

„Vérbaj májbaj”

Dr. Vojnisek Zsuzsanna
Semmelweis Egyetem Gyermekklinika
Tűzoltó utcai részleg

Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság

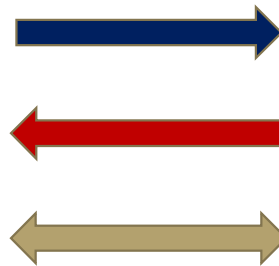
XIII. KONGRESSZUSA

Esztergom
2024. október 3-5.



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

„Vérbaj”
Hematológiai
kórképek



„Májbaj”
Hepatológiai
kórképek

Hematológiai kórkép



Hepatológiai kórkép

Egyes hematológiai rendellenességek májbetegségeket is utánoznak.

Prezentációs tünetek:

- laboreltérések a máj funkcióját tekintően
- képkötő vizsgálati eltérések
- májelégtelenség klinikai tünetei

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3626309/>

Hematológiai kórkép



Hepatológiai kórkép

Vörösvérsejtek betegségei esetén:

- hemolytikus anaemia (AIHA, hereditær HA: spherocytosis, elliptocytosis, piruvát kináz deficiencia, glukóz-6-foszfát dehidrogenáz hiány, thalassaemia)
- paroxysmális nocturnális hemolysis



- LDH, AST, LDH/AST ráció 30 felett
- indirekt hyperbilirubinaemia
- epekövesség
- trombus képződés (v.portae trombózis)

Koagulációs zavarok:

- DIC
- antifoszfolipid antitest szindróma, Bechet
- antitrombin III, protein C és protein S deficiencia
- (HELLP szindróma)



- hepatocyta nekrózis, hemolysis,
- hypotenzió (vérzés), tromboembolizáció



- v. portae trombózis, Budd-Chiari-szindróma, VOD

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3626309/>

Hematológiai kórkép



Hepatológiai kórkép

Myeloid neopláziák

Lymphoid neopláziák

- Hodgkin
- non-Hodgkin lymphoma
- hemofagocytás szindróma

Leukémiák

- ALL
- CLL



- malignus sejtek infiltrálják a májat (lépet)
- nyirokcsomó megnagyobbodás (vérellátási zavarok)
- **gyógyszertoxicitás**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3626309/>

The liver in haematologic oncologic disorders

Guilherme G.L. Cançado^{1,2*}, Maya Deeb^{1,2*}, David Dodington¹, and Gideon M. Hirschfield^{1,2,3}¹Toronto Centre for Liver Disease, Toronto General Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada²Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada³Laboratory Medicine Program, University Health Network, Department of Laboratory Medicine & Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada^{*}Co-first authors. [†]Corresponding author. Address: Toronto Centre for Liver Disease, Toronto General Hospital 200 Elizabeth Street, Toronto, Ontario M5G 2C4, Canada

E-mail address: gideon.hirschfield@utoronto.ca

*Special considerations in the haem-onc patient are bolded.

*R (ratio) value = (ALT/ALT ULN) / (ALP/ALP ULN).

Elevated liver enzymes in the haem-onc patient

Hepatocellular injury (R ≥5)

Drug-induced liver injury
Sepsis
Viral infection
Ischaemic liver injury
Budd Chiari syndrome or splanchnic thrombosis
Cytokine release syndrome

Sinusoidal obstruction syndrome
Autoimmune/other immune-mediated hepatitis
Cholelithiasis
Alcohol-associated hepatitis
Atypical thrombotic thrombocytopenic purpura

Mixed injury (R 2-5)

Drug-induced liver injury
Sepsis
Iron overload
Graft versus host disease
Haemophagocytic lymphohistiocytosis

Nodular regenerative hyperplasia
Sweet syndrome
Hepatitis-associated aplastic anemia
Cholelithiasis
Primary/metastatic hepatic neoplasm

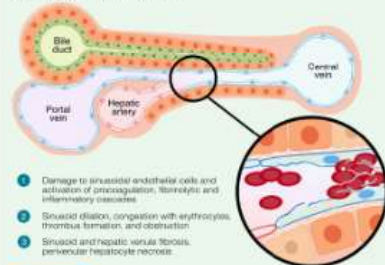
Cholestatic injury (R ≤2)

Drug-induced liver injury
Sepsis
Iron overload
Graft versus host disease

Parenteral nutrition-associated liver disease
Coincidental PBC/PSC
Cholelithiasis
Granulomatous disease/amyloidosis

Sinusoidal obstruction syndrome

Sinusoidal obstruction syndrome, also known as **veno-occlusive disease**, is caused by toxic injury to sinusoidal endothelial cells (by conditioning chemotherapy and/or radiation for haematopoietic stem cell transplantation [HSCT], or other hepatotoxins). This leads to a cascade of inflammation, procoagulation and fibrinolytic pathway activation, sinusoidal fibrosis and obstruction, hepatocyte necrosis, and ultimate portal hypertension, and may progress to acute liver failure.



Presentation

- **Signs & symptoms:** Abdominal pain, ascites, peripheral edema, hepatomegaly, typically in first 21 days post-HSCT.
- **Liver tests:** ↑ AST/ALT, ↑ TBil, ↓ platelets.

Diagnosis

Clinical (modified Seattle, Baltimore, or European Bone Marrow Transplantation Society criteria may be used). Transjugular liver biopsy with HVPG measurement for high suspicion not meeting clinical criteria.

Liver biopsy

Sinusoidal hemorrhage/congestion, perivenular necrosis and fibrosis, and obliteration of small hepatic venules.

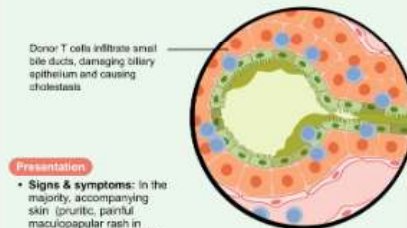
Treatment

Supportive care. Consider defibrotide (reduced progression to ALF and mortality in moderate-severe SOS) or TIPSS. May be an indication for transplantation.

Graft versus host disease

Graft versus host disease (GVHD) is a life-threatening multisystem disorder where the allograft's immune cells attack the host's body cells. Liver GVHD most commonly occurs in patients with skin and GI GVHD.

Acute GVHD occurs <100 days post-HSCT and is driven by the donor's T cells attacking host cells. **Chronic GVHD** occurs ≥100 days post-HSCT and is driven by both T cell and humoral immune mechanisms.



Presentation

- **Signs & symptoms:** In the majority, accompanying skin (pruritic, painful maculopapular rash in acute GVHD, lichen-planus-like lesions in chronic GVHD) and GI manifestations (abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, mucosal ulceration, anorexia).
- **Liver tests:**
 - **Acute GVHD:** ↑ TBil, and sometimes ↑ AST/ALT.
 - **Chronic GVHD:** ↑ ALP/SGT, ↑ AST/ALT, TBil most often normal.

Diagnosis

Clinical if supported by skin and GI findings. Liver biopsy needed to document GVHD.

Liver biopsy

Biliary epithelial degenerative changes, centrilobular canalicular cholestasis, ductopenia.

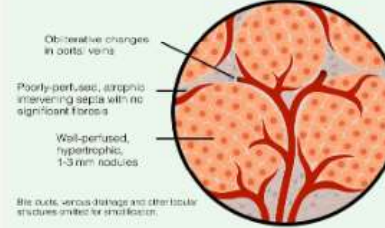
Treatment

Corticosteroids first-line. Second-line options include calcineurin inhibitors and JAK inhibitors (e.g. ruxitinib).

Nodular regenerative hyperplasia

Nodular regenerative hyperplasia (NRH) is characterized by diffuse micronodular transformation of the liver parenchyma without fibrosis, leading to non-cirrhotic portal hypertension.

NRH is associated with myeloproliferative/lymphoproliferative disorders, sickle cell disease, spherocytosis, common variable immunodeficiency and chemotherapy.



Presentation

- **Signs & symptoms:** Ranges from asymptomatic to life-threatening portal hypertension complications, such as variceal bleeding.
- **Liver tests:** AST, ALT, ALP and TBil normal to mildly elevated.

Diagnosis

Liver biopsy +/- HVPG determination.

Liver biopsy

Small nodules of regenerative hepatocytes with no or minimal fibrosis; interlobular hepatocyte atrophy (reticulin stain shown). May be associated with obliterated portal venopathy.

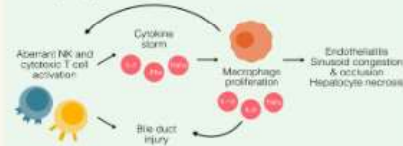
Treatment

Treat the underlying disorder; address portal hypertension complications. NRH may be an indication for transplantation.

Haemophagocytic lymphohistiocytosis

Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare, life-threatening syndrome of cytolytic dysfunction of cytotoxic T cells and NK cells resulting in persistent antigen presentation, macrophage proliferation, hypercytokinemia, sustained inflammation, and multiorgan damage.

HLH may be **primary** (associated with a familial disorder or known genetic defect) or **secondary** (associated with triggers including infections, autoimmune conditions, acquired immunodeficiencies, immunosuppression, or malignancy).



Presentation

- **Signs & symptoms:** Persistent fever, hepatosplenomegaly, rash, lymphadenopathy, neurologic dysfunction (out of proportion to expected HE), liver dysfunction, and coagulopathy. May progress to shock and multiorgan dysfunction. ALF as a presentation is rare, but possible.
- **Liver tests:** ↑ AST/ALT, GGT levels, ↑ TBil.

Diagnosis

Most commonly used criteria:

- **H-score** (includes immunosuppression, fever, organomegaly, hypertriglyceridemia, hyperferritinemia, hypofibrinogenemia, AST, cytopenias, and haemophagocytosis on bone marrow aspirate).
- **HLH 2004 criteria** (includes fever, splenomegaly, hypertriglyceridemia, hyperferritinemia, hypofibrinogenemia, cytopenias, haemophagocytosis on bone marrow aspirate, high sIL-2R, and low/absent NK cell activity).

Liver biopsy

Sinusoidal haemophagocytosis, endothelitis, parenchymal collapse, hepatocyte necrosis.

Treatment

Manage disease triggers; treatment options include high dose corticosteroids, etoposide (VP-16), ATG and/or cytokine-directed therapy (e.g. emapalumab, JAK inhibitors), chemotherapy.

Keywords: graft versus host disease, haemophagocytic lymphohistiocytosis, nodular regenerative hyperplasia, sinusoidal obstruction syndrome, veno-occlusive disease.

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ATG, anti-thymoglobulin; GGT, gamma-glutamyl transferase; GI, gastrointestinal; GVHD, graft versus host disease; HE, hepatic encephalopathy; HLH, haemophagocytic lymphohistiocytosis; HSCT, haematopoietic stem cell transplant; HVPG, hepatic venous pressure gradient; JAK, janus kinase; NK, natural killer; PBC, primary biliary cholangitis; PSC, primary sclerosing cholangitis; TBil, total bilirubin; TPSS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; ULN, upper limit of normal.

Received 28 January 2024; received in revised form 23 March 2024; accepted 06 April 2024.

Hereditær spherocytosis (HS)– epekövesség

Leggyakoribb GI szövődmény:
epekő → szövődmények:

- cholecystitis
- cholangitis
- pancreatitis
- perforáció

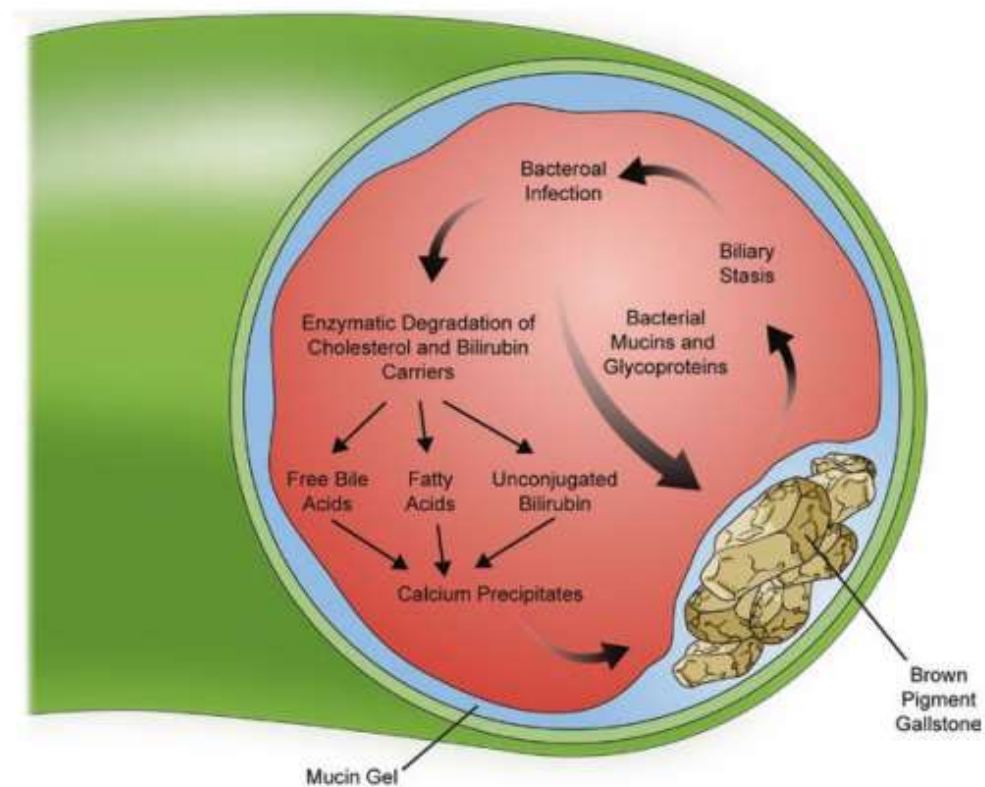
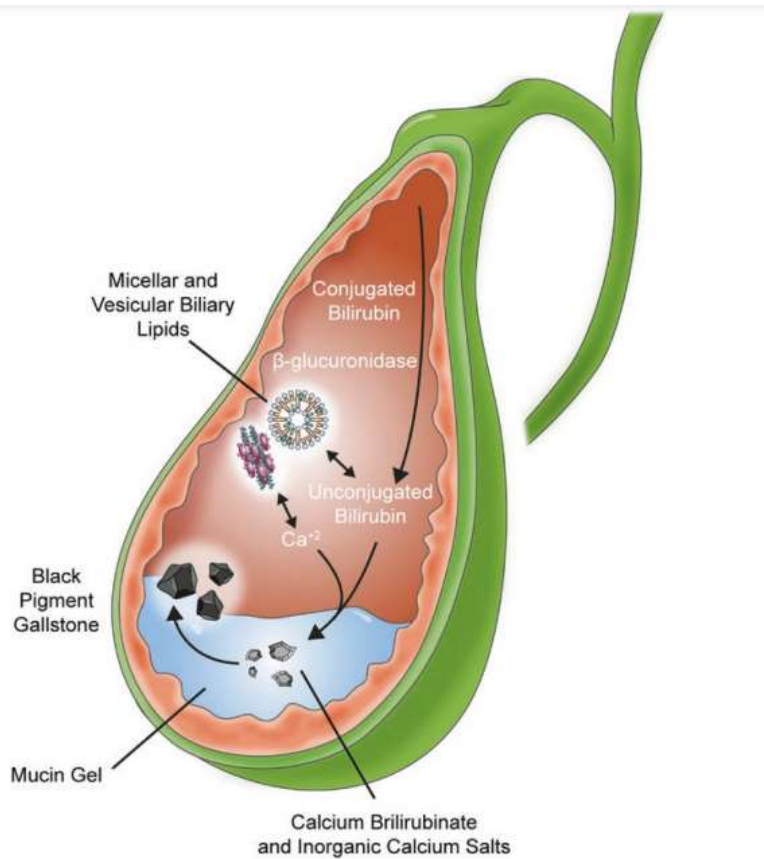
Splenectomy szükségessége a HS klasszifikáció alapján

Classification	Trait	Mild	Moderate	Severe
Hemoglobin (g/L)	Normal	110–150	80–120	60–80
Reticulocyte count (%)	Normal (<3%)	3–6	>6	>10
Bilirubin (μmol/L)	<17	17–34	>34	>51
Spectrin molecules per erythrocyte (% of normal)	100	80–100	50–80	40–60
Splenectomy	Not required	Usually not necessary during childhood and adolescence	Necessary during school age before puberty	Necessary—delay until 6 years if possible

Splenectomy + cholecystectomy?

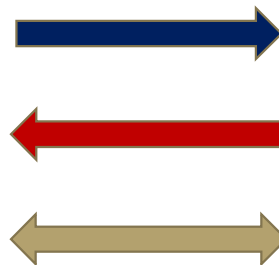
- tünetet okozó epekövesség esetén mindenképpen javasolt
- tünetmentes epekő esetén vitatott a cholecystectomy szükségessége
- ha nem távolítják el egy ülésben → szoros UH kontroll

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22055020/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36588038/>



https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-15-6010-1_8

Vérbaj
Hematológiai
kórképek



Májbj
Hepatológiai
kórképek

Hepatológiai kórkép



Hematológiai kórkép

Milyen hematológiai betegségeket okozhat az akut és a krónikus májelégtenség?

- anémia, trombocytopenia, leukopénia
- alvadászavar

(1) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10277171/>

Hepatológiai kórkép



Hematológiai kórkép

trombocytopenia

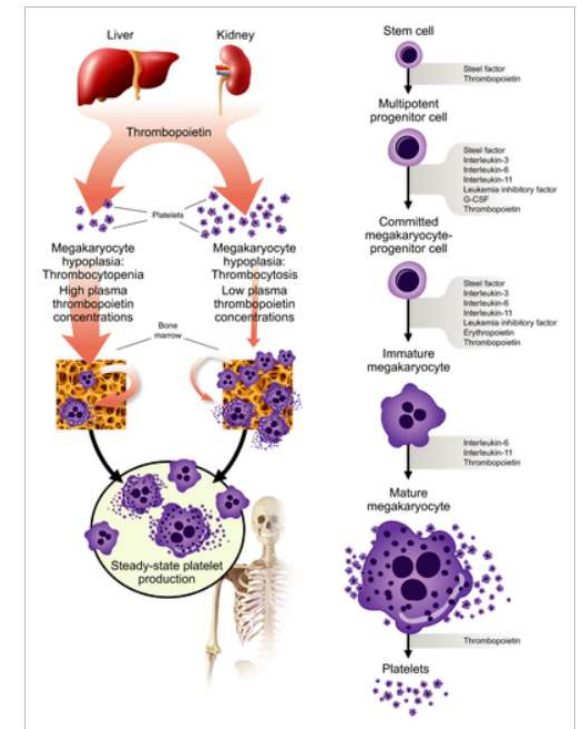
oka multifaktoriális

- portális hipertónia: a vér korpuszkuláris elemei (elsősorban a trombociták) a megnagyobbodott és pangó lépben összegyűlnek (szekvenálódnak)
- csontvelő szupresszió (toxikus anyagok, vírusfertőzés)
- trombocyták immunológiai „eltávolítása”
- trombopoetint túlnyomórészt a máj termeli (trombopoézis csökken)
- consumptív koagulopátia
- fokozott vérveszteség

következménye:

- vérzés
- portális hipertóniában: ha a trombocyta szám magasabb 100 000-nél lényegesen kisebb a GEV kockázata

terápia: lép embolizáció, transzfúzió, LTx, rhIL11, rhTPO, megakaryocita növekedési és fejlődési faktor (M growth and development factor)



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10277171/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18161700/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27860293/>

From the New England Journal of Medicine, Kaushansky K, Thrombopoietin, 339, 746-754. Copyright ©1998 Massachusetts Medical Society

Hepatológiai kórkép



Hematológiai kórkép

anémia: normocitás normokróm

oka:

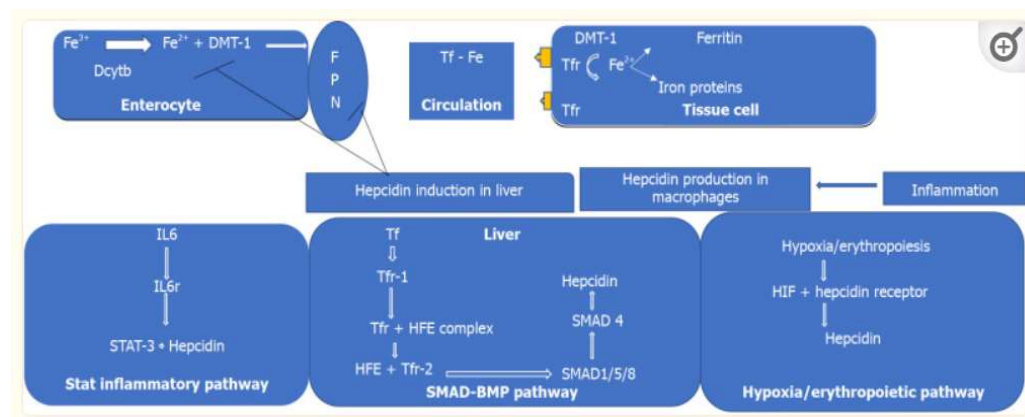
- krónikus gyulladásos állapot
(hepatocytá nekrózis - fibrosis – cirrhosis)

a máj a *hepcidin* termelés fő szerve
gyulladás alatt (valamint vasterhelés esetén) a
hepcidin termelés növekszik ➡
gátolja a vas felszívódását az enterocytákban
(interleukin-6 (IL-6) függő és IL-6 független útvonalak)

- a máj a B12-vitamin, a folsav, az E-vitamin, a vas és a
réz raktára
- hemolysis (hypersplenía, toxin indukált)

következménye:

- magasabb kórházi halálozási arány
- anémia szerepet játszik a hepatorenális szindróma
kialakulásában



neutropénia:

oka:

- portális hipertónia okozta lép- és splanchnikus szekvenálódás
- granulocita-kolónia stimuláló faktor és a granulocita
makrofág-kolónia stimuláló faktor zavara
- toxinok (pl. alkohol, hepatitis B és C) által közvetített csontvelő-
szuppresszió

következménye:

- infectio

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10277171/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8790443/>

Hepatológiai kórkép

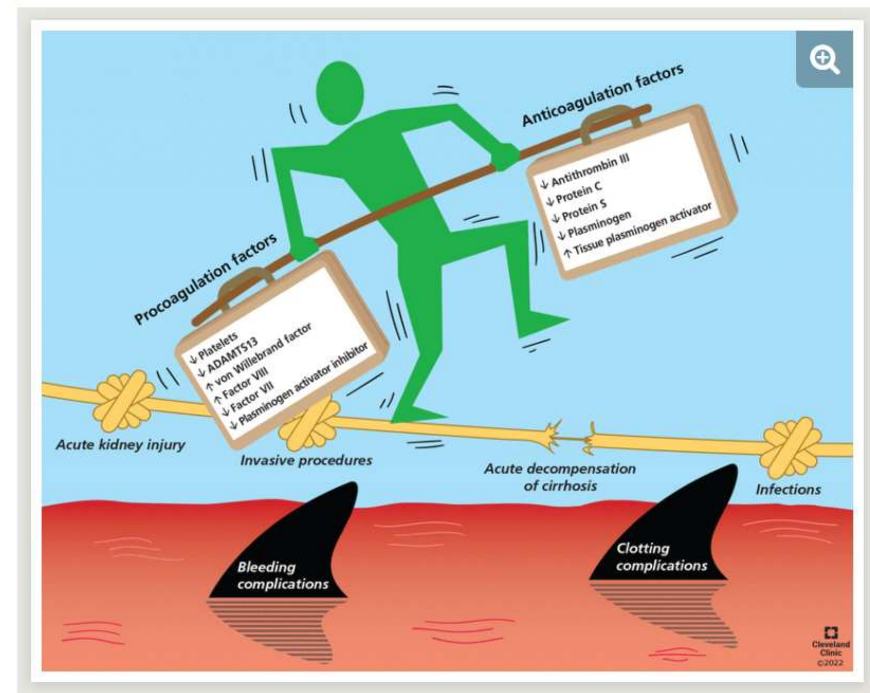


Hematológiai kórkép

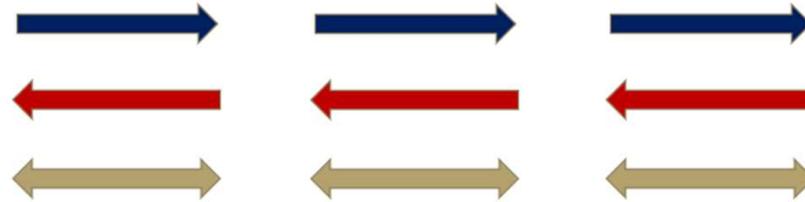
koagulopátia

oka:

- csökkent alvadási és inhibitor faktorszintézis
- az aktivált faktorok csökkent clearance
- trombociták mennyiségi és minőségi hibái
- hiperfibrinolízis és a fokozott intravaszkuláris koaguláció
- K vitamin függő alvadási faktorok csökkenése
- Faktor II, V, X, IX aktivitásának csökkenése
- alacsony fibrinogén (máj termeli)



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9063731/>
<https://www.ccjm.org/content/89/9/523>



- secunder hemosiderosis
- post-transplantációs lymphoproliferatív megbetegedés (PTLD)

transzplantáció utáni immunszuppresszió

EBV státusz (gyermekkorban magasabb az incidenciája (5%–15%)

pre-transzplant Epstein–Barr vírus (EBV) szeronegativás miatt (EBV-specifikus cytotoxikus T-sejt aktiváció hatására az EBV-fertőzött B-sejtek kontrollálatlan proliferációja)

- hystiocytosis: scleroticus epeúti betegség (PSC) - LTx
- HCV-related lymphoma
- vírushepatitis exacerbációja kemoterápiás kezelés alatt
- hepatitis asszociált aplasztikus anémia
- Wilson-kór: hemolytikus krízis
- autoimmun hepatitis: autoimmun hemolytikus anaemia
- MASLD

<https://www.msmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/iron-overload/secondary-iron-overload>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152169181300125X?via%3Dihub>

Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) + toxicitás Esetbemutató

- 11 éves, fiú
- 2022. szeptember: preB-ALL + KIR érintettség
- kezelés: az ALL IC-BFM 2009 protokoll szerint, stratifikációt követően HR ág
- felmérő vizsgálatok:
 - testsúly: 79 kg (pc>97); testmagasság: 163 cm (pc>97) **BMI 29,73 kg/m² (pc>97)**
 - hepatomegalia
 - GOT, GPT: 100-120 U/l között, albumin és INR normális
 - hasi UH: **A máj mérs. nagyobb, reflectivitása diffúzan kifejezetten fokozott.** Az epehólyagágy mellett, illetve a ligamentum falciforme mentén térképszerű echoszegény területek ábrázolódnak. Periportalisan a májállomány echoszegényebb

Kemoterápia, indukció 33. nap:

- Klebsiella sepsis
- hasi fájdalom, icterus
- görcs és tudatzavar
- GOT (ASAT) 210 U/L; GPT (ALAT) 255 U/L; GGT 452 U/L
- öBi 272 umol/l; diBi 214 umol/l; ammónia 111 umol/l
- albumin 33 g/l; INR 1,72

Májbiopszia, szövettani vizsgálat:

- összetett kép diffúz steatosissal társult mérsékelt fokú steatohepatitis, kezdődő fibrosis → metabolikus zavar okozta steatososis/steatohepatitis-ra (MAFLD) utal + toxikus hatás következményei.

Vélemény: MASLD talaján a toxikus hatások és a sepsis következményeként kialakuló akut májelégtelenség

Neurológiai konzílium, **hepatikus encephalopathiának megfelelő kép**
Differenciál diagnosztika:

- infectio: hepatotrop vírusok (Parvovírus B19, HCV, HBV, HEV, EBV, CMV, Adenovírus PCR)
- Wilson-kór: Cu, cöruplasmin
- endokrinológiai eredet: pajzsmirigyfunkció, kortizol szint – elfogadható
- autoimmun hepatitis (össz fehérje, IgG, SMA, ANA, LKM1)
- anyagcsere betegségek (szénhidrát-, aminosav anyagcsere zavar, urea ciklus zavar ..)

Összefoglalás

- A hepatológia és hematológia között érdekes, bonyolult és több irányú kapcsolat van.
- Hematológiai eset konzíliuma esetén nem szabad elfelejteni a hepatológiai differenciál diagnosztikai tudásunkat.
- Cholestatikus és hepatocelluláris érintettség elkülönítése segíthet a diagnózis felállításában.
- További kórképekre is kell gondolni: SOS (VOD), nem fibrotikus portális hipertenzió...
- Gyógyszertoxicitás!!!





SEMMELWEIS
EGYETEM 1769