



Nem immunmediált májbetegség IBD-ben

Kosaras Éva

Gyermek IBD Nap 2024.06.14., Budapest

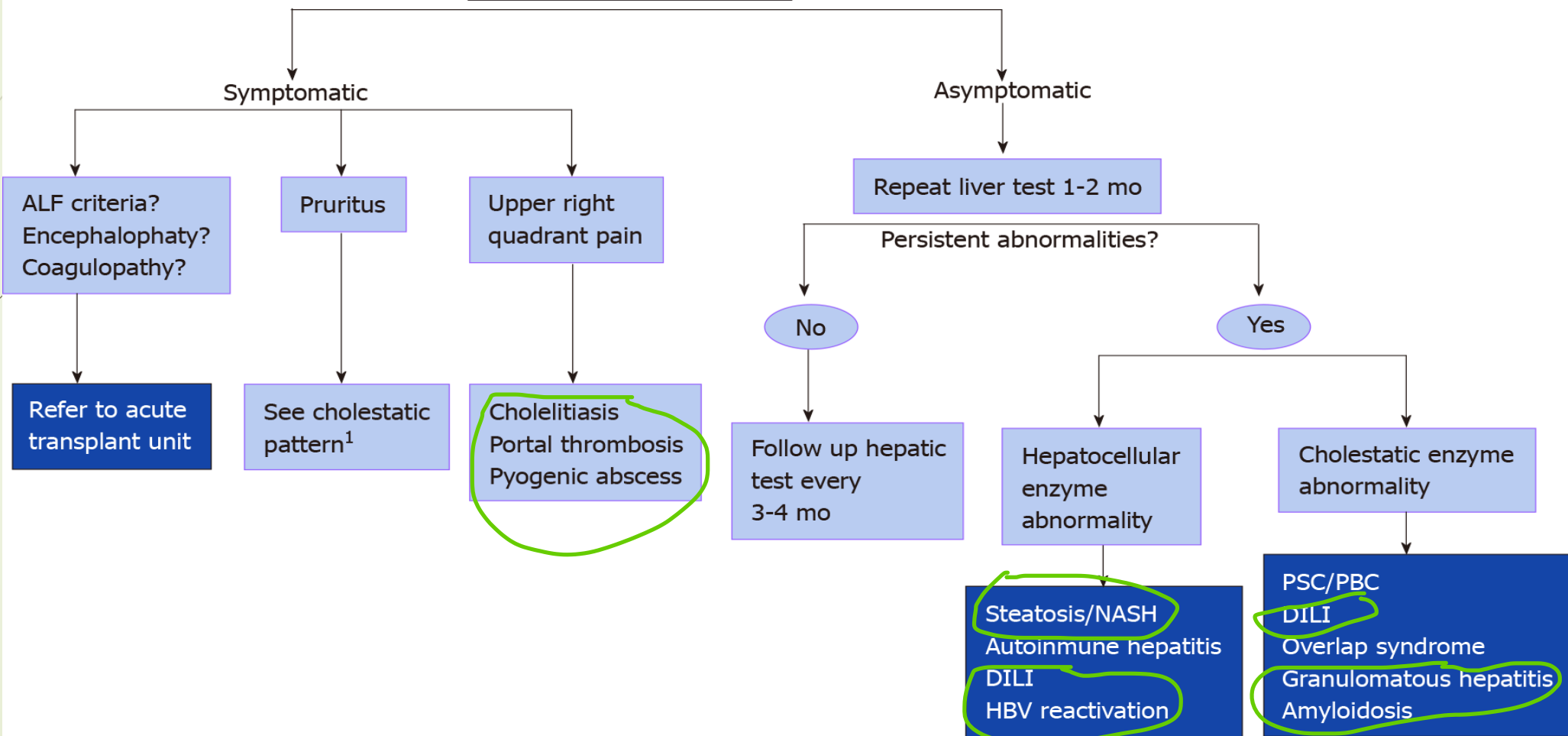


IBD-májbetegség

- ▶ Gaspar R, Branco CC, Macedo G. **Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review.** *World J Hepatol* 2021; 13(12): 1956-1967 [PMID: [35070000](#) DOI: [10.4254/wjh.v13.i12.1956](#)]
- ▶ Núñez F P, Castro F, Mezzano G, Quera R, Diaz D, Castro L. **Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach.** *World J Hepatol* 2022; 14(2): 319-337 [PMID: [35317174](#) DOI: [10.4254/wjh.v14.i2.319](#)]

A step wise approach: Abnormal liver test in IBD

Abnormal liver test in IBD

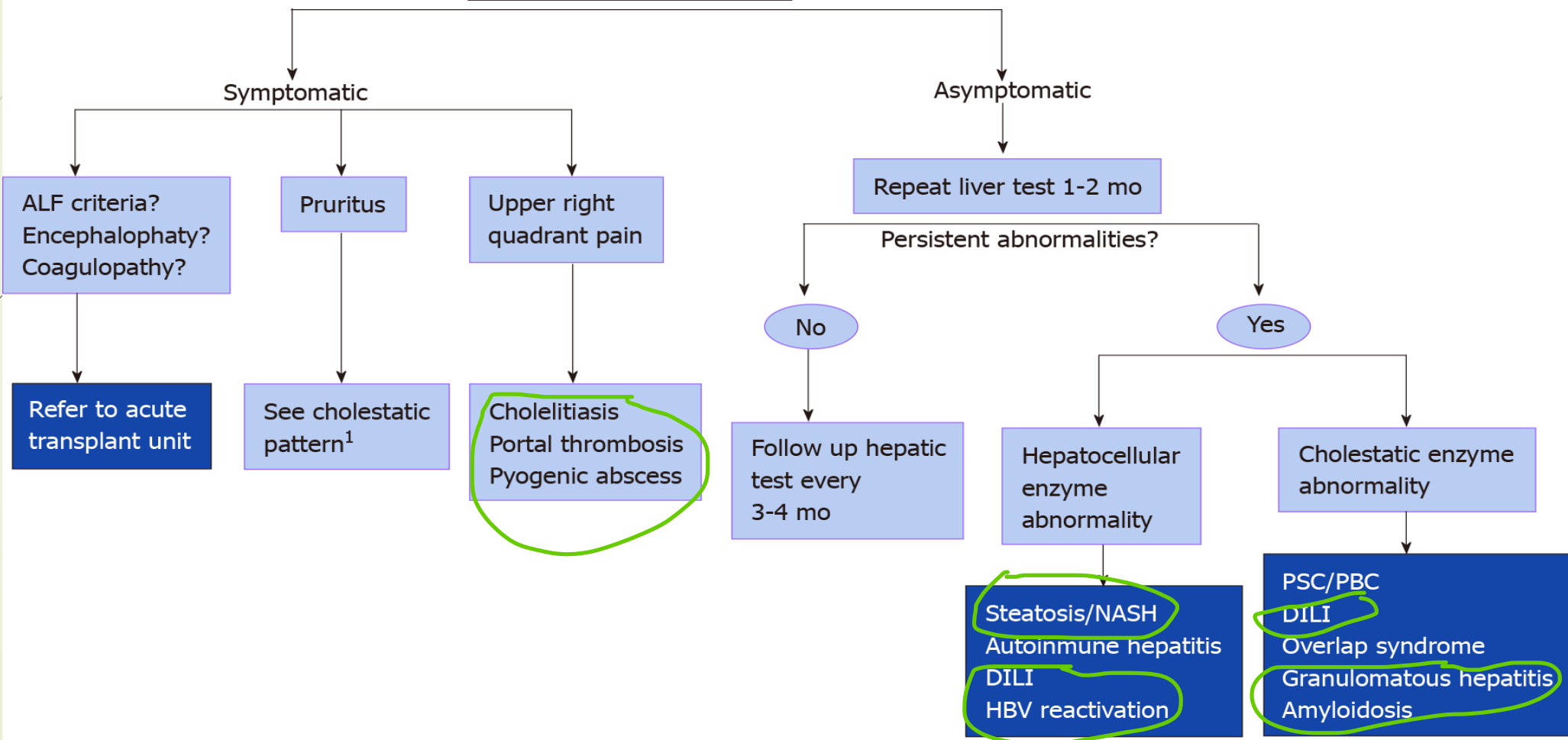


ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease, 2024.

Grading of elevation	Alanine aminotransferase (ALT)	Alkaline phosphatase (ALP)	γ-Glutamyltransferase (GGT)	Total serum bilirubin (TSB)	Timing of aetiology screen
Mild	>1–3× ULN	>1–2.5× ULN	>1–2.5× ULN	>1–1.5× ULN	Delay 1 month
Moderate	3–5× ULN	2.5–5× ULN	2.5–5× ULN	1.5–3× ULN	Immediately
Marked	>5× ULN	>5× ULN	>5× ULN	>3× ULN	Immediately

A step wise approach: Abnormal liver test in IBD

Abnormal liver test in IBD



IBD-májat érintő EIM, etiológiai csoportosítás

- IBD-vel közös autoimmun háttérrel rendelkező hepatológiai betegség
 - primer sclerotizáló cholangitis (PSC)
 - IgG4-hez kapcsolódó cholangitis (IgG4-related cholangitis)
 - primer biliáris cholangitis (PBC, régebbi nevén primer biliáris cirrhosis)
 - autoimmun hepatitis (AIH)
 - overlap-szindróma
- Bél gyulladásával asszociált májbetegségek
 - **portális véna trombózis, Budd-Chiari szindróma**
 - **granulomatózus hepatitis**
 - **máj tályogok**
- IBD indukálta felszívódási és metabolikus zavar okozta májbetegség
 - **cholelithiasis**
 - **amyloidosis**
 - **nem alkoholos/metabolikus zsírmáj (NAFLD/MAFLD)**
- IBD terápiájából adódó májbetegség
 - immunoszuppresszív terápiás szerek a **hepatitis B reaktivációját** okozhatják
 - **direkt hepatotoxicitás: 5-ASA, metotrexát, azatioprin, anti-TNF**

Bél gyulladással asszociált májbetegségek

- **portális véna trombózis, Budd-Chiari szindróma:** tromboembolia betegek 1,3%, mortalitás 50%, porto-mesenterialis trombózis 0,1-1,7%, CU

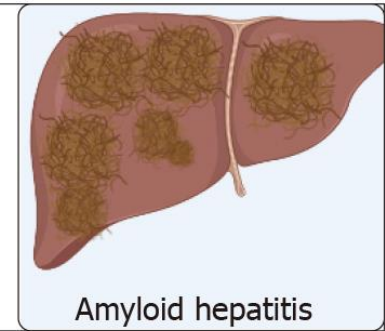
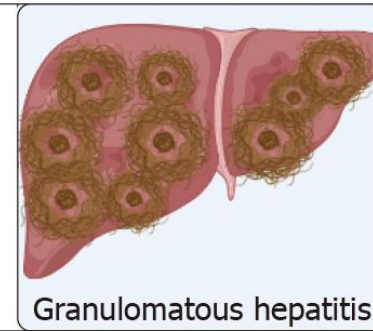
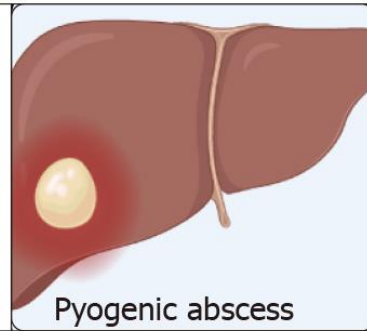
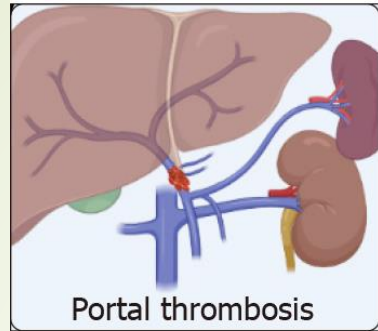
GIT sebészeti beavatkozás, kórházi kezelést igénylő állapot – profilaxis!

40% protrombotikus faktor – IBD asszociált(1)/független ((1)folsav↓, B12↓ – homocystein↑, coag faktorok: antitrombinIII↓, FV-VIII↑, thrombocyta↑, fibrinogén↑)

- **granulomatózus hepatitis:** ritka, Crohn, ALP↑, mesalamin/sulfasalazin, infekciók, lymphoproliferatív és granulómaképződéssel járó megbetegedések
- **máj tályogok:** főként Crohn, lehet első manifesztáció, ált. multiplex, jobb lebeny

Intraabdominális tályog direkt terjedése/portalis út

Streptococcus speciestek – széles spektrumú antibiotikumok, drenázs



Clinical manifestations:

Asymptomatic;
Abdominal pain;
Fever;
Right upper quadrant pain

Risk factors:

Recent abdominal surgery, female and young person.
Tobacco, use corticoids, inmovilization

CD = UC

Clinical manifestations:

Can simulated an IBD flare;
Fever, right upper quadrant pain

Risk factors:

≥ 2 hospitalization/yr;
Intra abdominal abscess;
Intestinal perforation;
Bile duct therapeutic intervention.
Malnutrition
DM2 or use of steroids;
Penetrating phenotype

CD > UC

Clinical manifestations:

Asymptomatic colestatic pattern;
Hepatomegaly

Probable etiology:

Mesalamine/
sulfasalazine;
Infections;
Lymphoproliferative syndromes;
Secondary to:
Sarcoidosis , Wegener's disease or primary biliarycholangitis, autoimmune hepatitis

CD > UC

Clinical manifestations:

asymptomatic hepatomegaly

Risk factors:

Colonic CD > ileal CD
Male

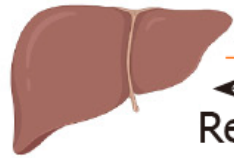
CD > UC



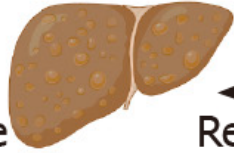
IBD indukálta felszívódási és metabolikus zavar okozta májbetegségek

- ▶ **cholelithiasis:** 2. leggyakoribb hepato-biliaris EIM, Crohn 11-34% - epehólyag hypomotilitás, ilealis érintettség – epesók visszaszívása↓ - enterohepatikus körforgás megváltozik, epe koleszterin telítettsége↑
- ▶ **amyloidosis:** 0,5% (Crohn 0,9-3%, colon érintettség), nem oldható fehérje komponensek lerakódása tünetmentes hepatomegalia
- ▶ **nem alkoholos/metabolikus zsírmáj (NAFLD/MAFLD) 27%**

Healthy liver



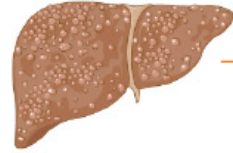
NAFL



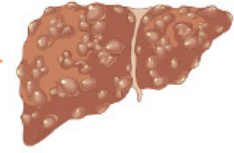
Reversible

Reversible

NASH



Cirrhosis



Steatosis
(Fat in > 5%
hepatocytes)

Steatosis
inflammation
ballooning
fibrosis

Late stages of
fibrosis

Common risk factors
of progression

Metabolic syndrome
Hypertension
BMI > 30
DM2/IR
Dyslipidemia

IBD risk factors

Chronic inflammation
Dysbiosis
Epithelial barrier disruption
DILI



NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) – MAFLD (metabolic dysfunction associated fatty liver disease)

- ▶ Baumann U, Krag A, Sibal A, et al. Paediatric steatotic liver disease has unique characteristics: a multisociety statement endorsing the new nomenclature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;1-7.
- ▶ Új nomenklatura: steatotic liver disease (**SLD**), metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (**MASLD**)
- ▶ A diagnosztikus útvonal felnőtt/gyermek esetén különböző
- ▶ MASLD dg: steatosis+min 1 kardiometabolikus rizikófaktor



Gyermekkori SLD (>5% lipid felhalmozódás)

- Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease - MASLD
- MASLD+más etiológia - MASLD overlap
- Other single origin – Wilson kór, aui májbetegség, veleszületett anyagcsere betegségek, vírusfertőzések, cöliákia, A1AT deficiencia, gyógyszer okozta ...
- Cryptogen
- Alcohol related liver disease

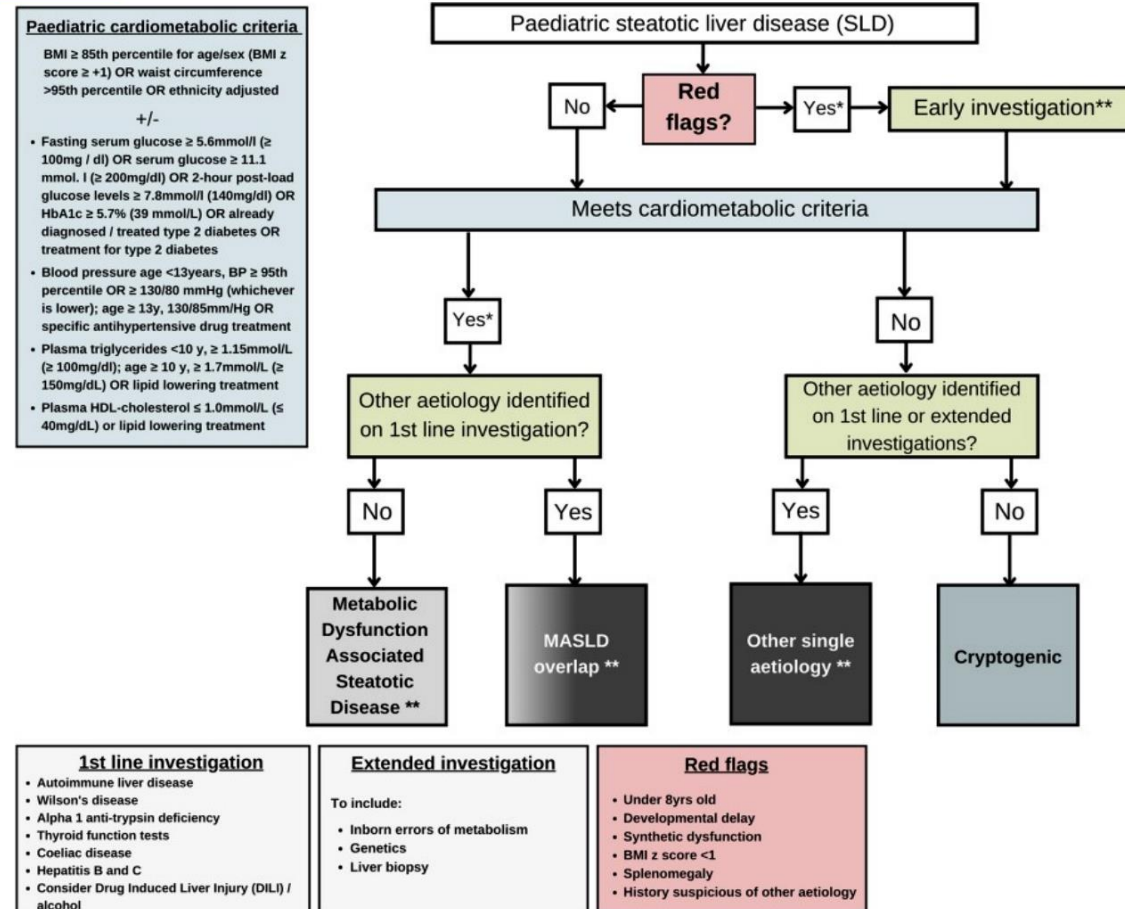



FIGURE 2 Diagnostic pathway for SLD in children. Children should all undergo first line investigation for “other etiology SLD” (i.e., non-MASLD diseases) including autoimmune hepatitis, Wilson disease, alpha-1-antitrypsin deficiency, hepatitis B and C viruses, and celiac/thyroid disease. The child should also undergo simultaneous evaluation for the presence of cardiometabolic criteria. *If one or more cardiometabolic criteria are present, it is still possible that the child has a diagnosis of a combination of MASLD-other etiology, or even an alternative single etiology (e.g., raised triglycerides in familial hyperlipidaemia). **If the child is not overweight or obese and has no other cardiometabolic criteria, then they should undergo more extensive investigation to ascertain cause. In the case of any “red flags,” even in the presence of metabolic syndrome, the child should also undergo more extensive evaluation. The precise nature of the extended investigations will depend on the clinical context and should include expert hepatology consultation. MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.



IBD- SLD

- Aktív betegség
- Béltrezekció
- AZA
- Dysbiosis
- Epitelialis barrier károsodása

IBD terápiajából adódó májbetegségek

- ▶ immunoszuppresszív terápiás szerek a **hepatitis B reaktivációját** okozhatják – tartós/ nagy dózisú steroid, anti-TNF, anti-integrin (vedolizumab), kismolekulák-JAK gátlók (tofacitinib)
- anti IL-12/23 (ustekinumab) nem okoz reaktivációt
- biológiai terápia előtt hepatitis B szerológiai vizsgálatok! (HBsAg, antiHBs, antiHBc –sze. vakcináció)
- ▶ **direkt hepatotoxicitás: 5-ASA, metotrexát, azatioprin és anti-TNF**

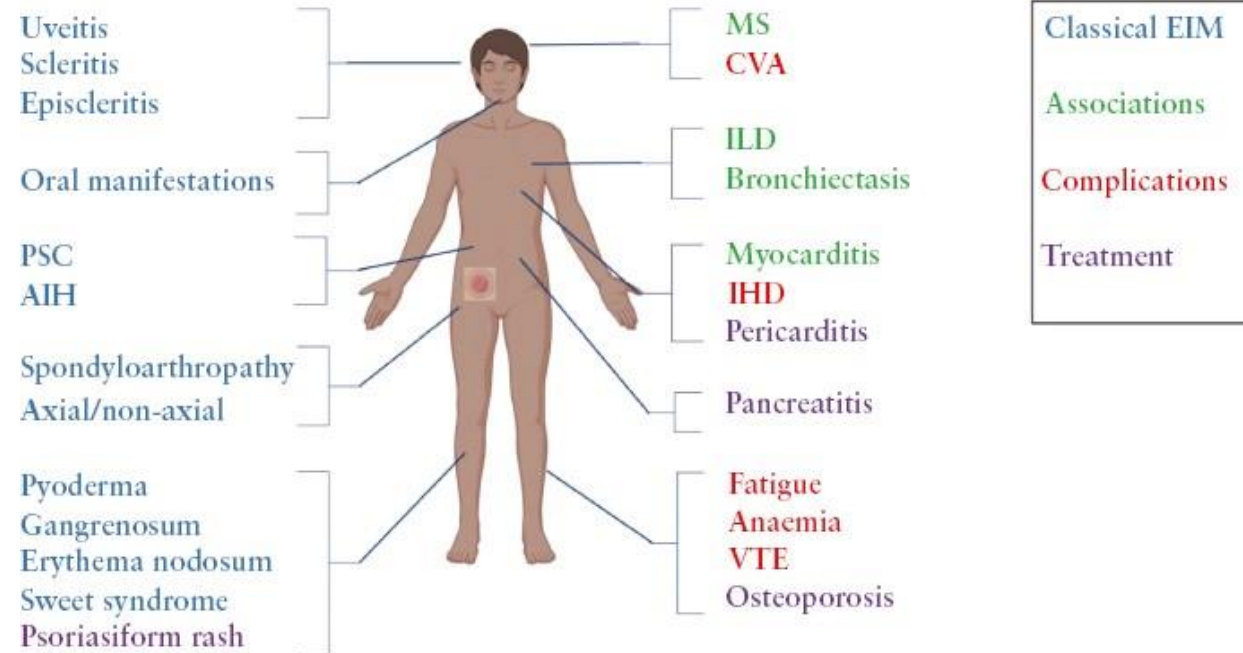
hatóanyag	megelőzés	károsító hatás	terápia
5-amino-szalicilsav	labor induláskor és évente	Sulfapyridin – hyperszenzitivitás, granulomatózus hepatitis, cholestasis, ALF Mesalamin – nem/kevésbé jellemző károsító hatás	Gyógyszeradás felfüggesztése, ellenőrzés
thiopurinok (azathioprin, 6MP)	Induláskor TPMT (hiányzó v alacsony aktivitás esetén ne alkalmazzuk, csökkent aktivitás esetén alacsonyabb dózis) és labor, majd labor hetente 1 hónapig, 2 hetente 2. hónapban, 3 havonta	Hepatitis, cholestasis, sinusoidal obstruction sy, regeneratív nodularis hyperplasia, peliosis hepatis – 17%!	Allergiás reakció az első hónapban – th felfüggesztése, hepatitis és cholestasis – idioszinkráziás reakció, döntően első 3 hónapban – dózis csökkentése/ terápia felfüggesztése.
methotrexát	Labor induláskor, majd 2 hónapig 2 hetente, majd 3 havonta. Folsav adása.	Transzaminázok↑, fibrózis/cirózis, steatohepatitis -8-14%	Alkohol fogyasztás megszüntetése. ALT 3x esetén terápia felfüggesztése
kortikosteroidok		NAFLD, hepatitis B vírus reaktiváció hosszútávú alkalmazás esetén	

hatóanyag	megelőzés	károsító hatás	terápia
Anti-TNF (IFX, ADA, golimumab, certolizumab)	Labor induláskor, majd 4 havonta. Rizikótényezők: hosszas betegségfennállás, steatohepatitis, IFX monoth., BMI↑	”Májfunkciós értékek” emelkedése 2.-5. infúzió között, 2,5-16% Autoimmun hepatitis (AIH) ADA, golimumab, certolizumab esetén ritka.	AIH esetén IFX→ADA váltás (nem osztályspezifikus hatás) Transzaminázok 3x↑ esetén terápia leállítása.
Anti-integrinek (vedolizumab)	Labor induláskor, majd 6 havonta	ritka	
Anti-IL-12/23 (ustekinumab)	Labor induláskor, majd 6 havonta	ritka	
Kismolekulák-JAK gátlók (tofacitinib)	Labor induláskor, majd 6 havonta	ritka	
S-1-P gátlók (ozanimod)	Labor induláskor, majd 6 havonta	GGT↑ - 5%	

ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease, 2024.

- Betegek 50% a – EIM
- Osztályozás:
 1. Klasszikus (gyulladás a béltől távoli lokalizációban)
 2. Asszociációk egyéb immunmediált rendellenességekkel
 3. Szisztémás gyulladás okozta komplikációk
 4. Terápia okozta mellékhatás

Figure 1. Extraintestinal manifestations in IBD [adapted from Hedin et al 2019, figure created with BioRender®]. ...





ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease, 2024.

- **3. Hepatobiliary manifestations of IBD**
- **3.1 Investigation of liver disease**
- **Statement 8**
- Alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, γ -glutamyltransferase and total serum bilirubin should be determined in the treatment-naive patient with suspected IBD, and then at 6-month intervals throughout follow-up [EL4] [consensus: 97%]