

# Óriássejtes hepatitis és autoimmun haemolyticus anaemia társulása kisdedkorban

Csernus Katalin dr.<sup>1\*</sup> ■ Tészás Alexandra dr.<sup>1\*</sup> ■ Ottóffy Gábor dr.<sup>1</sup>  
Dezsőfi-Gottl Antal dr.<sup>2</sup> ■ Tárnok András dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Az óriássejtes hepatitishez társuló autoimmun haemolyticus anaemia (GCH-AIHA) kedvezőtlen prognózisú, jellemzően csecsemőket és kisdedeket érintő kórkép. A nagy mortalitású betegségben a fatális kimenetelhez a leggyakrabban májelégtelenség, szepszis, valamint a májtranszplantáció szövődményei vezethetnek. A korábban autoimmun haemolyticus anaemiával diagnosztizált kisdednél 18 hónapos korban a betegség relapsusa mellett akut hepatitis képe, valamint akut májelégtelenség jelentkezett. A GCH-AIHA jellemzője a Coombs-pozitív haemolyticus anaemia, illetve a máj progresszív gyulladása a májsejtek óriássejtes transzformációjával. A diagnózis felállításához májbiopsziát végeztünk, a szövettani vizsgálat multinukleáris, óriássejtes hepatocyták jelenlétét igazolta. Kortikoszteroidterápia és azatioprin mellett rituximabkezelést, valamint vénás immunglobulin-terápiát alkalmaztunk, melynek eredményeként az akut májelégtelenség és az anaemia fokozatosan rendeződött. A két kép társulásának pontos etiológiája nem ismert, autoimmun mechanizmus valószínűsíthető. A hagyományos immunszuppresszív kezelésre mint a kortikoszteroid és azatioprin kombinációjára adott terápiás válasz általában kedvezőtlen, így jellemzően másod- és harmadvonalbeli terápia szükséges. Az anti-CD20-antitest elleni rituximabterápia bevezetése óta a betegség prognózisa jelentősen javult.

Orv Hetil. 2023; 164(36): 1432–1436.

**Kulcsszavak:** óriássejtes hepatitis, autoimmun haemolyticus anaemia, rituximab

## Association of giant cell hepatitis and autoimmune hemolytic anemia in infancy

Giant cell hepatitis associated with autoimmune hemolytic anemia (GCH-AIHA) is a rare disorder with unfavorable prognosis, affecting infants and young children. The mortality rate is high, complications of acute liver failure, sepsis, or liver transplantation can be responsible for fatal outcomes. An 18-month-old child who was diagnosed previously with autoimmune hemolytic anemia, developed acute hepatitis and acute liver failure concomitant to the relapse of the disease. GCH-AIHA is characterized by Coombs positive hemolytic anemia and progressive liver injury, histologically defined by widespread giant cell transformation. Liver biopsy was performed to establish the diagnosis, histological examination confirmed the presence of multinuclear, giant cell hepatocytes. Corticosteroid and azathioprine treatment were started. As a result of subsequent rituximab treatment and intravenous immunoglobulin therapy, acute liver failure and anemia gradually resolved. The exact background of the association of the two entities is still unknown, an autoimmune mechanism is suspected. Conventional immunosuppressive treatment with corticosteroid and azathioprine seems to be ineffective in most cases, therefore second- and third-line therapies are required. Since the introduction of the anti-CD20 rituximab therapy, the prognosis of GCH-AIHA has improved significantly.

**Keywords:** giant cell hepatitis, autoimmune hemolytic anemia, rituximab

Csernus K, Tészás A, Ottóffy G, Dezsőfi-Gottl A, Tárnok A. [Association of giant cell hepatitis and autoimmune hemolytic anemia in infancy]. Orv Hetil. 2023; 164(36): 1432–1436.

(Beérkezett: 2023. május 8.; elfogadva: 2023. június 6.)

\*Megosztott első szerzők.

## Rövidítések

aLC1 = 'anti-liver cytosol 1' (antitest); aLKM1 = 'anti-liver-kidney microsomal 1' (antitest); ANA = antinukleáris antitest; aSMA = (anti-smooth muscle antibody) simaizom-ellenes antitest; C3 = komplement-3; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; CMV = cytomegalovírus; EBV = Epstein-Barr-vírus; GCH-AIHA = (giant cell hepatitis associated with autoimmune hemolytic anemia) óriássejtes hepatitishez társuló autoimmun haemolyticus anaemia; GOT = glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HAV = hepatitis A-vírus; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HEV = hepatitis E-vírus; Hgb = hemogloblin; Htc = hematokrit; Ig = immunglobulin; INR = (international normalized ratio) nemzetközi normalizált ráta; IVIg = intravénás immunglobulin; LDH = laktátdehidrogenáz; TPMT = tiopurin-S-metiltranszferáz; WES = (whole-exome sequencing) teljesexom-szekvenálás

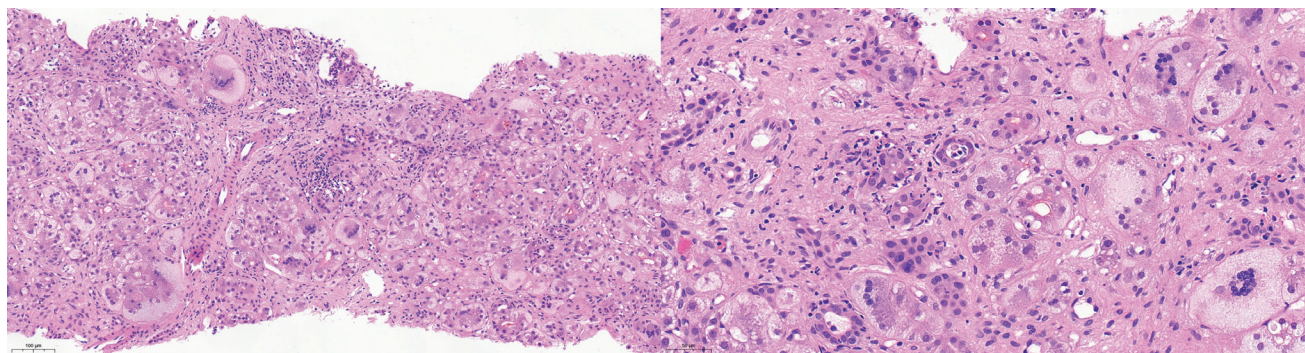
## Az eset ismertetése

A jelenleg 2 és fél éves, negatív perinatális anamnézisé, bal oldali multicystás vese miatt gondozott fiúgyermeknél 7 hónapos korban felső légúti infekció, kétoldali gennyes otitis media kapcsán készült laboratóriumi vizsgálatok súlyos normocytás anaemiát jeleztek (Hgb: 54 g/l, Htc: 15,6%), melynek hátterében a további vizsgálatok IgG- és C3-pozitív autoimmun haemolyticus anaemiát igazoltak (LDH: 1514 U/l). IVIg-, valamint kortikoszteroidterápia indult. 3 hónapos prednizonkezelés fokozatos leépítését követően 1 hónappal az autoimmun haemolyticus anaemia (AIHA) fellángolását észleltük. A kortikoszteroidkezelés újraindult, lassabb leépítéssel, azonban teljes mértékben nem volt elhagyható. Fél évvel később kis dózissal (0,1 mg/kg) prednizon mellett a gyermek ismételt súlyos anaemia és reticulocytosis miatt került kórházi felvételre (Hgb: 68 g/l, Htc: 20,6%, LDH: 583 U/l). A direkt Coombs-pozitivitás, az IgM/IgG/komplement fedettség alátámasztotta a kevert típusú AIHA fellángolását. Mindezek mellett fizikális vizsgálattal kifejezett sárgaság, hepatomegalia és ascites volt észlelhető. A laboratóriumi vizsgálatok akut májgyulladásra utaltak (GPT: 1570 U/l, GOT: 2451

U/l, szérumbilirubin: 334 µmol/l, direkt bilirubin: 303 µmol/l, albumin: 30,2 g/l, normálmammónia). Az intravénás K-vitamin adásával sem korrigálható haemostasiszavar (INR: 2,4) akut májelégtelenség kialakulását jelezte. A hasi ultrahangvizsgálat során kifejezett máj- és lépmegegyesülést, valamint ascitest írtak le. Akut májgyulladás etiológiai irányában történtek vizsgálatok, amelyek alapján anyagcsere-betegség, vírusinfekció (HAV, HCV, HBV, HEV, CMV, EBV) vagy egyéb fertőzés nem merült fel, az autoimmun hepatitis szerológiai markerek (ANA, aSMA, aLKM1 és aLC1 antitestek) negatívak voltak. Az életkor, az anamnézis, valamint a nagy B-lymphocytá-alpopuláció-arány az óriássejtes hepatitishez társuló autoimmun haemolyticus anaemia (GCH-AIHA) gyanúját vetette fel.

A jellemzően kora gyermekkorban fellépő, kedvezőtlen prognózisú betegséget először 1981-ben Bernard és mtsai írták le [1]. Ritkaságát jelzi, hogy az angol nyelvű világirodalomban 54 esetről található említés [1], tudomásunk szerint az első magyarországi esetet 2012-ben *Meczner és mtsai* közölték [2]. Bár a GCH-AIHA pontos etiológiája nem ismert, autoimmun mechanizmus valószínűsíthető, B-sejt mediálta immunválasszal [3]. A haemostasiszavar rendezését követően ultrahangvezérelt májbiopszia történt. A szövettani vizsgálat eredménye megerősítette a feltételezett diagnózist: aktív óriássejtes hepatitis véleményeztet, diffúz micronodularis cirrhosis (1. ábra). Terápiás dózissal (2 mg/kg) kortikoszteroid indult ismételt, illetve 4 napon át lökőszteroidkezelést is alkalmaztunk. Az irodalmi javaslatok alapján remisszió elérése a háttérben feltételezett B-sejtes autoimmunitás célzott fékezését jelentő anti-CD20 (rituximab)-terápia korai megkezdésétől várható. Az anti CD20-antitest elleni rituximabterápia bevezetése óta a betegség prognózisa jelentősen javult, a korábbi 60% körüli mortalitás kb. 20%-ra csökkent [4, 5]. A rituximab mindemellett a kortikoszteroidrezisztens AIHA-ban választandó másodvonalbeli gyógyszer. Heti egyszeri, 375 mg/m<sup>2</sup> dózis adásával kezdtük meg a kezelést, amelyet összesen hat alkalommal ismételtünk.

A rituximabkezelés mellett hypogammaglobulinaemia (IgG: 3,74 g/l) jelentkezett, emiatt a gyermek több



1. ábra | A máj szövettani képe (hematoxinil-eozin festés, nagyítás: 12,6× és 26,8×). Dr. Fincsur András (Pécsi Tudományegyetem, Patológiai Intézet) felvétele

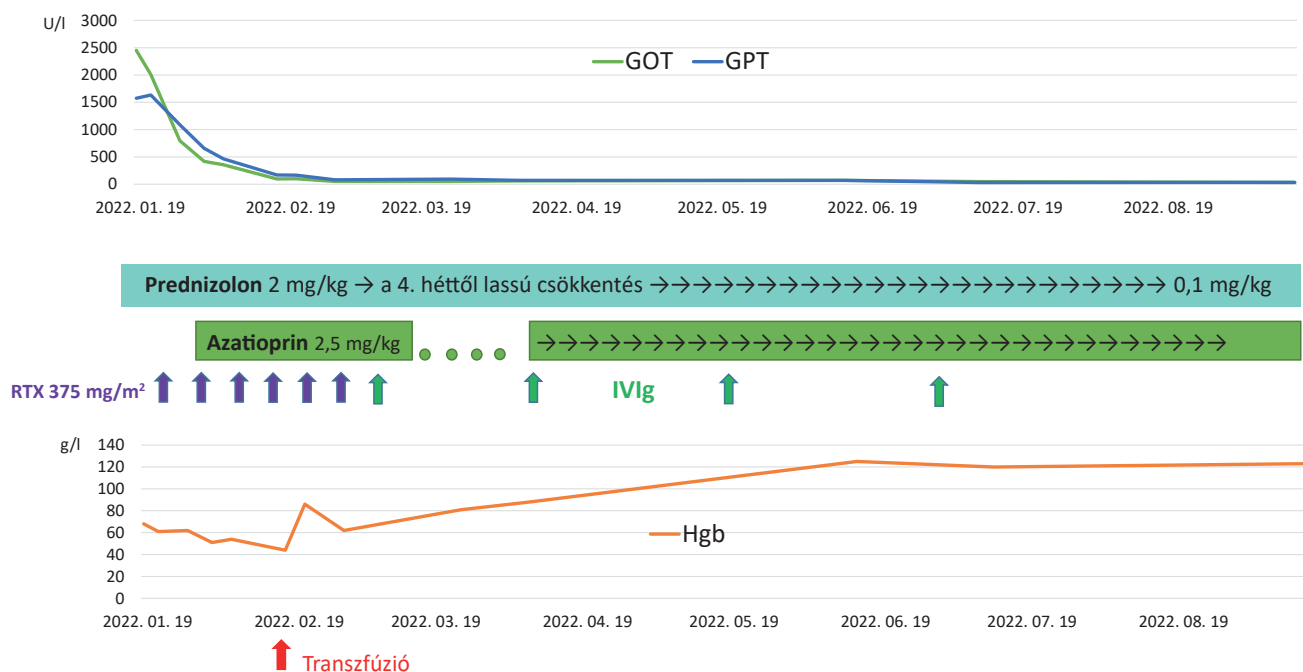
alkalommal kapott humán-IVIg-készítményt. A szupplementáció mellett ennek terápiás hatása is ismert [6]. Későbbi fenntartó kezelés céljával 2,5 mg/kg azatioprint kezdtünk, TPMT-vizsgálatot követően (normálallél). A nagy fokú ascites miatt kombinált antidiuretikus kezelésre, egy alkalommal ascitespunctióra is szükség volt. A fenti kombinált terápia mellett a transzaminázok és a direkt hyperbilirubinaemia lassú javulását láttuk, az anaemia azonban nagy reticulocytaszám mellett stagnált, több alkalommal volt szükség vörösvértest-transzfúzióra.

A kombinált immunuszuppresszív kezelés mellett a gyermeknél több alkalommal infekció jelentkezett (centrális vénás katéter okozta infekció, soor oris, légúti tünetekkel járó influenza-A-fertőzés), emiatt antibiotikus, antimikotikus és *per os* antivirális kezelésre szorult. A halmozódó infekciók miatt a kortikoszteroidot 4 hét után lassan csökkenteni kezdtük. A továbbiakban stagnáló vérszegénység mellett haemolysisre utaló jelet már nem észleltünk, csökkenő reticulocytarányt és fehérvérsejtszámot, normálhaptoglobint és magas eritropoetinszintet láttunk, amely elégtelen csontvelői működésre utalt. Az alacsony vasszint miatt orális vaspótlás indult. A szekunder vashiányos anaemia mellett felmerült a háttérben az azatioprin mieloszuppresszív hatása, ezért ezt átmenetileg leállítottuk, a vérkép rendeződését követően azonban fokozatosan újra fel tudtuk építeni. A GCH-AIHA indulásától számított 1 hónap múlva már közel normalizálódott transzaminázértékeket észleltünk, a 3. hónapra az anaemia is rendeződött. 6 hónappal ké-

sőbb a kontrollvizsgálat során a kis dózisu (0,1 mg/kg) kortikoszteroid és a fenntartó dózisu (2,5 mg/kg) azatioprin mellett továbbra is normális vérkép és transzaminázok voltak láthatók (2. ábra). Az alacsony immunglobulinszint miatt eleinte havi rendszerességgel, majd a későbbiekben ritkábban IVIg-pótlásra volt szükség. A hasi ultrahangvizsgálat szerint az ascites teljes mértékben megszűnt, hepatosplenomegalia továbbra is észlelhető. A FibroScan-vizsgálat az életkorból adódóan korlátozottan értékelhető. Kezdetben Metavir F3-as súlyosságú májfibrosist írt le (LS: 10,2 kPa), a 2 éves korban történt kontrollvizsgálat során azonban már regressziót (Metavir F2) véleményezett. Kiegészítő vizsgálatként a kisdedkori kombinált autoimmun betegség genetikai hátterének irányában teljesexom-szekvenálás (WES) és célzott immunpanel-vizsgálat történt, a klinikai képpel összefüggő patogén eltérést nem találtak.

## Megbeszélés

GCH-AIHA esetén még a hosszas, átlagosan 5–6 éves fenntartó immunuszuppresszív kezelés ellenére is az esetek mindössze egyharmadában kerülhető el a relapsus [1]. Fenntartó terápiaként kis dózisu kortikoszteroid kombinációja ajánlott azatioprinnal vagy mikofenolát-mofetillemel. A kortikoszteroid leépítése csak nagyon lassan ajánlott. A fenntartó terápiát minimum 3–5 évig célszerű folytatni, elhagyását megelőzően kontroll-májbiopszia javasolt. A fenntartó kezelés mellett szoros nyomon követés, rendszeres laborkontroll és képzővizsgálatok



2. ábra

A transzamináz- (GOT, GPT) és Hgb-szintek alakulása 6 hónappal a kezelés után

GOT = glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; Hgb = hemoglobin; IVIg = intravénás immunglobulin; RTX = rituximab



1. táblázat | Első-, másod- és harmadvonalbeli kezelési lehetőségek GCH-AIHA-ban

Gyógyszeres kezelés	Lehetséges mellékhatások
Szteroid (prednizolon)	Elhízás, diabetes, növekedési zavar, osteoporosis, immunszuppresszió...
Azatioprin	Immunszuppresszió, anaemia, pancreatitis, májfunkciós eltérés...
Rituximab	Hypogammaglobulinaemia, infekciók, görcs...
Intravénás immunglobulin	Láz, allergiás reakció...
Ciklosporin	Hypertrichosis, gingiva-hyperplasia, nephrotoxicitas...
Mikofenolat-mofetil	Leukopenia, fejfájás, szédülés, hasmenés...
Ciklofoszfamid	Csontvelő-szuppresszió, haemorrhagiás cystitis, neurológiai tünetek...
Takrolimus	Csontvelő-szuppresszió, infekciók, neuro- és nephrotoxicitas...
Szirolimus	Csontvelő-szuppresszió, infekciók, pulmonaris mellékhatások...
Vinkrisztin	Hajhullás, gastrointestinalis tünetek, csontvelő-szuppresszió, perifériás neuropathia
Alemtuzumab	Centrális vénás katéter okozta infekció, adenovírus-reaktiváció...

GCH-AIHA = óriássejtes hepatitishez társuló autoimmun haemolyticus anaemia

szükségesek. A máj maradványkárosodásának, a fibrosis mértékének megítélésére FibroScan-vizsgálat, illetve a későbbiekben kontroll-májbiopszia válhat szükségessé. Relapsus esetén a rituximabterápia megismételhető. A rituximabkezelést a betegek nagy része jól tolerálja, leggyakoribb mellékhatásaként a tartós immunglobulin-szint-csökkenés, a következményes infekciók említhetők. Az immunszuppresszív terápia mellett kiegészítésként ajánlják humán IVIg adását terápiás, valamint szupplementációs céllal is, az IgG-szint 4–5 g/l felett tartásával [6]. Nem megfelelő terápiás válasz esetén egyéb másod- és harmadvonalbeli szerek (ciklosporin, mikofenolat-mofetil, ciklofoszfamid, vinkrisztin, szirolimus és takrolimus) is alkalmazhatók (1. táblázat). Ismételt relapsusok, előrehaladott májkárosodás esetén májtranszplantáció válhat szükségessé, a betegség azonban a transzplantációt követően is kiújulhat. Az immunszuppresszív kezelés mellett védőoltási tanácsadás is szükséges, ugyanis az elmaradt kötelező védőoltások pótlására a B-sejtek regenerálódását követően kerülhet sor, mely a rituximabkezelés után 3–9 hónappal várható. Mindemellett azatioprin mellett élő kórokozót tartalmazó oltások adása nem javasolt.

## Következtetés

A GCH-AIHA ritka, súlyos lefolyású, csecsemő-kisded kori megbetegedés. Bár mortalitása az újabb immunszuppresszáns-terápiák, főként az anti-CD20 (rituximab) bevezetése óta jelentősen javult, még jelenleg is 20–30% körüli [1]. A kórkép nagy valószínűséggel aluldiagnosztizált, ezért minden, 1 hónapos és 2 éves életkor között jelentkező AIHA, valamint ismeretlen eredetű májbetegség akár együttes, akár külön-külön történő jelentkezésekor érdemes erre a betegségre is gondolni. A kisdedkori AIHA gondoza során a transzamináz-szintek rendszeres ellenőrzése javasolt. Gasztroenterológiai szempontból nézve, a kora gyermekkorban jelentkező hepatitis esetén ajánlott kiegészítő vizsgálatként a Coombs-teszt elvégzése. Pozitív eredmény esetén mihamarabbi májbiopszia javasolt, és amennyiben a szövettani vizsgálat óriássejtes hepatitis meglétét igazolja, az immunszuppresszív kezelés mielőbbi bevezetése szükséges [7]. Irodalmi adatok alapján első vonalbeli terápiaként kortikoszteroid (2 mg/kg) és azatioprin (2–3 mg/kg) együttes adása javasolt, az előbbi a relapsus lehetősége miatt csak nagyon lassan leépítve, kis dózisú fenntartó szintig (0,1–0,2 mg/kg). Az IVIg adása akár már a diagnózis felállításakor, de későbbi relapsus esetén is hatékony lehet [6]. Súlyos esetben a rituximab mielőbbi alkalmazása (375 mg/m<sup>2</sup> hetente, összesen 4–6 alkalommal) javíthatja a prognózist. Megfontolandó azonban az anti-CD20-kezelésnek akár már első vonalbeli terápiaként való bevezetése is, ezáltal csökkentve az egyéb, agresszív immunszuppresszív kezelések esetleges mellékhatásait [8].

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* Cs. K. és Té. A.: Irodalomkutatás, a kézirat szövegének megírói (megosztott első szerzők), a beteg kezelői. O. G.: Társszerző. D.-G. A.: Konzulens és tanácsadó. Tá. A. a szöveg végső verziójának szerkesztésében és ellenőrzésében vett részt. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Nastasio S, Matarazzo L, Sciveres M, et al. Giant cell hepatitis associated with autoimmune hemolytic anemia: an update. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6: 25.
- [2] Mecner A, Balogh L, Bókay J, et al. Autoimmune hemolytic anaemia with giant cell hepatitis. [Autoimmun hemolitikus

- anémia óriássejtes hepatitisssel.] Gyermekgyógyászat 2012; 63: 297–301. [Hungarian]
- [3] Kim YH, Kim JW, Lee EJ, et al. Successful treatment of a Korean infant with giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia using rituximab. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020; 23: 180–187.
- [4] Gorelik M, Debski R, Frangoul H. Autoimmune hemolytic anemia with giant cell hepatitis. Case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 26: 837–839.
- [5] Bakula A, Socha P, Klaudel-Dreszler M, et al. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in children. Proposal for therapeutic approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58: 669–673.
- [6] Marsalli G, Nastasio S, Sciveres M, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia: a multicenter study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016; 40: 83–89.
- [7] Maggiore G, Sciveres M, Fabre M, et al. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood: long-term outcome in 16 children. *J Pediatr.* 2011; 159: 127–132. e1.
- [8] Paganelli M, Patey N, Bass LM, et al. Anti-CD20 treatment of giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *Pediatrics* 2014; 134: e1206–e1210.

(Tészás Alexandra dr.,  
Pécs, József Attila út 7., 7623  
e-mail: teszas.alexandra@pte.hu)

„*Similis simili gaudet.*”  
(Hasonló a hasonlót kedveli.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)