

Újdonságok a gyermek hepatológiai irodalomban- egy szubjektív szemezgetés

Szabó András

Gasztroenterológiai osztály

HOGYI

Áttekintés

- NR1H4 betegség - rapidan progresszív neonatalis cholestasis korai halálozással
- A1AT deficiencia –klinikai, laboratóriumi és kórlefordítási aspektusok
- Gyermekkori MASLD sajátosságai
- Krónikus májbetegségek What's new?
- Májfunkciós értékek változása biológiai terápián lévő IBD-s gyermekeknél
- Wilson betegség terápiás lehetőségek/hatásosság/mellékhatások: D-penicillinamin(DPA)/trientin/zink



NR1H4 disease: rapidly progressing neonatal intrahepatic cholestasis and early death

Zhong-Die Li¹, Yu-Chuan Li¹, Jing-Zhao¹, Jian-She Wang¹ and Xin-Bao Xie^{1*} 

- PFIC 5, AR, NR1H4 gén mutáció, farnesoid X receptor, BA aktivált transzkripció faktor
- Alacsony GGT cholestasis
- Rapidan progresszív akut májelégtelenség, K vitamin independens coagulopathia, magas AFP (>121000 ng/ml (normál tartomány: 0-3,7 ng/ml)
- Ebben a tanulmányban 3 új beteg 5 NR1H4 mutációval
- 1 beteg LTx (4 hó), 2 beteg exitus (3 hó)



NR1H4 disease: rapidly progressing neonatal intrahepatic cholestasis and early death

Zhong-Die Li¹, Yu-Chuan Li¹, Jing-Zhao¹, Jian-She Wang¹ and Xin-Bao Xie^{1*} 

- összességében 13 beteg: cholestasis 100%, emelkedett AFP 100%, coagulopathia 100%, hyperammonaemia 54%, hypoglicaemia 69%
- 6/13 LTx (átlag életkor transzplantációkor: 6,2 hó) 5/6 LTx él, nem transzplantált kohort 7/7 exitus

Clinical, laboratorial and evolutionary aspects of pediatric patients with liver disease due to alpha 1-antitrypsin deficiency

Mariana Pena **COSTA**¹, Alexandre Rodrigues **FERREIRA**¹,
Adriana Teixeira **RODRIGUES**¹, Eleonora Druve Tavares **FAGUNDES**¹ and
Thais Costa Nascentes **QUEIROZ**²

- Retrospektív, 39 beteg (2000-2023), gyermekgasztroenterológiai centrum
- A1AT-D genetika állami egészségügyi ellátásban (Brazília) nem elérhető
- Klinikai, laboratóriumi, hisztológiai jellemzők, portális hypertensio jelenléte, natív májjal történő túlélés
- Vezető tünet prezentációkor cholestaticus icterus (79,5 %), átlagéletkor a kivizsgálás kezdetekor 1,5 év, diagnóziskor 1,8 év, májtranszplantációkor ZZ genotípusnál 4,1 év

Clinical, laboratorial and evolutionary aspects of pediatric patients with liver disease due to alpha 1-antitrypsin deficiency

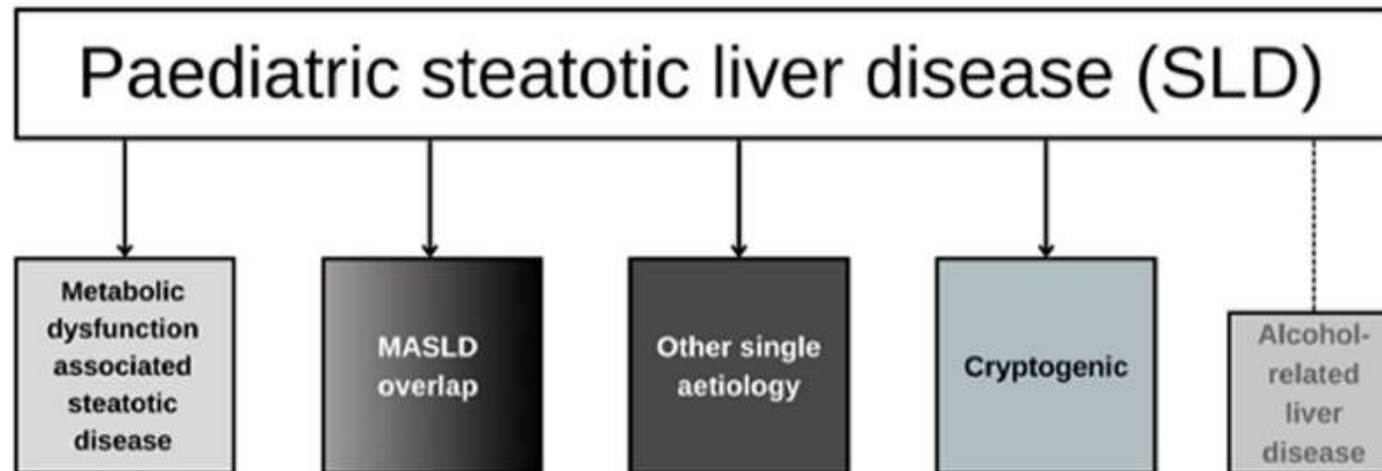
Mariana Pena **COSTA**¹, Alexandre Rodrigues **FERREIRA**¹,
Adriana Teixeira **RODRIGUES**¹, Eleonora Druve Tavares **FAGUNDES**¹ and
Thais Costa Nascentes **QUEIROZ**²

- Transzplantáció a betegek 28%-nál történt
- Minden transzplantált ZZ genotípusú volt
- Az icterus megléte a diagnóziskor nem befolyásolta a túlélést
- Portalis hypertensiós beteg kohortban AST (GOT) és APRI (AST to Platelet Ratio Index) felvételkor magasabb
- Portalis hypertensio jelenléte csökkentette a transzplantáció nélküli túlélést (20,2% 15 éven belül, saját májjal)

POSITION STATEMENT

Paediatric steatotic liver disease has unique characteristics: A multisociety statement endorsing the new nomenclature

NAFLD»MAFLD»MASLD



MASLD

- Diagnózis: steatosis hepatis (SLD)+ 1 kardiometabolikus rizikó faktor
- SLD diagnózis: UH (MR, elasztographia)
- MASLD overlap fontossága! MASLD és másik CLD (Wilson, AIH, A1ATD)

MASLD kardiometabolikus kritériumok

BMI: $\geq$ 85th pc vagy BMI Z-score $\geq$ +1 vagy derékkörfogat $\geq$ 95th pc

Vércukor: éhomi $\geq$ 5.6 mmol/l vagy nem éhomi $\geq$ 11.1 mmol/l vagy 2 órával étkezést követően $\geq$ 7,8 mmol/l vagy HbA1c $\geq$ 5,7 %, vagy már ismert 2-es típusú DM

Vérnyomás: $\geq$ 95th pc vagy $\geq$ 130/80 Hgmm (<13 év) vagy 130/85 Hgmm ($\geq$ 13 év) vagy antihypertenzív terápián van

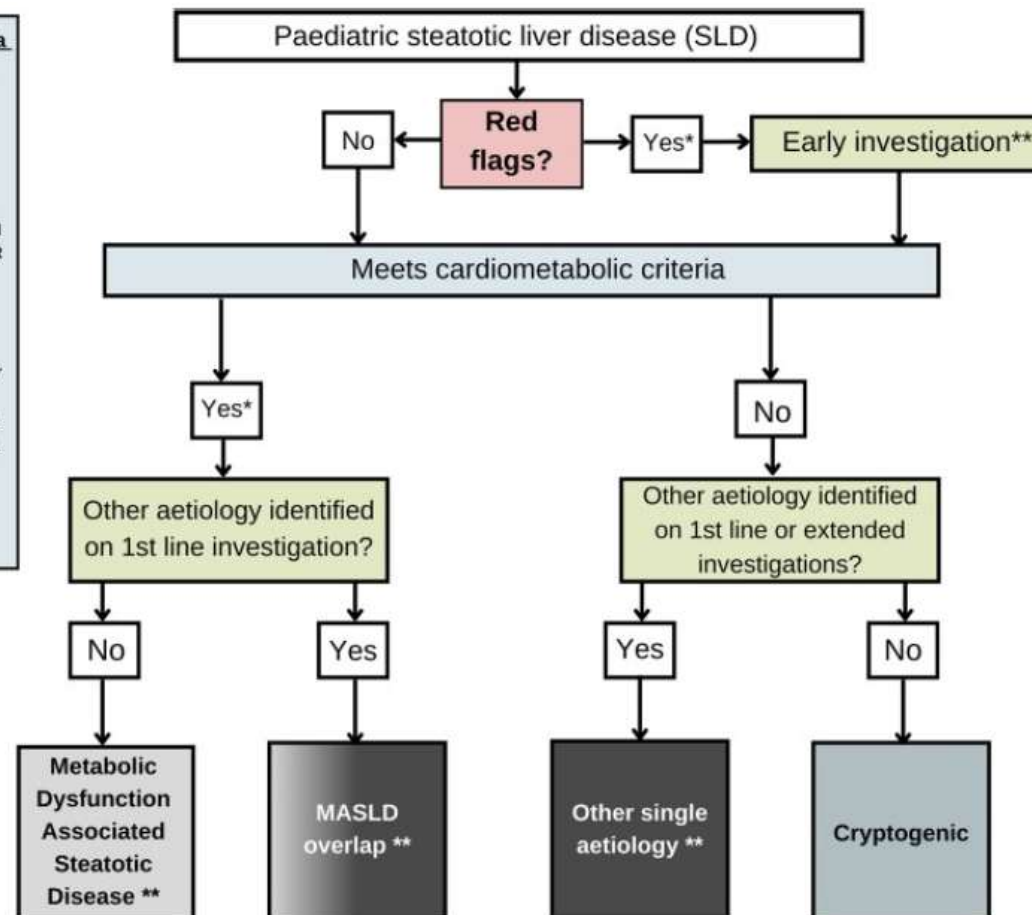
Triglicerid >1,15 mmol/l <10 éves, >1,7 mmol/l $\geq$ 10 éves vagy lipid csökkentő terápián van

HDL koleszterin $\leq$ 1 mmol/l vagy lipid csökkentő terápián van

Paediatric cardiometabolic criteria

BMI $\geq$ 85th percentile for age/sex (BMI z score $\geq$ +1) OR waist circumference $>$ 95th percentile OR ethnicity adjusted +/-

- Fasting serum glucose $\geq$ 5.6mmol/l ($\geq$ 100mg / dl) OR serum glucose $\geq$ 11.1 mmol. l ($\geq$ 200mg/dl) OR 2-hour post-load glucose levels $\geq$ 7.8mmol/l (140mg/dl) OR HbA1c $\geq$ 5.7% (39 mmol/L) OR already diagnosed / treated type 2 diabetes OR treatment for type 2 diabetes
- Blood pressure age $<$ 13years, BP $\geq$ 95th percentile OR $\geq$ 130/80 mmHg (whichever is lower); age $\geq$ 13y, 130/85mm/Hg OR specific antihypertensive drug treatment
- Plasma triglycerides $<$ 10 y, $\geq$ 1.15mmol/L ($\geq$ 100mg/dl); age $\geq$ 10 y, $\geq$ 1.7mmol/L ($\geq$ 150mg/dL) OR lipid lowering treatment
- Plasma HDL-cholesterol $\leq$ 1.0mmol/L ($\leq$ 40mg/dL) or lipid lowering treatment



1st line investigation

- Autoimmune liver disease
- Wilson's disease
- Alpha 1 anti-trypsin deficiency
- Thyroid function tests
- Celiac disease
- Hepatitis B and C
- Consider Drug Induced Liver Injury (DILI) / alcohol

Extended investigation

To include:

- Inborn errors of metabolism
- Genetics
- Liver biopsy

Red flags

- Under 8yrs old
- Developmental delay
- Synthetic dysfunction
- BMI z score $<$ 1
- Splenomegaly
- History suspicious of other aetiology

Visszafordítható-e a fibrózis?

A máj reakciója egy inzultusra:

- ↑extra-celullaris matrix produkció
- ↑inflammáció-effektor sejt stimuláció
- ↑myofibroblast proliferáció » fibrosis

Reverzibilitás terápiára

AIH - szteroid (Child-Pugh A, B)

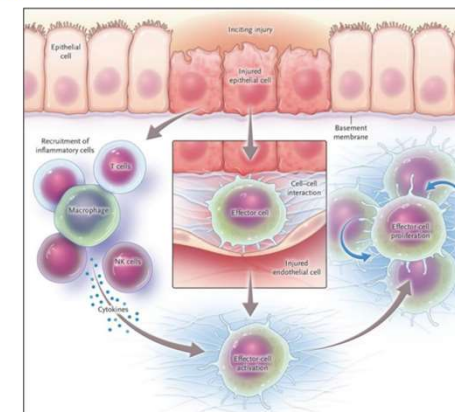
krónikus hepatitis C - ribavirin + interferon

tartós vírusválasz: 31% → 51% h. regresszió

Fibrogenesesis gátlás:

Chronic Liver Disease – What's New?

Ezyana Effandie¹ · Girish L. Gupte¹ 



Anti-fibrotic mechanism	Agent	Target	Research state
Anti-inflammatory	Cenicriviroc	CCR2/5	Phase 3
	Belapectin	Gal-3	Phase 3
	GS-0976	ACC	Phase 3
	Liraglutide	GLP-1	Phase 3
Inhibition of oxidative stress	Losartan	AngII	Phase 4
Inhibition of hepatocyte apoptosis	Selonsertib	ASK1	Phase 3
Inhibition of PDGF	Sorafenib	PDGFR	Phase 3
Inhibition of FXR	Obeticholic acid	FXR	Phase 3
Inhibition of PPARs	Elafibranor	PPAR-α/δ	Phase 3

Krónikus májbetegség non-invazív progresszió követés

Indian Journal of Pediatrics (April 2024) 91(4):391–397
<https://doi.org/10.1007/s12098-023-04819-y>

REVIEW ARTICLE

Chronic Liver Disease – What's New?

Ezyana Effandie¹ · Girish L. Gupte¹ 

Biomarkerek: **1. indirekt**

APRI (AST (GOT) to platelet ratio index): $(AST/AST\ ULN) \times 100 / PLT$

szenzitivitás 77%, specificitás 72% fibrosisra

chr. hep C inf., MASLD

Fibrosis 4 score: $(korxAST)/PLTxvALT$

2. direkt

enchanced liver fibrosis (ELF) score, Hepascore

Képalkotók: liver stiffnes megítélése: fibroscan, MR elastographia

Chronic Liver Disease – What’s New?

Ezyana Effandie¹ · Girish L. Gupte¹ 

Table 2 Comparison of blood-based biomarkers of liver fibrosis [16]

Biomarker	Components	Disease specificity	Indeterminate cases	Accuracy*
APRI	AST, platelets	CHC, NAFLD	50–60%	+ / ++
Fib-4	AST, ALT, platelets, age	CHC, NAFLD	20–30%	+++
NAFLD fibrosis score	Age, BMI, IFG/Diabetes, AST, ALT, platelets, albumin	NAFLD	20–35%	+++
Fibrotect/fibrosure	Age, sex, bilirubin, GGT, α 2M, Haptoglobin, apo-A1	CHC, CHB, ALD, NAFLD	0–35%	+++ ^a
Hepascore	Age, sex, bilirubin, GGT, α 2M, HA	CHC, CHB, ALD, NAFLD	0–30%	++++
Fibrospect (CHC)	HA, α 2M, TIMP-1	CHC	0%	+++ ^a
Fibrospect (NASH)	HA, α 2M, TIMP-1	NAFLD	0–40%	++++
Fibrometer (virus)	Age, sex, platelets, ALT, AST, GGT, PTT, urea, α 2m	CHC, CHB	0%	+++
Fibrometer (SNAFFLED)	Age, weight, sex, platelets, ALT, AST, ferritin, glucose	NAFLD	0–35%	++
Enhanced liver fibrosis scan	HA, TIMP-1, PNP11	CHC, CHB, ALD, NAFLD, PSC	0–40%	++++ / +++++

ALD Alcoholic liver disease, ALT Alanine aminotransferase, Apo-A1 Apolipoprotein-A1, APRI AST-Platelet Ratio Index, AST Aspartate aminotransferase, AUC Area under the curve, BMI Body mass index, CHB Chronic hepatitis B, CHC Chronic hepatitis C, Fib-4 Fibrosis Score 4, GGT Gamma-glutamyl transferase, HA Hyaluronic acid, IFG Impaired fasting glucose, α 2M α 2-macroglobulin, NA Not applicable, NAFLD Non-alcoholic fatty liver disease, PNP11 Procollagen N-terminal peptide III, PSC Primary sclerosing cholangitis, PTT Prothrombin index, TIMP-1 Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-148

+++++ AUC ≥ 0.90 , ++++ AUC 0.85–0.89, +++ AUC 0.80–0.84, ++ AUC 0.75–0.79, + AUC

*Accuracy for determining advanced (bridging) fibrosis abstracted from meta-analyses where available or from large cohorts of chronic liver disease patients

^aAUC for significant (F2–4) fibrosis

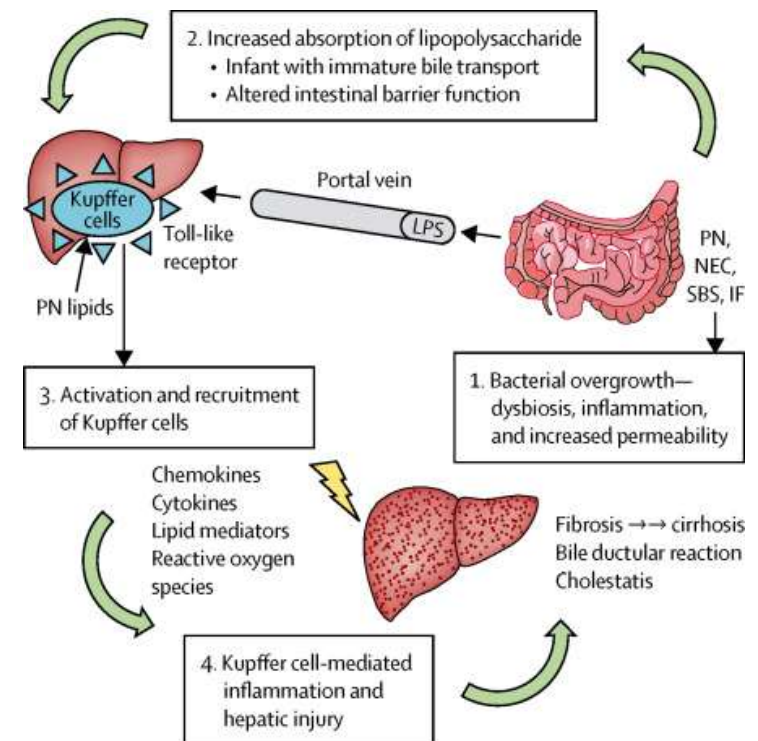
Microbiom és krónikus májbetegség

REVIEW ARTICLE

Chronic Liver Disease – What's New?

Ezyana Effandie¹ · Girish L. Gupte¹ 

- Dysbiosis-↓epitheliális integritás-↑bakteriális transzlokáció-↑gyulladás (hepaticus és bél)- circulus vitiosus
- Biliaris atresia: pre és post Kasai a bélflóra modifikációja: ↑Bifidobacteria és Firmicutes javíthatja a natív máj túlélését post Kasai
- Portalis hypertensio: ↓ gyomorsav secretio, bélmotilitás, immunfunkciók-dysbiosis- ↑ infekciós ráta és ↑inflammáció-↓ portális haemodinamika és ↑ portális hypertensio



Microbiom és krónikus májbetegség

Indian Journal of Pediatrics (April 2024) 91(4):391–397
<https://doi.org/10.1007/s12098-023-04819-y>

REVIEW ARTICLE

Chronic Liver Disease – What's New?

Ezyana Effandie¹ · Girish L. Gupte¹ 

- Terápiás lehetőségek: pre/pro/synbiotikumok, antibiotikumok
- Hepaticus encephalopathia: (Rifaximin)
- Minimal hepatic encephalopathy: (Lactulose és Probiotikum kombináció)
- MASLD: pre/probiotikumok, ↓BMI, triglicerid szint, koleszterin, transzamináz
- PSC: széklet microbiota transzplantáció

Liver enzyme profiles after initiating biological treatment in children with inflammatory bowel diseases

Laura Räisänen^{1,2} | Anne Nikkonen³ | Kaija-Leena Kolho^{2,3} 

Májfunkciós profil BT mellett

- Retrospektív vizsgálat 403 beteg 618 BT epizód (IFX:59,5 %, ADA:22,2%, VDZ:10,8%,UST:4,5%)
- Vizsgált LFT marker ALT(GPT)/GGT , emelkedett (>ULN) 22,2 %-ban
- LFT emelkedés 41,4%-ban az első 3 hónapjában a BT-nak
- Leggyakoribb LFT emelkedés az Infliximab csoportban (25,9% vs 14,2%) (ADA: 9,5%, VDZ: 23,9% UST: 14,3%)
- 90%-a az ALT emelkedésnek idiopathiás, 95%-a normalizálódott 3 hónapon belül
- Autoimmun hepatitis 1,5 % a BT epizódoknak, mind IFX terápián

Liver enzyme profiles after initiating biological treatment in children with inflammatory bowel diseases

Laura Räisänen^{1,2} | Anne Nikkonen³ | Kaija-Leena Kolho^{2,3} 

Májfunkciós profil BT mellett

- Vizsgált korrelációs faktorok: BT mellett használt gyógyszerek (szteroid, MTX, antibiotikum), IBD típusa, obesitas, betegség aktivitás, az IBD diagnózistól eltelt idő, IFX gyógyszer szint
- Korreláció antibiotikum használattal (metronidazol), a diagnózistól eltelt rövidebb idő pedig a jelentősebb >2xULT ALT emelkedéssel korrelált
- Konklúzió: benignus ALT emelkedés (<2xULN) relative gyakori biológiai terápián (különösen IFX-nél) és ritkán vezet terápia megszakításhoz (1.8%) és >2x ULN emelkedés csak 8% 24 hónapos megfigyelésnél

Efficacy and safety of D-penicillamine, trientine, and zinc in pediatric Wilson disease patients



Eun Joo Lee¹, Min Hyung Woo², Jin Soo Moon² and Jae Sung Ko^{2*} 

Lee et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2024) 19:261
<https://doi.org/10.1186/s13023-024-03271-1>

- ATP7B gén defektus-réz epébe történő szekréciója gátolt-akkumuláció (máj, központi idegrendszer, cornea, vese)
- Terápia: kelátképzők (DPA, trientin) illetve GI abszorpció gátlás (cink)
- First-line terápia
 - májérintettség esetén neurológiai tünetek nélkül DPA vagy trientin
 - neurológiai tünetek esetén trientin
 - pre-symptomatikus betegek illetve fenntartó kezelés cink

Efficacy and safety of D-penicillamine, trientine, and zinc in pediatric Wilson disease patients



Eun Joo Lee¹, Min Hyung Woo², Jin Soo Moon² and Jae Sung Ko^{2*} 

Lee et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2024) 19:261
<https://doi.org/10.1186/s13023-024-03271-1>

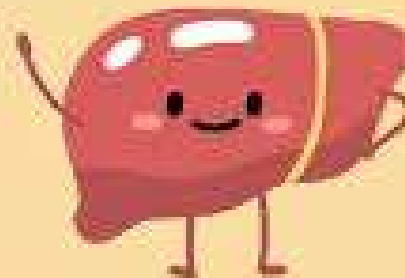
- Retrospektív, 92 beteg (2 beteg kizárásra került akut májelégtelenség-transzplantáció miatt, 2005-2021 (86-H (93,5%), 2-N, 4- NH))
- Átlagéletkor a diagnóziskor 8,3 év, átlagos követés:7,9 év
- Hatástalanság = LFT >2xULN
- Gyógyszerváltás hatástalanság miatt: DPA 5%, cink 25 %, trientin 44 %
- Gyógyszerváltás mellékhatások miatt
 - DPA 45% kiütés, láz, pancytopenia, ITP
 - cink 23% GI –hányinger, hasi fájdalom
 - trientin 4% kettős látás, csavaró végtagmozgások
- Terápiás hatékonyság DPA>cink>trientin

Áttekintés-útravaló tudnivaló

- NR1H4 betegség - rapidan progresszív neonatalis cholestasis korai halálozással- **magas AFP, alacsony GGT, ALF- Tx kuratív**
- A1AT deficiencia **gondoljunk rá-neonatalis cholestasis spontán oldódhat**
- Gyermekkori **MASLD sajátosságai-overlap fontossága**
- Krónikus májbetegségek What's new? **fibrosis is lehet reversibilis**
- Májfunkciós értékek változása biológiai terápián lévő IBD-s gyermekeknél: **benignus és enyhe emelkedés a leggyakoribb**
- Wilson betegség terápiás lehetőségek/hatásosság/mellékhatások: **DPA>zink>trientin**

Köszönöm a figyelmet!

WHY DID EVERYONE RESPECT THE LIVER?



Because it was the only one who could
handle a toxic workplace!

ABSOLUTELYJOKES.COM