

Dr. Nemesánszky Elemér

Szent János Kórház, I. sz. Belgyógyászati Osztály
Budapest

Intrahepaticus cholestasisok

Ebben a témakörben 2006-ban megjelent publikációikat áttekintve megállapítható, hogy kiváló review-közlemények jelentek meg, melyekből bőven meríthetünk ismeretet a máj excretiós tevékenységének zavara hátterében álló molekulárbiológiai és genetikai történésekről, tehát az intrahepaticus cholestasis újabban felismert pathofiziológiai részleteiről. Különösen a terhességi cholestasisokkal foglalkozik sok publikáció.

A gyakorlat szempontjából felhasználható lényeges új ismereteket közvetítő közlemények száma azonban szerényebb és alig található olyan új adatok amelyek nagy, multicentrikus, prospektív tanulmányok jelentős eredményei alapján a diagnosztikában vagy a terápiában paradigmaváltást jelentenének.

Az összefoglaló közlemények közül kiemelendő Guicciardi és Gores (1) – a J. Hepatology-ban megjelent – publikációja. A témával kapcsolatos néhány fontos – már korábban ismert illetve újabb vonatkozást – az alábbiakban foglalom össze:

Cholestasis = diszkrepancia a máj által termelt illetve az excretált epemennyiség között. Tekintet nélkül a kórokra a tartósan fennálló cholestasis esetén a májsejtek károsodása, reaktív gyulladás, regeneráció és a fibrosis folyamata figyelhető meg, lényegében az intrahepatikusan retineálódó toxikus epesavak miatt.

A fentiek következményeként fejlődik ki a “cholestasis-szindrómára” jellemző klinikai kép, melyben a nem specifikus, általános tünetek dominálnak, pl. a fáradékonyság, gyengeség, pruritus. A tartósan fennálló esetekben számos következményes jel manifesztálódik, pl. icterus, emésztési-felszívódási zavarok, osteoporosis, bőrijelenségek, esetenként subfebrilitás-láz.

A szérumbilirubin szintjének fokozódása, a subicterus-icterus nem tekinthető a cholestasis pathogénomikus jelének!

Az intrahepaticus cholestasis hátterében álló pathofiziológiai történések felismerését még jelenleg is jelentősen nehezíti, hogy nincs megfelelő experimentális állatmodell. Ismereteink legnagyobb része a choledochus-ligációval 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 un. “multidrug-rezisztens (MDR)” proteint és az epe összetételének “humanizálása” céljából a kísérleti állatokat cholsavval dúsított táppal etették. A máj excretorikus tevékenységének megismerését, beleértve az epesavak transzportjának bonyolult mechanizmusát is, ez a modell tette lehetővé (2). Ettől függetlenül még ma is érvényes az a megállapítás, hogy a tartósan fennálló cholestasis két jellemző klinikai entitását, a primer biliaris cirrhosist (PBC) illetve a primer sclerotizáló cholangitist (PSC) modellkísérletben nem tudjuk reprodukálni. További tanulság, hogy a morfológiai történéseket leíró szöveti károsodások helyett a transzport-funkciók kiesésének tanulmányozása került előtérbe.

Cholestasis = az epesavak transzportjának illetve a detoxifikáló szisztéma zavara.

A fenti megállapítás még akkor is érvényes, ha a különböző klinikai képek esetén számos más tényező is megnyilvánulhat.

Régóta ismert, hogy a hepatocytákba jutott bilirubin glucuronsavval konjugálódik. Eközben aktiválódik a sejtmembrán canalicularis felszínén a transzportért döntően felelős MRD2.

A hydrofób, toxicus epesavak illetve epesók a citokrón-rendszeres keresztül (CYP3A4) 6-apha-hydroxiláción esnek át, majd extretálódnak a MRP3 transzport-protein segítségével. Ez a fehérje felelős a phospholipidek excretiójáért is. Számos organikus anion-konjugatum az MRP4 transzport-proteinen

át kerül az epébe. Az epesók (bile salts) kiválasztása elsősorban a canalicularis membránhoz kötött BSEP (bile salts excretory system) révén történik.

A detoxifikáló illetve transzportfolyamat tehát bonyolult és számos okból sérülhet (pl. genetikus ok, protein-mutáció, gyógyszerek-kemikáliák hatása, immunfolyamatok, hormonális stimulus, stb.).

Összefoglalva megállítható, hogy az elmúlt év során az alábbi transzport-fehérjék szerepének megismeréséhez nyertünk jelentős adatokat: BSEP, MRP2,3,4.

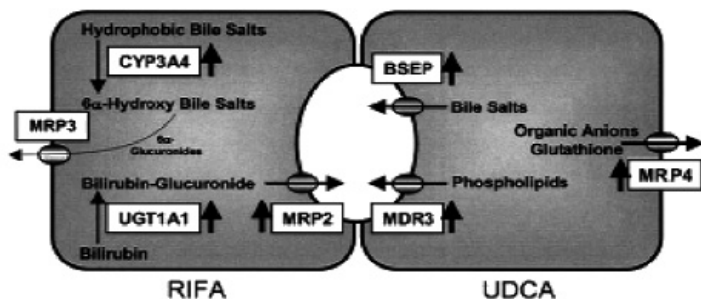


Figure 7. Schematic representation of observed effects of RIFA and UDCA on hepatobiliary transport systems and bile acid and bilirubin metabolizing enzymes. RIFA enhances excretion of bilirubin by (1) inducing the bilirubin glucuronyl transferase UGT1A1 and (2) inducing the bilirubin-glucuronide transport protein MDR2; RIFA as the prototype inducer of CYP3A4 facilitates conversion of hydrophobic bile acids (LCA, CDCA) into hydrophilic 6 α -hydroxylated compounds that become glucuronidated and most likely are excreted via MRP3, the only transport system known so far to be intrinsically up-regulated in primary biliary cirrhosis. UDCA on the other hand induces protein expression of various transport systems including BSEP for the excretion of bile salts and MDR3 for the excretion of phospholipids, both at the canalicular pole, and MRP4 for the excretion of bile salts/organic anion conjugates at the basolateral side of the hepatocyte. These complementary effects may help to reduce cholestatic liver injury induced by bile acids and other potentially toxic biliary constituents.

tővé, hanem jelentős segítséget nyújtanak egyes gyógyszerek hatásának illetve a hatékony gyógyszeres terápia mechanizmusának diszkutálásához egyaránt (1, 2, 3,4, 5, 6, 7, 8, 9).

Rifampicin anti-cholestaticus hatása

Ellis E. és mtsai human hepatocytá-kultúrában majd a humán gyakorlatban is igazolták, hogy a rifampicin a UGT1A1 indukcióján keresztül stimulálja a bilirubint konjugáló enzimszisztémát (a bilirubin-glucuronosyltransferase-t). Tartósan icterust okozó két Gilbert-szindrómás beteg 200 $\mu\text{mol/l}$ körüli szérumbilirubin szintjét tartós rifampicin kezeléssel 60 ill. 90 $\mu\text{mol/l}$ -re csökkentették (10).

Marschall HU. és mtsai a rifampicin és az ursodeoxycholsav azonos "szubsztráton" történő hatásmechanizmusát igazolták. Májbiopsziával nyert minták igen részletes analízisével (PCR technika + immunfluorescens laser-scan) megállapították, hogy mindkét gyógyszer komplementer módon stimulálja a biliáris transzportot és a máj detoxifikáló működését.

Az összesen 30 cholecystectomiára került betegben az alábbiakat vizsgálták: rutin májfunkciós- és lipidértékek, a cytochrom-enzimszisztéma aktivitása, epesavak az epében a vérben és a vizeletben valamint a májbiopsziás mintákban a hepatikus ABC-transzporterek illetve a detoxifikáló enzimszisztémák paraméterei.

Megállapították, hogy az 1 hétig 600 mg/nap dózisban adott rifamicin illetve 3 hétig 1 g/nap adagban szedett ursodeoxycholsav hatására az epe lipidkoncentrációja és litogenitása (cholsav és chenodeoxycholsav tartalom) egyaránt szignifikánsan csökkent, a bilirubin-szint szintén csökkent. A májmintákban a CYP3A4 gén expressziója fokozódott. A bilirubin-glucuronizálásáért felelős UGT1A1 fokozott expressziója csak a rifamicint szedőkben volt igazolható. Immunfluorescens mikroszkópos technikával bizonyították, hogy mindkét gyógyszer fokozza a hepatobiliáris transzport-gének expresszióját (MRP2, 3 és 4 illetve a foszfolipidek és epesók excretiójáért felelős BSEP-mRNA-t. Eredményeik magyarázzák e két gyógyszer kedvező hatását a cholestaticus kórképekben, elsősorban PBC-ben (3).

A hepatobiliáris transzportszisztéma működésének megértését Marshall HU. és mtsai-nak közleményéből átvett ábra segíti (2).

Az enterohepaticus epeáramlás diszharmoniaja a bél mucosa illetve az epitheliális barrier károsodását, dysbacteriosist és következményes endotoxaemiát eredményez. Ez a circulus vitiosus megállítható hydrophil epesavak adásával, melynek révén a farnesoid-X receptorok (FXR) "upregulációja" és következményes enteroprotekció jön létre. Az FXR-agonista hatások, melyek vonatkozásában előrehaladott stádiumban lévő gyógyszerfejlesztések vannak, megvédik a cholestasis során károsodott epithelt és nem következik be a toxikus baktériumok transzlokációja a szisztémás keringésbe, tehát kivédik a toxaemiát (3, 4).

Ezek az eredmények nem csupán a cholestaticus kórképek jobb megértését teszik lehetővé,

A cholestaticus pruritus csökkentésének lehetőségei

Bergasa N. kitűnő összefoglalójából (11) nem csupán a pruritus kialakulásának molekuláris hátteréről hanem annak klinikai vonatkozásairól is tájékozódhatunk. Egy másik review-publikációban pedig a pruritus csökkentésére használható gyógyszerek széles skáláját ismerteti (12). PBC-hez kapcsolódó pruritus csökkentése gyakran okoz gondot, mert egyes esetekben az ursodeoxycholsav (UDCA) dózisának emelése sem válik be. Ilyenkor az alábbi gyógyszerek közül ajánlott a választás: cholestyramin (2x 4 g), phenobarbitál (2x3 mg), rifampicin (2x3x 150 mg), naltrexon (25 mg 2x3x naponta) (10, 11).

Stapelbroek JM. és mtsai (13) "időleges" nasobiliaris drain behelyezését javasolják azon esetekben amikor a benignus reccuraló intrahepaticus cholestasis icterussal szövődik. Tapasztalatuk szerint ilyenkor 24 órán belül megszűnnek a tünetek (a pruritus is), a szérumbilirubin koncentrációja valamint az icterus is gyorsan csökken.

Tartósan fennálló intrahepaticus cholestasis (PBC, PSC)

Több randomizált, kontrollált, prospektív tanulmány eredményeit diszkutáló publikáció megerősítette, hogy PBC esetén az első választandó gyógyszer az ursodeoxycholsav (UDCA). Ezek közül kiemelendő Beuers U. részletes review-cikke (14).

Pagán és mtsai (15) két olyan betegük esetét ismertetik, akik az UDCA kezelés ellenére gyors progressziót mutattak. Miután a terápiát budesonid (9 mg/die) adásával kiegészítették, 2 hónap alatt remisszió alakult ki.

Gluud és Christensen (16) a Cochrain- adatbázisban található 16 tanulmány 1422 PBC-s betegének kezelésével nyert tapasztalatokat analizálták és arra a megállapításra jutottak, hogy még mindig hiányzik ezen kórkép természetes lefolyását szignifikánsan befolyásolni képes kezelés. Az előrehaladott stádiumban lévő egyének számára csak a májtranszplantáció jelent kuratív megoldást.

Két tanulmány foglalkozott azzal a kérdéssel, hogy vajon a PBC-s betegekben gyakran észlelt hypercholesterolaemia kezelendő-e statinokkal? A kérdésre adott válasz egyelőre bizonytalan, de az akkumulálódó adatok arra utalnak, hogy ezen esetekben a mérsékelt fokozott koleszterin-szint a betegséggel járó olyan következmény amelyik nem okoz coronariasclerosist illetve az arteriosclerosis kialakulásában nem játszik lényeges szerepet (17, 18).

A primer sclerotizáló cholangitis (PSC) újdonságai az alábbi publikációkban tanulmányozhatók: 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25.

Kiemelendő Klinberg és Chen (25) tanulmánya, akik a Cochrain adatbázisban fellelhető dokumentumok analízise révén arra a következtetésre jutottak, hogy a PSC-s betegek kezelésében évtizedek óta alkalmazott D-penicillamin kezelés hatástalan. Ebben a kórképben szűk a terápiás lehetőség, az ursodeoxycholsavon (UDCA) kívül a szteroid jöhet szóba. Progressziót mutató esetekben csak a májtranszplantáció nyújt kurációt.

Gyógyszerek által előidézett cholestasis

Hussaini S. és mtsai (26) részletes összefoglalóban ismertetik a gyógyszerek-okozta cholestasis változatos klinikai megnyilvánulásait. Felhívják a figyelmet arra, hogy az antibiotikumok (különösen a flucloxacillin és a co-amoxicillin-klavulánsav) idős betegek esetén 3 hónapig húzódó cholestasist is előidézhet. 800 beteg adatainak elemzése kapcsán azt tapasztalták, hogy a gyógyszerek által kiváltott icterusok 8%-ának hátterében antibiotikum-szedés szerepel.

Giannattasio és mtsai (27) szerint a 20 napnál tovább húzódó, icterussal kísért gyógyszer-indukált cholestasis esetén indokolt a szteroid adás. Közleményükben a nimesulid és a chloritromycin cholestaticus típusú májkárosodást okozó szövődményére hívják fel a figyelmet.

Pauli-Magnus és Meier (7) véleménye szerint potenciálisan mindegyik gyógyszer képes befolyásolni a biliaris-transzport rendszert, de toxicus-tényező által kialakult cholestasis észlelése esetén mindig kutatni kell a már korábban fennálló krónikus májbetegségek lehetőségét illetve a cholestasisra predisponáló genetikai faktorokat is.

A gyógyszerek által okozott cholestasisok legnagyobb része felderítetlen marad és ezért az incidenciájára illetve a prevalenciájára vonatkozó adatok nem megbízhatóak. Erre hívják fel a figyelmet Navarro és John (28) akik Franciaországban egy gyógyszer mellékhatást figyelő hálózat eredményei alapján állítják, hogy ténylegesen kb. tizenhatszor (!) gyakrabban észlelhető gyógyszerek hatására létrejövő májkárosodás mint a spontán bejelentési kötelezettség alapján nyert incidencia-érték (1/10 ezer egyén).

Terhességi cholestasis

Jelentkezhet benignus és (szerencsére sokkal ritkábban) a mind a magzatra mind az anyára nézve súlyos következményekkel járó formában. Megítélése kapcsán fontos tényező a máj korábbi állapotának (krónikus hepato-biliaris kórformák?) ismerete. Ropponen A. és mtsai (29) Finnországban összesen 21.008 terhes adatait analizálták (10.504 terhesség intrahepaticus cholestasisal szövődött) és megállapították, hogy terhességi intrahepaticus cholestasis esetén a krónikus májbetegségek prevalenciája jelentősen fokozott. A hepatitis C előfordulásának valószínűsége például: 3.5-szörös, a nem-alkoholos krónikus májbetegség (steatosistól a cirrhosisig) rizikója: 8.2, a biliaris kórképek (cholecystitis, biliaris lithiasis, PBC, PSC) pedig 3.7-ször gyakrabban észlelhetők. Adataik diszkutálása során számos tényező lehetséges szerepét vetik fel. Fontosnak tartják a korai stádiumban felállított diagnózist és a betegek kontrollálását a szülést követően is.

Guntupalli SR. és Steingrub J. (30) adatai szerint a terhesség időszakában kb. 3-4% os gyakorisággal észlelhetők "graviditás-specifikus" hepato-biliaris szimptomák.

Leggyakrabban a terhességi intrahepaticus cholestasis (ICG) fordul elő, ritkábban jelentkezik a magzatra és az anyára is veszélyeket jelentő HELLP-szindróma (kóros májfunkciók, alacsony thrombocyta-szám, hyperlipidaemia és haemolysis jeleivel). Az akut terhességi zsírmáj (acute fatty liver of pregnancy) azonnali terminációt indokló, ritkán észlelt súlyos kórkép.

E kórképek pathomechanizmusa nem teljesen tisztázott. Egyértelmű a biliaris transzportmechanizmus genetikai károsodása (hetero-vagy homozygota mutációk) valamint a toxikus tényezők (endotoxinok, "hormon-load") szerepe (31, 32, 33, 34, 35).

Reyes H. és mtsai (33) experimentális úton igazolták a "leaky gut" szerepét, tehát ICG esetében a bélbaktériumok által toxinok a szisztémás keringésbe jutnak és terhességi toxaemiát okoznak. A fenti kórképek differenciál-diagnosztikájában figyelembe veendő a kóros paraméterek kontellációja és azok megjelenésének időpontja melyik trimeszterre esik? (30). Az alábbi táblázat a laboratóriumi eltérések jellemzőit demonstrálja.

	<u>ALT</u>	<u>Bilirubin</u>	<u>Epesavak</u>	<u>Lipidek</u>	<u>Thrombocyta</u>	<u>Prothrombin</u>
HG	1-2X	<5X	N	N	N	N
ICP	2-5X	<5X	↑↑	N vagy (↑)	N	N vagy (↓)
HELLP	2-10X	<5X	N	↑↑	↓	N vagy (↓↓)
AFLP	2-5X	>5X	N vagy (↑)	↑↑	N vagy (↓)	↓

N = a normál értéktartomány felső határa

HG: hyperemesis gravidarum

ICP: terhességi intrahepaticus cholestasis

HELLP: haemolysis, fokozott májenzimek, alacsony thrombocytaszám, cholestasis

AFLP: terhességi akut steatosis

A terhességi cholestasisok kezelésében az első választandó gyógyszer az ursodeoxycholsav (UDCA). Az újabb irodalmi adatok között egy-egy olyan található, amelyikben más illetve újabb hatásos terápia (pl. dexamethason, cholestyramin) említése történik (36, 37, 38).

A témával kapcsolatos egyetlen magyar nyelvű irodalmi összefoglaló Altörjay I. nevéhez fűződik (39).

Burrough A. és mtsai (40) 428 májtranszplantációra került beteg hosszútávú megfigyelése kapcsán a betegek 25%-ban észlelték a cholestasis megjelenését.

Irodalom:

1. Guicciardi ME., Gores GJ.: Cholestatic hepatocellular injury: what do we know and how should we proceed. *J. Hepatology* 2006, 42, 297-300.
2. Fickert P et al.: Regurgitation of bile acids from leaky bile ducts causes sclerosing cholangitis in MDR knockout mice. *Gastroenterology*, 2004, 127, 261-274.
3. Inagaki T. et al.: Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2006, 103, 390-3925.
4. Marshall HU. et al.: Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification system by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology* 2006, 129, 476-485
5. Tiribelli C., Ostrow JD.: Intestinal flora and bilirubin. *J. Hepatology*, 2006, 42, 170-172.
6. Paumgartner G.: Medical treatment of cholestatic liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2006, 12, 4445-4451.
7. Rutherford AE., Pratt DS.: Cholestasis and cholestatic syndromes. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006, 22, 209-214.
8. Pauli-Magnus C., Meier PJ.: Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology*, 2006, 44, 778-787.
9. Borst P., Zelner N., Wetering K.: MRP2 and 3 in health and disease. *Cancer Letters* 2006, 234, 51-61.
10. Ellis E. et al.: Successful treatment of severe unconjugated hyperbilirbinaemia via induction of UGT1A1 by rifampicin. *J. Hepatology*, 2006, 44, 243-245.
11. Bergasa NV.: The pruritus of cholestasis. *J. Hepatology* 2006, 43, 1078-1088.
12. Bergasa NV.: Medical palliation of the jaundiced patient with pruritus. *J. Hepatology* 2006, 35, 113-123.
13. Stapekbroek JM. et al.: Nasobiliary drainage induced long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006, 43, 51-53.
14. Beuers U.: Mechanism and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Clin. Practice Gastroenterol. Hepatol.* 2006, 3, 318-328.
15. Pagán B. et al.: Budesonid combined with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis with advanced liver damage. *Internal Medicine* 2006, 17, 508-510.
16. Glud C., Christensen E.: Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis EMB Reviews-Cochrane Database 2006, 4, 136.
17. Sorokin A. et al.: Primary biliary cirrhosis, hyperlipidaemia, and atherosclerotic risk Atherosclerosis 2006, 12, 122-126.
18. Blach DD.: Chronic cholestasis and dyslipidaemia: what is the cardiocúvascular risk? *J. Pediatrics* 2006, 146, 306-307.
19. MacFaul GR., Chapman RW.: Sclerosing cholangitis. *Curr. Opinion Gastroenterol.* 2006, 22, 288-293.
21. Jonas E. et al.: Measurement of parenchymal function and bile duct flow in primary sclerosing cholangitis using dynamic 99mTc-HIDA SPECT. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006, 21, 674-681.
22. Lazaridis KN., Gores GJ.: Primary sclerosing cholangitis and cholangiosarcoma. *Seminars in Liver Dis.* 2006, 26, 42-51.
23. Pohl J. et al.: The role of dominant stenoses in bacterial infections of bile in primary sclerosing cholangitis *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006, 18, 69-74.
24. Abdalian R., Heathcote EJ.: Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006, 44, 1063-1074.

25. Klingenberg SL, Chen W.: D-penicillamine for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006, 25, CD-4182.
26. Hussaini S. et al.: Antibiotics are a major cause of drug-induced jaundice. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007, 19, 15-20.
27. Giannattasio A. et al.: Steroid therapy for cases of severe drug-induced cholestasis. *Ann. Pharmacotherapy* 2006, 40, 1196-1199
28. Navarro VJ., Jogh SR.: Current concept: drug-related hepatotoxicity. *N.E.J.M.* 2006, 354, 731-739.
29. Ropponen A. et al.: Intrahepatic cholestasis of pregnancy as indicator of liver and biliary disease: a population study. *Hepatology* 2006, 43, 723-728.
30. Guntupalli G., Steingrub J.: Hepatic disease and pregnancy. An overview of diagnosis and management. *J. Hepatology* 2006, 35, 226-230.
31. Vallejo M. et al.: Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolite in the etiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Hepatology* 2006, 44, 1150-1157.
33. Reyes H. et al.: Is leaky gut involved in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology* 2006, 43, 715-722.
34. Benjaminov FS. et al.: Liver disease in pregnancy. *Amer. J. Gastroenterol.* 2006, 99, 2479-2488.
35. Arrese M.: Cholestasis during pregnancy: rare hepatic diseases unmasked by pregnancy. *Ann Hepatol*, 2006, 5, 216-218
36. Kondrackiene J., Beuers U., Kupcinkas L.: Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2006, 129, 894-901.
37. Glantz A., Marschall HU., Mattson LA.: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomised controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2006, 42, 1399-1405.
38. Zapata R. et al.: Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12 year experience. *Liver International* 2005, 25, 548-554.
39. Altörjay I.: Emésztőszervi tünetek terhességben. *Europ. J. Gastroenterol. (magyar kiadás)* 2006, 10, 209-213.
40. Burrough A. et al.: Risk factors for intrahepatic cholestasis after liver transplant. *Liver Transplant* 2006, 12, 1626-1633.