

Autoimmun májbetegségek és IBD

Dr. Vojnisek Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem Gyermekklinika
Tűzoltó utcai részleg
Gasztroenterológiai Osztály

IBD NAP 2024
2024.06.14.
Lion's Garden Hotel



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

Máj + IBD (Inflammatory Bowel Disease)

- IBD extraintesztinális manifesztációi közül a hepatobiliáris manifesztációk a leggyakoribbak
- aszimptomatikus emelkedett transzamináz aktivitástól a súlyos májelégtelenségig
- egyes tanulmányok szerint a máj érintettsége az IBD-s betegek akár 50%-ánál jelen van
- 5%-uk krónikus májbeteggé válik
- IBD-ben a leggyakoribb: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) régi nevén: nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)
legspezifikusabb: primer sclerosáló cholangitis (PSC)



Gaspar R., Branco C. C., Macedo G. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. World J Hepatol, 2021. 13(12): p. 1956-1967
Núñez F.P., Castro F., Mezzano G., Quera R. et al., Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach. World J Hepatol, 2022. 14(2): p. 319-337.

Csoportosítás

| IBD asszociált betegség | | IBD terápiájához asszociált betegség | |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Colitis ulcerosa | Crohn-betegség | Colitis ulcerosa | Crohn-betegség |
| Primer sclerotizáló cholangitis (PSC) | Granulomatózus hepatitis | Gyógyszer indukálta májkárosodás | Gyógyszer indukálta májkárosodás |
| Autoimmun hepatitis | Máj tályog | HBV reaktiváció | HBV reaktiváció |
| Overlap-szindróma | Cholelithiasis | | |
| Primer biliaris cholangitis | Hepatikus amyloidosis | | |
| Portalis vena thrombosis | | | |
| NAFLD (új nevén: MASLD) | | | |

Gaspar R., Branco C. C., Macedo G. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *World J Hepatol*, 2021. 13(12): p. 1956-1967
 Mieli-Vergani G., Vergani D., Baumann U., Czubkowski P. et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2018. 66(2): p. 345-360.

Az IBD-vel közös immunológiai háttérű betegségek:

- primer sclerotizáló cholangitis (PSC)
- IgG4-hez kapcsolódó cholangitis (IgG4-related cholangitis),
- primer biliaris cholangitis (PBC)
- autoimmun hepatitis (AIH)
- overlap-szindróma

A bél gyulladásával asszociált betegségek:

- portális vena trombózis
- Budd-Chiari szindróma
- granulomatózus hepatitis
- máj tályogok

IBD indukálta felzívódási és metabolikus zavar alapján kialakuló betegségek:

- cholelithiasis
- amyloidosis
- NAFLD/MAFLD

Az IBD terápiájából adódóan direkt hepatotoxicitás: 5-ASA, metotrexát,, azatioprin, anti-TNF

Hepatitis B reaktivációt okozhat: MTX, aza, antiTNFa

Az IBD-vel közös autoimmun háttérrel rendelkező betegségek

- sclerotizáló epeúti megbetegedések
- autoimmun hepatitisek (AIH)
- overlap-szindróma

- IgG4 cholangitis (IgG4-related cholangitis - IRC)
- ~~primer biliáris cholangitis (PBC, régebbi nevén primer biliáris cirrhosis)~~



Submit a Manuscript: <https://www.wjg.com>

World J Hepatol 2022 February 27; 14(2): 319-337

DOI: 10.4254/wjh.v14.i2.319

ISSN 1948-5182 (online)

REVIEW

Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach

Paulina Núñez F, Fabiola Castro, Gabriel Mezzano, Rodrigo Quera, Diego Diaz, Lorena Castro

Sclerotisalo cholangitisek (SC) + IBD

krónikus cholestázissal járó betegségek, az intra- és/vagy extrahepatikus epeutak fibrózisával

primer sclerotisalo cholangitis
sclerotisalo cholangitis



A gyermekgyógyászatban jól körülírható csoportokra osztható:

- neonatális SC - autoszómális recesszív öröklésmenetet mutathat, ABCB4 (MDR3) gén defektusa – „The toxic bile hypothesis”
- secunder SC - immunodeficienciákhoz kapcsolható (pl. Langerhans-sejtes histiocytosis, psoriasis, sarlósejtes anaemia, cisztás fibrózis)
- autoimmun SC (ASC) - AIH és SC overlap-szindrómája (szérumban autoantitestek található)
- primer SC (PSC) – etiológia tulajdonképpen nincs (IBD-hez társulva ez a leggyakoribb)
- small-duct PSC - Crohn-betegséggel és colitis ulcerosával is asszociálható

Mieli-Vergani G., Vergani D., Baumann U., Czubkowski P. et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2018. 66(2): p. 345-360.

PSC+IBD

A PSC-hez 70-80%-ban társul IBD (CU)



IBD-s betegek mindössze 2-7%-ban figyelhető meg PSC

UC-PSC:

- a PSC+IBD betegek 80%-a
- a colon betegsége enyhe (colon ascendens, mucosa rectal sparing, backwash ileitis)

CD-PSC:

- a bélgyulladás enyhe
- a máj érintettsége dominál



PSC-s betegnél
érdemes széklet vér
vizsgálatot végezni

IBD+PSC:

- a máj állapota és a gyulladásos bélbetegség aktivitása egymástól függetlenül változik
- az IBD enyhe
- colorectalis carcinóma

[PSC associated IBD/PSC co-existing with IBD:
specifikus genetika, colon lokalizáció, subklinikai tünettán, malignitás rizikó magasabb, egyedi mikrobiom mintázat]

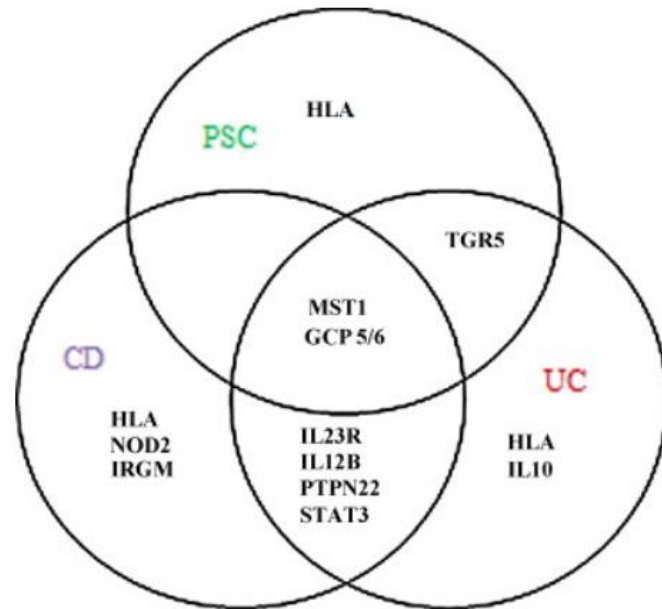
<https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2031979>

Núñez F P et al. Hepatobiliary manifestations and IBD WJH <https://www.wjgnet.com>
322 February 27, 2022 Volume 14 Issue 2

Primer sclerotisalo cholangitis (PSC) + IBD - etiológia

Genetika

- autoimmun betegségeken belül a PSC és IBD gyakrabban fordul elő
- lehet közös genetika?

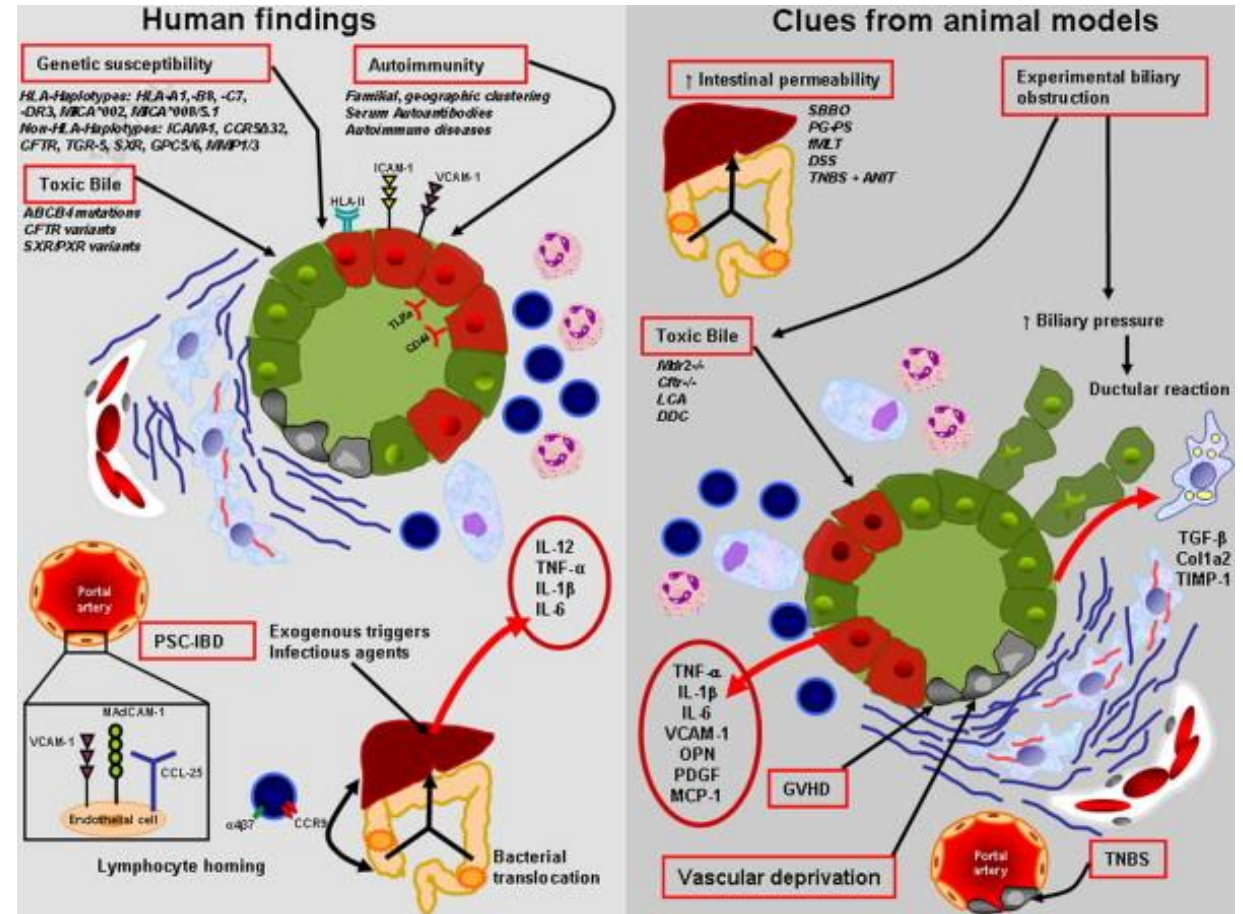


PSC:
 B8-ICA*008-TNFA*2-DRB3*0101-DRB1*0301-DQB1*0201
 DRB3*0101-DRB1*1301-DQA1*0103-DQB1*0603
 MICA*008-DRB5*0101-DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602

IBD:
 TGR5, MST1 and GCP5/GCP6

Trivedi PJ et al. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* Volume 36, Issue 5, October 2012, Pages 420-436

„The leaky gut hypothesis” – „The toxic bile hypothesis”



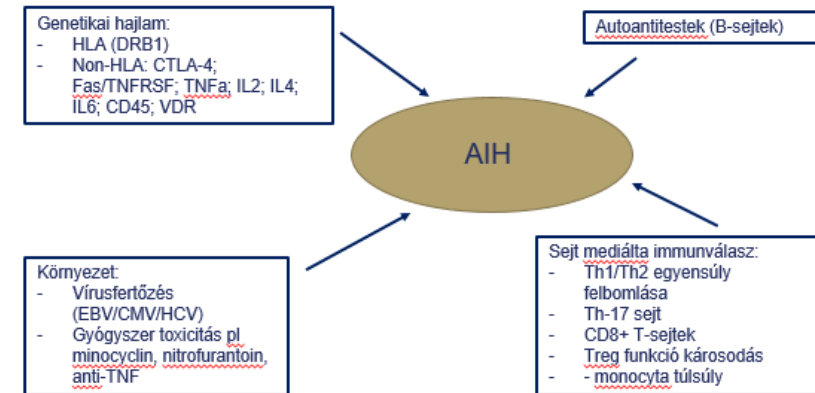
Marion J.P in Best Prac&Res Clin Gastroenterology. 2011;25;727-739

Autoimmun hepatitis + IBD

- autoimmun hepatitis (AIH)
- autoimmun sclerosáló cholangitis (ASC)
- de novo AIH

májparenchymát érintő krónikus gyulladás

májsejtek destrukciója, immun-mediált hepatocytákárosodás, következményes fibrosis



FACTS & STATS

Two types of AIH defined by serological profile

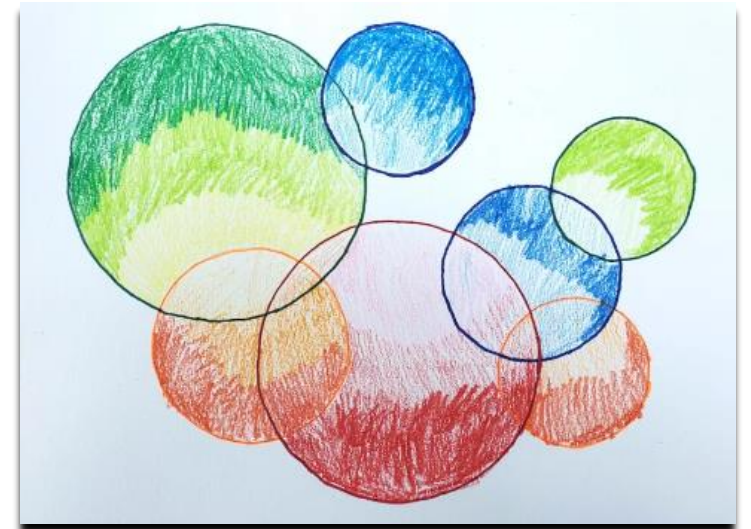
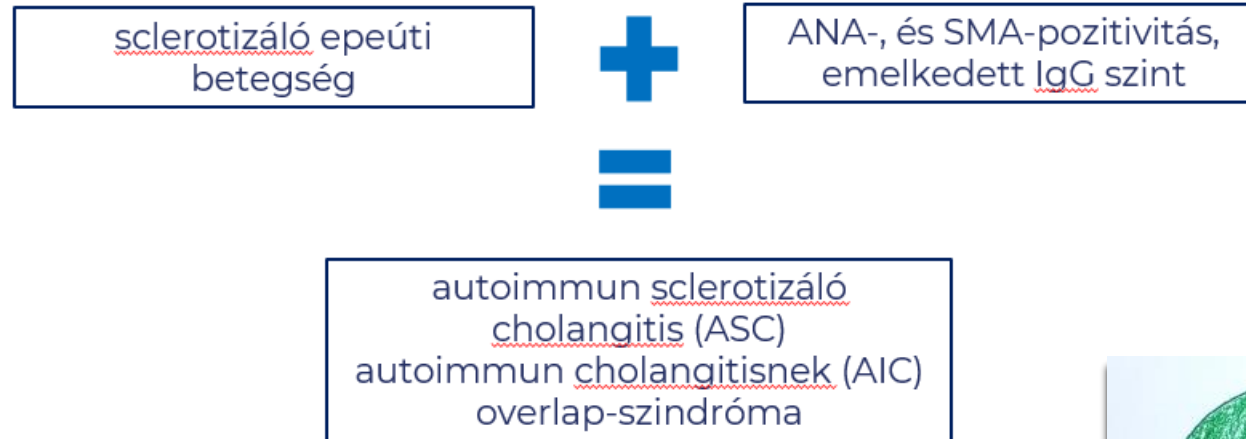
(AIH-1) is positive for antinuclear antibody (ANA) and/or anti-smooth muscle antibody (SMA)

(AIH-2) is defined by positivity for anti-liver kidney microsomal type 1 antibody (anti-LKM-1) and/or for anti-liver cytosol type 1 antibody (anti-LC-1).

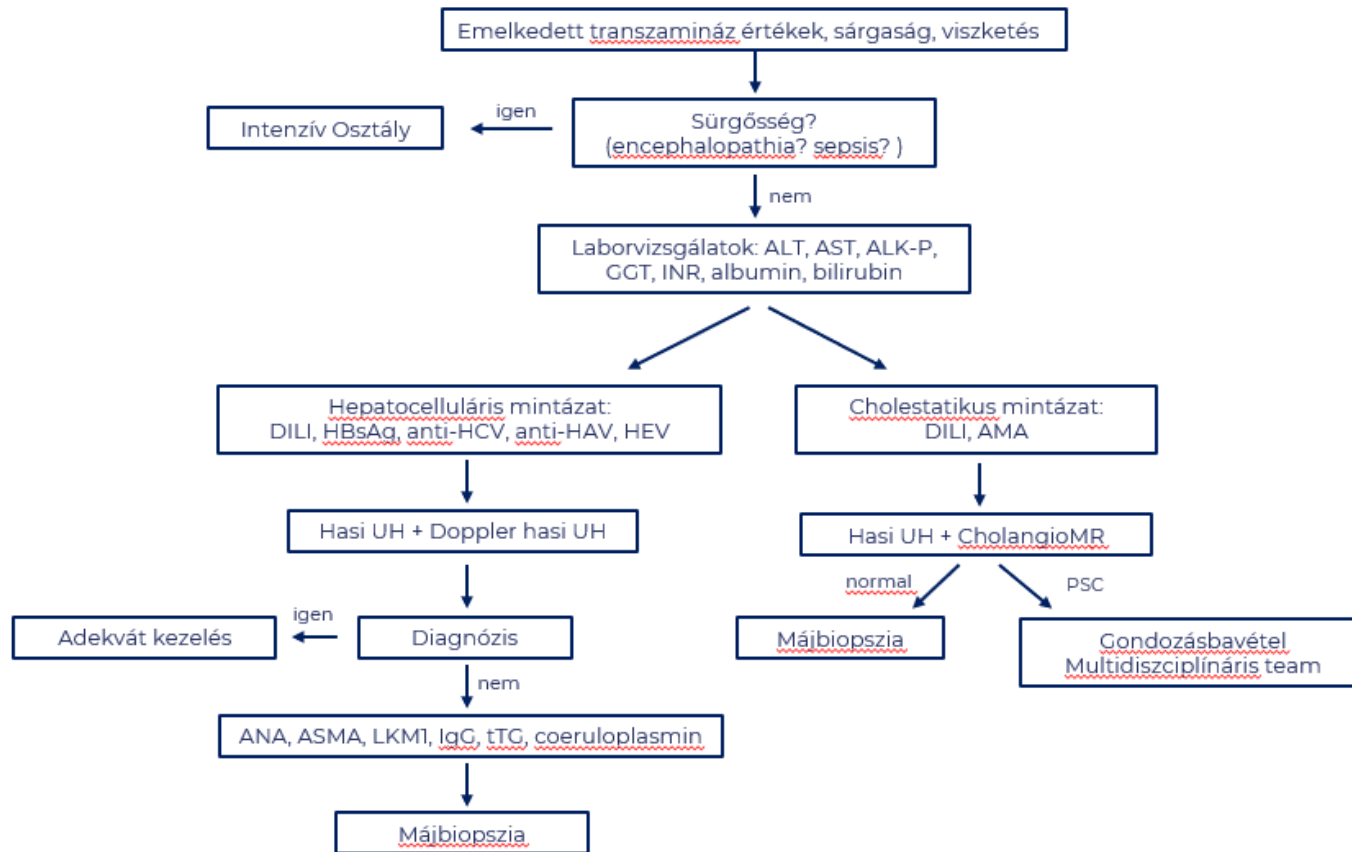
- AIH betegek 40%-nak van más autoimmun betegsége (pl. IBD)
- IBD-s betegeknél AIH ritkán fordul elő – inkább UC

Trivedi PJ et al. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. [Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology](#) Volume 36, Issue 5, October 2012, Pages 420-436

Overlap szindróma



Diagnózis – emelkedett transzamináz aktivitás + IBD



Szövettan



Yacob A., Mari A. Practical clinical approach to the evaluation of hepatobiliary disorders in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol*, 2019. 10(3): p. 309-315.

| Variable | Cut-off | Points | |
|--|-----------------------|--------|-----|
| | | AIH | ASC |
| ANA and/or SMA* | $\geq 1:20^{\dagger}$ | 1 | 1 |
| Anti-LKM-1* or | $\geq 1:80$ | 2 | 2 |
| | $\geq 1:10^{\dagger}$ | 1 | 1 |
| | $\geq 1:80$ | 2 | 1 |
| Anti-LC-1 | Positive [†] | 2 | 1 |
| Anti-SLA | Positive [†] | 2 | 2 |
| pANNA | Positive | 1 | 2 |
| IgG | >ULN | 1 | 1 |
| | >1:20 ULN | 2 | 2 |
| Liver histology | Compatible with AIH | 1 | 1 |
| | Typical of AIH | 2 | 2 |
| Absence of viral hepatitis (A, B, E, EBV), NASH, Wilson disease, and drug exposure | Yes | 2 | 2 |
| Presence of extrahepatic autoimmunity | Yes | 1 | 1 |
| Family history of autoimmune disease | Yes | 1 | 1 |
| Cholangiography | Normal | 2 | -2 |
| | Abnormal | -2 | 2 |

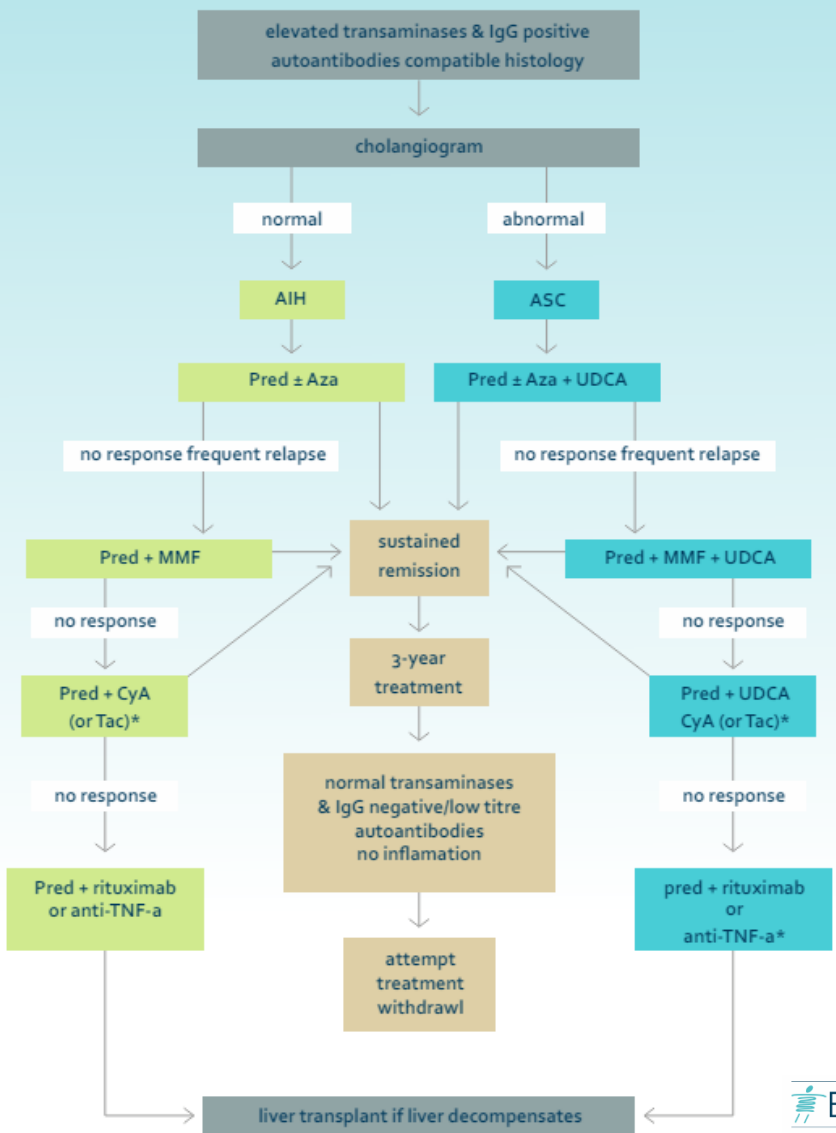
Score ≥ 7 : probable AIH; ≥ 8 : definite AIH. Score ≥ 7 : probable ASC; ≥ 8 : definite ASC. AIH = autoimmune hepatitis; ANA = anti-nuclear antibody; anti-LC-1 = anti-liver cytosol type 1; anti-LKM-1 = anti-liver kidney microsomal antibody type 1; anti-SLA = anti-soluble liver antigen; ASC = autoimmune sclerosing cholangitis; EBV = Epstein-Barr virus; IgG = immunoglobulin G; NASH = nonalcoholic steatohepatitis; pANNA = peripheral anti-nuclear neutrophil antibodies; SMA = anti-smooth muscle antibody; ULN = upper limit of normal.

*Antibodies measured by indirect immunofluorescence on a composite rodent substrate (kidney, liver, stomach).

[†]Addition of points achieved for ANA, SMA, anti-LKM-1, anti-LC-1, and anti-SLA autoantibodies cannot exceed a maximum of 2 points.

Mieli-Vergani G., Vergani D., Baumann U., Czubkowski P. et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2018. 66(2): p. 345-360.

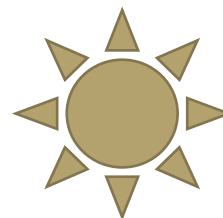
Figure 1.
Flow chart for treatment decision making in children with autoimmune liver disease



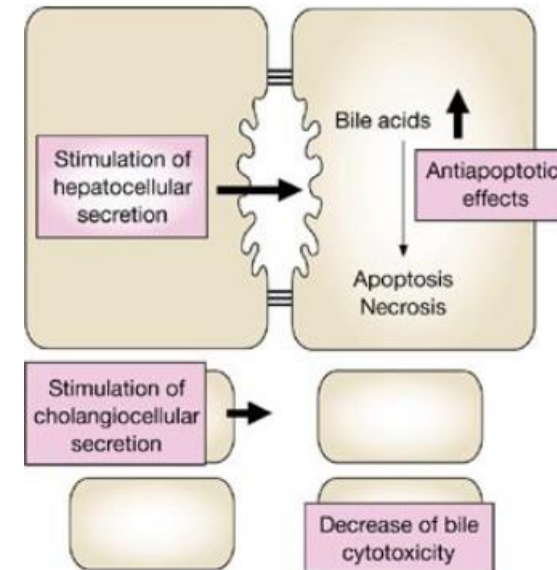
Terápia

PSC

- urzodeoxikólsav
20 mg/ttkg



cholangioc. prevenció



- zsírban oldódó vitaminok monitorizálása/pótlása
- vancomycin 50mg/kg/nap 4-56 hónapon át
- metronidazol
- minocyclin
- LTx
- colectomia – védő hatás az LTx után a rekurráló PSC megelőzésére

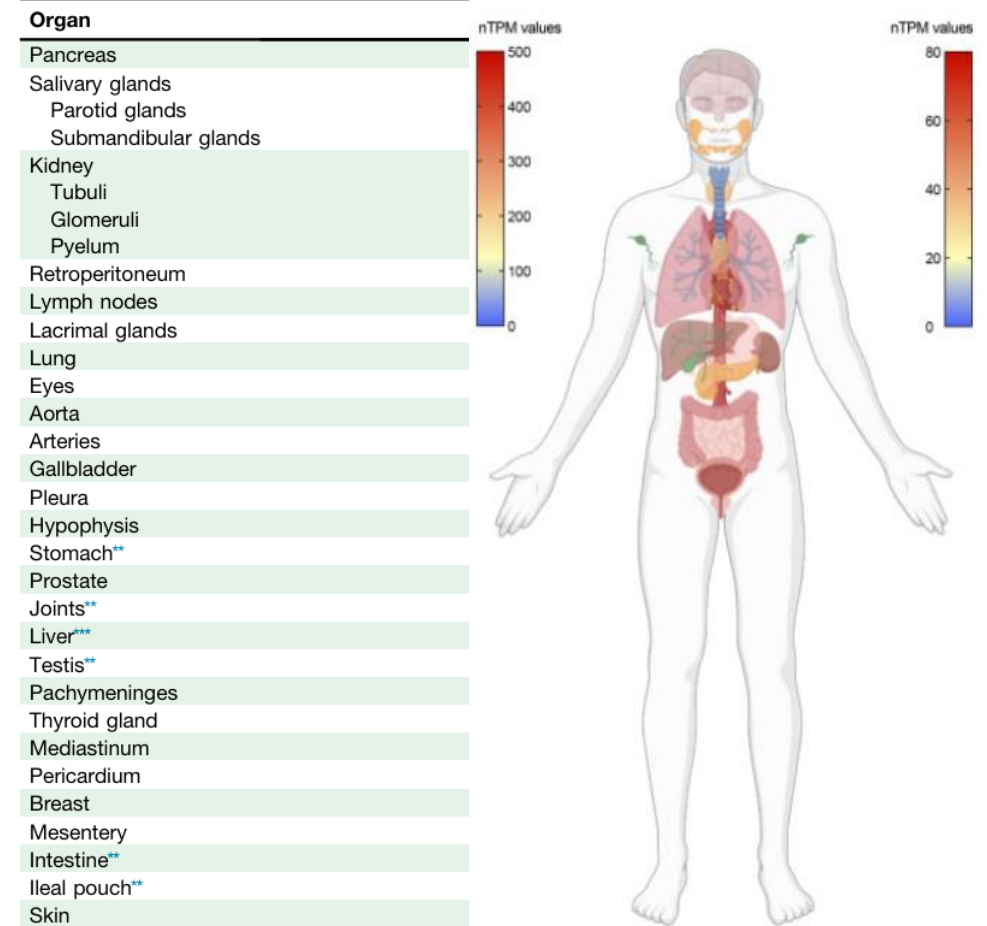
DOI: [10.1007/s11894-018-0620-2](https://doi.org/10.1007/s11894-018-0620-2)
<https://www.nature.com/articles/ncpgasthep0521>

IgG4-related cholangitis (IRC)

- IgG4-related disease (IgG4-RD) egy szisztémás fibroinflammatorikus betegség
- IRC a leggyakoribb hepatobiliáris manifesztációja
- leggyakrabban érintett szervek:
 - pancreas,
 - nyálmirigyek,
 - retroperitoneum
 - vesék
 - nyirokcsomók

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8891676/pdf/WJH-14-319.pdf>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827823050584>

Table 1. Organ manifestations of IgG4-RD associated with IRC.



IRC + IBD

- az IgG4 cholangitises esetek 5%-ban figyelhető meg IBD
- cholestasis laboratóriumi leletek és tünetek
- blue collar workers
- magas szérum IgG4 szint, típusos szövettani eltérések (> 10 IgG4-pozitív plazmasejt/nagy látótér, diffúz vagy szegmentális intra- és extrahepatikus epeúti szűkület)
- magas cholengiocarcinoma rizikó, meg kell különböztetni a PSC-től (IRC esetén PET-CT indokolt)
- gyermekkorban: szisztémás IgE-mediált allergiás reakció + cholestasis
- terápia: szteroid, immunmodulátor
- szoros követés!

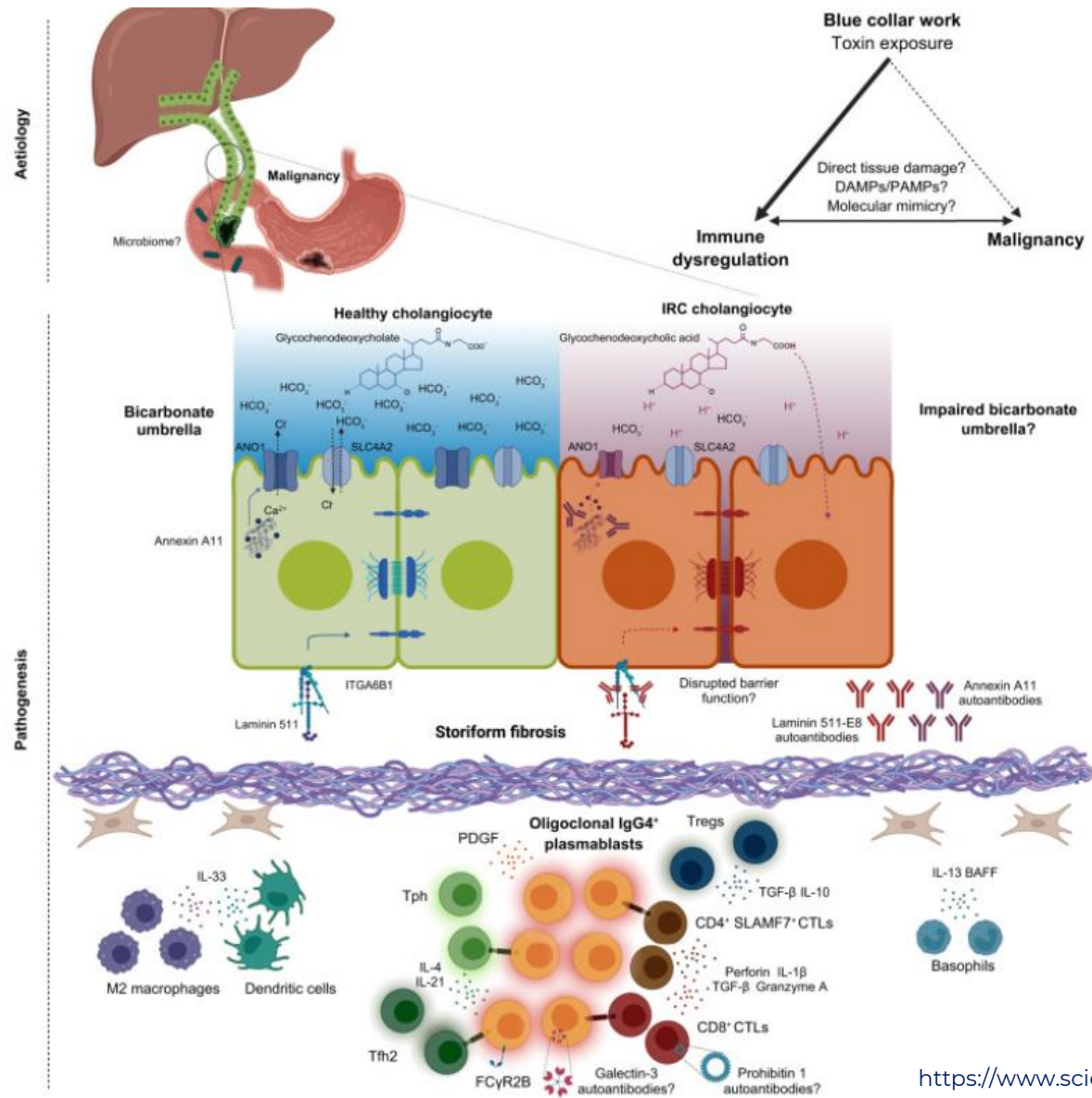
Núñez F P et al. Hepatobiliary manifestations and IBD WJH <https://www.wjgnet.com> 322 February 27, 2022 Volume 14 Issue 2

Konklúziók

- Irodalmi adatok alapján IBD-ben a máj érintettsége 50%, tehát a hepatológiai kórképek IBD-ben aluldiagnosztizáltak.
- Emelkedett transzamináz aktivitás esetén sokat kell gondolkodnunk.
- Elérhető protokollokból tudunk dolgozni.
- Izoláltan PSC-s betegnél érdemes széklet vér vizsgálatot végezni.
- Nem értem, hogy a PSC-t miért sorolja az irodalom az autoimmun kórképekhez.
- A magas cholangiocarcinoma rizikó miatt gondoljunk az IgG4 cholangitisre is.



Köszönöm
a
figyelmet!



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827823050584>



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769