

***A gyógyszeres májkárosodások
pathológiája,
különös tekintettel az acut hepatitis
szövetteni képében jelentkező esetekre***

**Hegedűs Géza, Szereday Zoltán
(Megyei Kórház, Pécs)**

Gyógyszeres májkárosodások gyakorisága

- MA **MINTEGY 1100 GYÓGYSZER** TEKINTHETŐ POPTENCIÁLISAN HEPATOTOXIKUSNAK és számos gyógyhatású vagy annak tartott **növényi anyag(gyógytea)** , továbbá **élvezeti szer** (akár szintetikus is) ilyen hatása ismert
- A gyógyszerzedések összességéhez viszonyítva nem nagy a ilyen háttérű májkárosodások száma(1: 10000-1:100000), mégis jelentős egészségügyi problémát képvisel
- A különböző súlyosságú májbetegségek 5-10 %-a háttérében gyógyszeres károsodás áll, **50 év felett** ez az arány még nagyobb
- A **fulmináns májelégtelenséghez** vezető károsodások **25 %-át** gyógyszerek okozzák
- A nehezen tisztázható cholestasis háttérében vezető okká lépett elő
- **Egyik leggyakoribb** oki háttere a **gyógyszerek forgalomból való kivonásának**, vagy az engedélyezés során történő elutasításnak

Gyógyszeres májkárosodás

- **Obligát (intrinsic, valódi hepatotoxinok), előrelátható (mindenkinél bekövetkezik)**
 - dózisfüggő
 - reprodukálható kísérleti állatban
 - előfordulási arány magas
 - látencia idő rövid
- **Fakultatív (idiosyncrasiás), (egyenlőre) előre nem látható, nem megjósolható**
 - alapvetően nem dózisfüggő
 - nem reprodukálható kísérleti állatban
 - előfordulási arány alacsony
 - látencia idő változó (5 nap-3 hónap, esetleg évek)

**Mechanizmusa lehet:
direkt, vagy
indirekt**

**Mechanizmusa lehet:
immunológiai(hyper-
szenzitiv),vagy meta-
bolikus (idiosyncrasia)**

Gyógyszeres májkárosodás

A toxikus károsodások egyik fő jellemzője és így diagnosztikus jele lehet az időbeni összefüggés a gyógyszerzedés és a megbetegedés kialakulása között.

Intrinsic esetben ez jellemzően rövid, órák, legfeljebb napok alatt kialakul, **Idiosyncrasia** esetén azonban hetek, hónapok, esetleg évek(általában 5-90 nap, és ez esetben ez az időintervallum szuggesszív toxikus háttér vonatkozásában) is eltelhetnek a rendszeres szedés mellett a károsodás kialakulásáig.

Néha késleltetett a betegség megjelenése, az expozitio megszűnte után napok (15 nap), kivételes esetben egy hónap is eltelhet(Augmentin!) az okozott kórfolyamat megjelenéséig. Immunológiai háttérű, hypersensitiv esetekben általános allergiás tünetek kísérhetik a májkárosodást.

A megvonás után a javulás **általában gyors és látványos**, de ritkán (főleg cholestaticus, vagy vanishing bile duct esetekben) **lassú és elhuzódó** lehet, **3 hónapig is eltarthat**

Gyógyszeres májkárosodás

- Komplex, többtényezős folyamat(a májfunctiós értékek 3x-os emelkedése felett merülhet fel)
- Máj **protoxicans** és **protectans** faktorok játszanak szerepet kialakulásában
 - környezeti tényezők
 - genetikai adottságok (polymorphismus) → Egyénre szabott predikció, prevenció és therápia
- Ehhez alapot adhatnak viszonylag új, gyorsan fejlődő tudományágak
 - Toxicogenomics
 - Proteomics
 - metabolomics

A májkárosodás mechanizmusa és jellege

- **A májkárosodás a hepatocyták, Kupffer-sejtek, csillagsejtek, sinusoid endothelsejtek, valamint makrophagok, lymphocyták és granulocyták interakciója következtében teljesedik ki az általuk termelt és leadott mediatorok közreműködésével.**

Ezen mediatorok elektrofil metabolitok, ROS, továbbá interleukinek, PDGF, **TNF-alfa** , IF, HGF, TGF- β 2, TGF-alfa és **NO**

valamint **IL-13 védőfactor hiánya?**

A májkárosodás a leginkább érintett sejtek ill. funkciók függvényében **lehet**

cytotoxikus, cholestaticus, vagy kevert

53 %

22 %

25 %

Rizikófaktorok a gyógyszeres májkárosodások létrejöttében

- **NEM**
- **KOR**
- **GENETIKAI DISZPOZÍCIÓ**
- **EGYÉB BETEGSÉGEK** (májbetegségek, vesebetegségek, szívbetegségek, diabetes mellitus II., SLE, AIDS, PCP, Vitamin A abusus, virusinfectio, neurodegeneratív betegségek))
- **REEXPOZÍCIÓ**
- **ÚJ GYÓGYSZER BEVEZETÉSE**
- **HOSSZAN ELNYÚLÓ GYÓGYSZER SZEDÉS**
- **DÓZIS**
- **POLYTERÁPIA**
- **ALKOHOLFOGYASZTÁS**
- **CYTOCHROM P450 INDUKCIÓ ÉS INHIBÍCIÓ**
- **TÁPLÁLTSÁGI ÁLLAPOT**

- A **GYÓGYSZERES MÁJKÁROSODÁS GYANÚJA**
ESETÉN - AMENNYIBEN BÁRMI KÉTSÉG ÁLL FENN –
A **BIOPSIA FELTÉTLENÜL ELVÉGZENDŐ**
- A gyógyszeres májkárosodásnak nincs
specifikus szöveti jele

Gyógyszeres májkárosodás, hisztológia

- Gyakorlatilag a máj minden hisztológiai reakciótípusát kiválthatja, ezeken belül szokatlan arányeltolódások, ill. a reakciótípusok szokatlan kombinációi jelentkezhettek, ezek fontos általános figyelemfelhívó jelek !
- Valamennyi, más etiológiával megismert májelváltozást utánozhatja ill. okozhatja, a hepatocellularis károsodásoktól a vascularis kórképeken át a daganatokig bezárólag („great imitator”). A gyógyszeres károsodások okozta elváltozások listája tehát azonos a májpathológiai elváltozások teljes listájával
- A fenti megállapításokból következően a szövettani vizsgálatnak mindig gondolnia kell gyógyszeres májkárosodásra is a felmerülő differenciáldiagnosztikai lehetőségek között, amennyiben más kon
- *Fontos ráutaló jel lehet továbbá az , ha nagy a discrepantia a beteg állapota és a klinikai kép illetve a szövettani kép súlyossága között*

Gyógyszeres májkárosodás

- *A súlyosabb, morfológiai eltérésekkel is járó gyógyszeres károsodások*

leggyakoribb formája akut hepatitis
képében jelentkezik,

az 50 év feletti korosztályban az akut hepatitisek 43%-ának háttérében gyógyszer áll

- **Icterussal is járó akut hepatitis-szerű kép mortalitása 10 %**
- **Más lehetséges okok kizárása fontos**

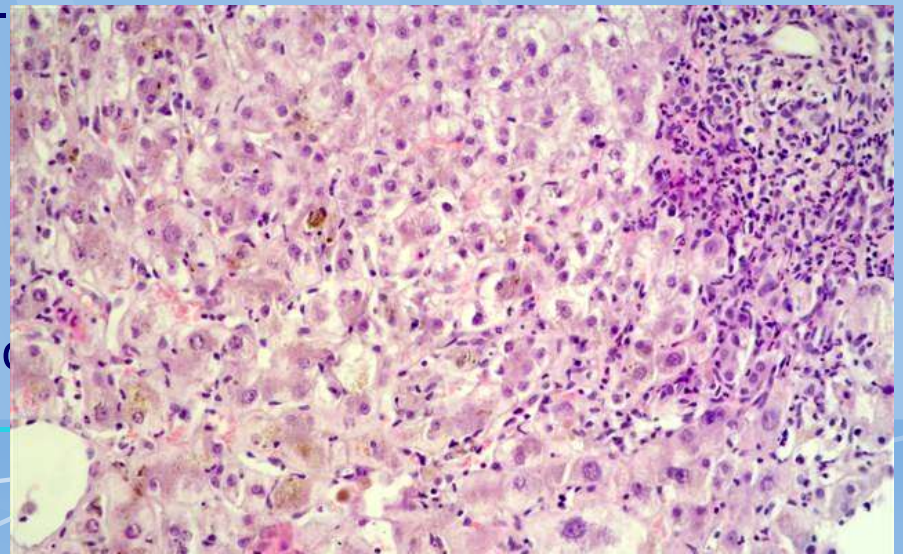
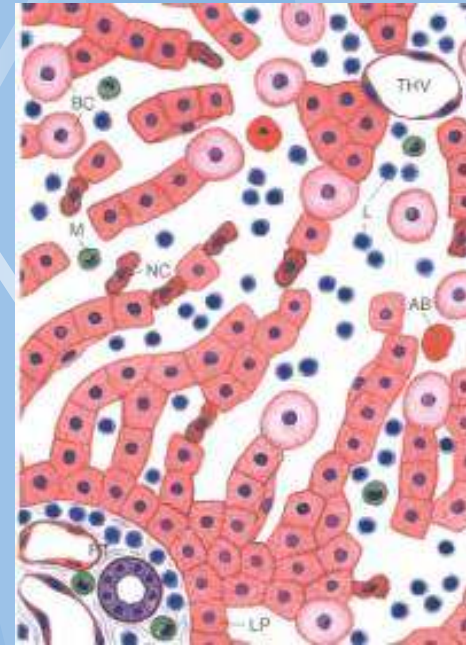
Acut hepatitisek oki háttere

- **Virus**
- **Autoimmun**
- **Drug** 
- **Wilson**
- **Idiopathiás**

- **Acut hepatitis-szerű képet csaknem kizárólag a fakultatív hepatotoxikus gyógyszerek okoznak , idiosyncrasiás reakció formájában**
- **Paracetamol (acetaminophen)** szinte az egyetlen kivétel, ez a gyógyszer obligát májkárosító, és szinte kizárólag (de extrém ritkán idiosyncrasiás úton is) túladagolás esetén szerepel toxikus agensként

Acut hepatitis szöveti képe

- Az alapszerkezet megtartottsága mellett a parenchyma „disszociált” jellege(disarray)
- Portalis és lobularis(ez dominál) lobosodás , elsősorban lymphoid jelleggel, néha granulocytákkal
- Májsejt degeneratio („duzzadt májsejtek”)
- Necrosis(unicellularis, vagy kiterjedt)és apoptosis(Councilman-test)
- RNS aktivitás
- Regenerativ jelek
- Nincs érdemleges fibrosis
- Cholestasis lehet, de általában nincs (cholestaticus hepatitis)



● Leggyakoribb gyógyszerek

methyldopa, isoniazid and halothane, sulfonamidok, phenytoin, captopril, chephalosporinok, cimetidin, cysplatin, cocaine, danasol, dantrolene, diclofenac, haloparidol, ibuprofen, indomathacin, ketoconazole, naproxen, nitrofurantoin, sulindac, verapamil, rifampin, gatifloxacin, növényi anyagok

Anyagunkban : sulfonamidok, NSAID

Gyógyszeres májkárosodás gyanújelei

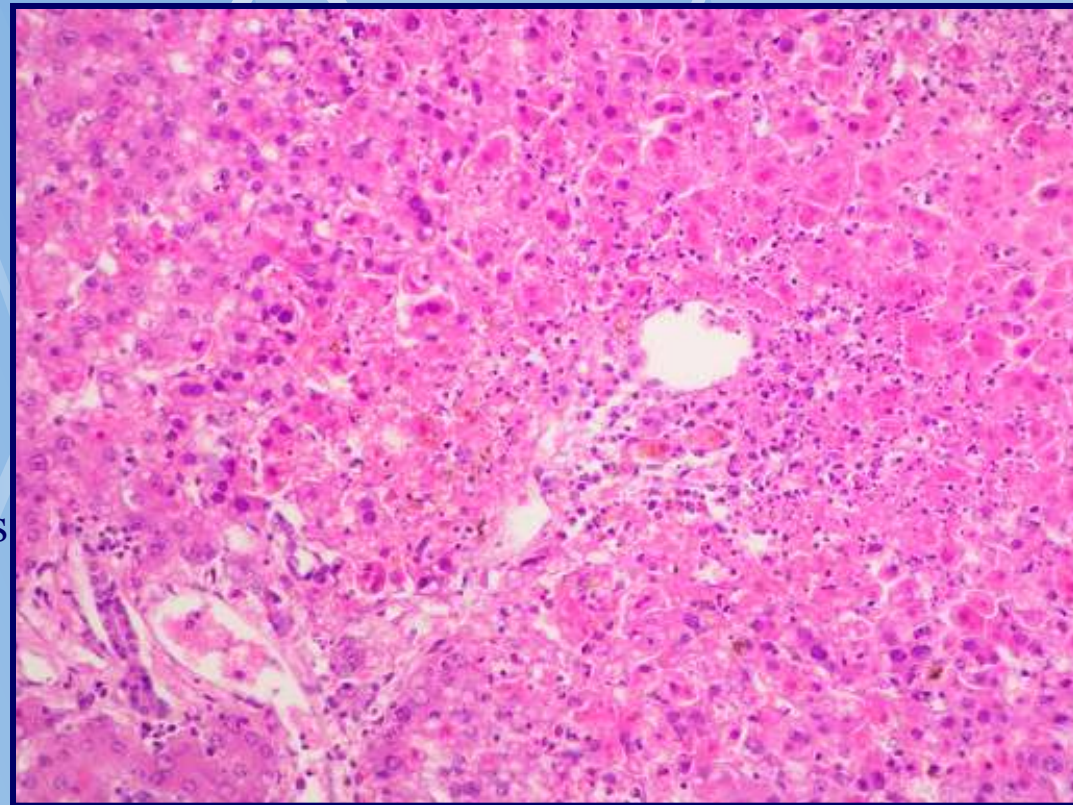
- Legfontosabb sajátosságok, melyek gyógyszeres károsodásra utalhatnak

Acut hepatitis-szerű kép esetén

- 3 zóna nekrosis, határozott demarkációval
- nagyszámú neutrophil, de főleg eosinophil granulocytá
- granulomák
- kifejezetten súlyos acut hepatitis

Egyéb esetben

- tiszta cholestasis (vagy minimál hepatitis, határozott cholestasissal)
- sinusoidectasia
- ductopenia



Gyógyszeres májkárosodás gyanújelei

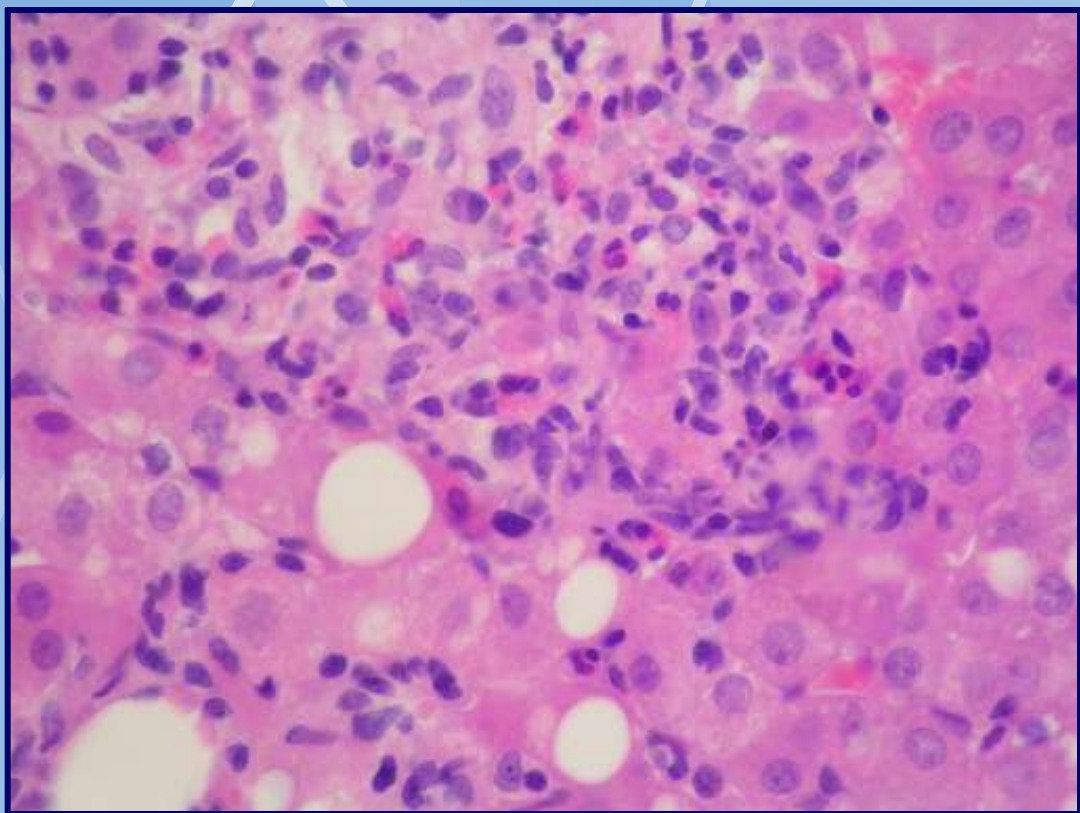
- **Legfontosabb sajátosságok, melyek gyógyszeres károsodásra utalhatnak**

Acut hepatitis-szerű kép esetén

- 3 zóna nekrozis, határozott demarkációval
- nagyszámú neutrophil, de főleg eosinophil granulocytá
- granulomák
- kifejezetten súlyos acut hepatitis

Egyéb esetben

- tiszta cholestasis (vagy minimál hepatitis, határozott cholestasissal)
- sinusoidectasia
- ductopenia



Gyógyszeres májkárosodás gyanújelei

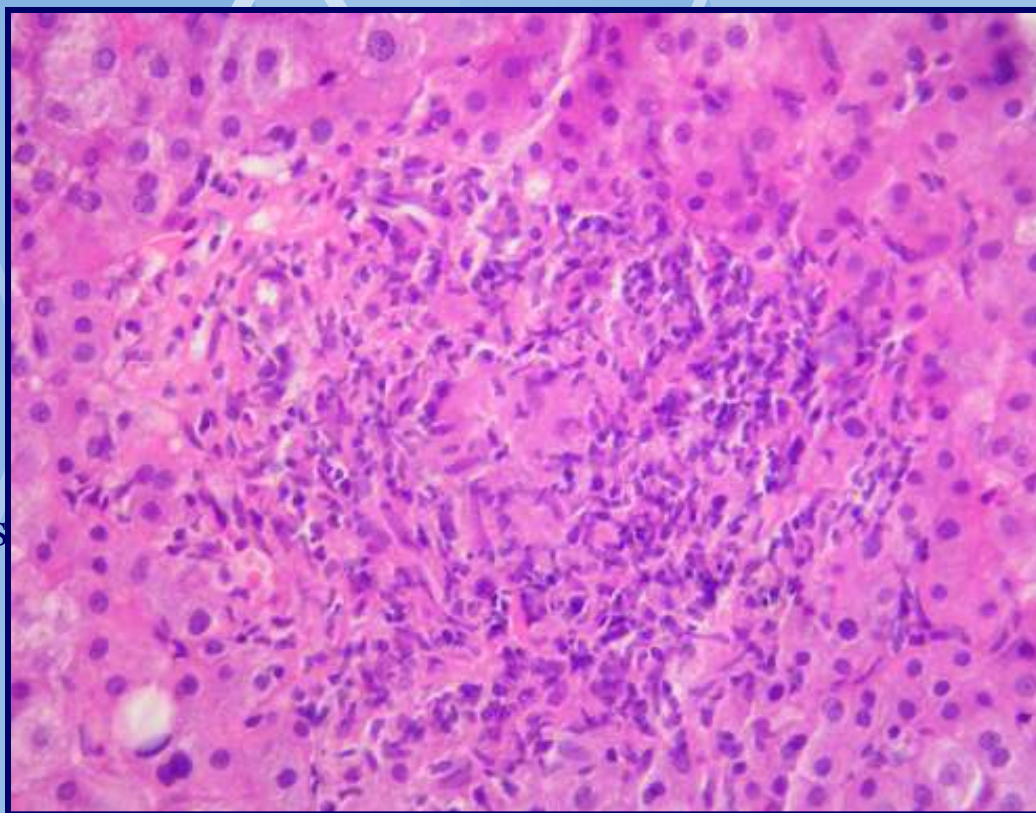
- **Legfontosabb sajátosságok,
melyek gyógyszeres
károsodásra utalhatnak**

Acut hepatitis-szerű kép esetén

- 3 zóna nekrosis, határozott demarkációval
- nagyszámú neutrophil, de főleg eosinophil granulocytá
- granulomák
- kifejezetten súlyos acut hepatitis

Egyéb esetben

- tiszta cholestasis (vagy minimál hepatitis, határozott cholestasissal)
- sinusoidectasia
- ductopenia



Gyógyszeres májkárosodás

A végső diagnózis a **klinikum**
(anamnézis, tünetek, laboradatok) és a

szövettan egybevetésének
eredményeképpen állitható fel.

Fontos minden egyéb lehetséges ok

kizárása
(A diagnózisban esetleg, kivételes esetekben igénybe vehetők speciális laboratoriumi vizsgálatok: jellemző antitestek kimutatása (pl.: C P450 1A2, Dihydralazin), , vagy LTT (lymphocyta transzformációs teszt))

Therápia

- Azonnali gyógyszermegvonás (a javulás sokszor gyors, de lehet lassú, elhúzódó, főleg cholestaticus esetekben)
- Tüneti terápia
- Májtranszplantáció

- Specifikus terápia:
Paracetamol esetén N-acetylcystein
Valproát esetén intravénás carnitine

Összegzés

- Gyakorlatilag minden májbetegség képében jelentkezhet
- Gondolni kell rá , fontos az anamnézis részletes feltárása, különös tekintettel a gyógyszerekre és egyéb gyógyhatásúnak vélt, vagy más célból használt kémiai anyagokra és az időbeni összefüggésekre
- A diagnosztikában fontos szerepe lehet a májbiopsiának
- Más lehetséges okok kizárása fontos
- Therápia :első az azonnali megvonás