthet.

Ropponen és munkatársainak (10) javaslatával egyetértve a terhességet követően a májfunkcióknak legálább évenkénti kontrollját tartjuk indokoltnak.

IRODALOM

1. Guicciardi ME, Gores GJ. Cholestatic hepatocellular injury. What we know and how should we proceed? *J Hepatology* 2006;42:297-300.
2. Houten S. A liver revival featuring bile acids. *J Hepatol* 2007;46:539-40.
3. Altorjay I. Emésztőszervi tünetek terhességben. *Europ J Gastroenterol (magyar kiadás)* 2006;10:209-13.
4. Novák J, Újszászy J, Bene L, Oláh A, Rácz I. A gasztroenterológiai megbetegedések ellátása várandósság alatt. *LAM* 2007;17(4-5):289-96.
5. Lammart, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33:1012-21.
6. Trauner, et al. Schwangerschaftsspezifische Lebererkrankungen. *Dtsch Arzteblatt* 2004;101:3416-22.
7. Zapata R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12 year experience. *Liver Internat* 2005;25:548-54.
8. Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12:445-51.
9. Lengyel G, Fehér J. Intrahepatic cholestasis terhességben. *Orv Hetil* 2004;10;145:2103-5.
10. Ropponen A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a population-based study. *Hepatology* 2006;43:723-8.
11. Glancz, et al. Intrahepatic cholestasis: a randomized controlled trial comparing dexamethason and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399-405.

A mérsékeltén magasabb enzimaktivitások általában azokban az esetekben válnak markánsabbá, amikor a májat már korábban „terhelés” érte.