



CHECKPOINT INHIBITOR ÁLTAL OKOZOTT IMMUNMEDIÁLT HEPATITIS

Dr. Hajnes-Szabó D. L. 1, Dr. Bodó I.1

Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológia Klinika 1

BEVEZETÉS

Az elmúlt évtizedekben az immun checkpoint inhibitorok megváltoztatták a daganatos betegségek kezelését. A súlyos, immunmediált mellékhatások közé tartozik a checkpoint inhibitor által okozott immunmediált hepatitis (ILICI). Az ILICI egy heterogén kórkép, incidenciája a terápia megkezdését követő ≤6 hónapban 10-15%. Klinikai megjelenését tekintve 50%-ban aszimptomatikus hepatocelluláris károsodásként, cholestatikus vagy kevert típusú kórképként is megjelenhet. (Fontana et al. 2024) A rekurrencia ráta a nemzetközi adatok alapján 25-30%. (Kawano et al. 2024, Wang et al. 2019, Parlati et al. 2023)

KEZELÉSE

- Grade 1 GPT emelkedés esetén gyakoribb laborkontroll javasolt
- Grade 2 GPT emelkedés esetén, ICI kezelés felfüggesztése, laborkontroll
- Grade 3 Ha a GPT a normál érték felső határának 3-szorosa, ICI felfüggesztése, 1 mg/ttkg orális prednisolon
- Grade 4 Ha a GPT a normál érték felső határának 5-szöröse, ICI felfüggesztése, 1 mg/ttkg intravenás methylprednisolon javasolt
- 80%-ban reagálnak a betegek az orális szteroid kezelésre, májbiopszia megfontolandó a non-responderek esetében az immunszuppresszív terápia dózisának növelése előtt
- Szteroid nonreszponzivitás esetén mikofenolát mofetil

ESETISMERTETÉS

ANAMNÉZIS

Gy.I. 1982-ben született férfibeteg. Korábbi anamnézisében gyermekkori asztma. Gyógyszert nem szed. Alkoholt nem fogyaszt, alkalmyszerűen dohányzik. 2018-ban rövid ideig Stanazolt kapott, de jelenleg nem.
2019 áprilisban szűrő mrtg-n a mediastinum felső harmadában kiszélesedett. B tünete nincs, LDH kissé emelkedett.
2019 május PET CT-n a diaphragma mko. nyirokcsomók, csontvelő érintettség. Szövettan klasszikus Hodgkin lymphomát (kevert sejtes altípus, st. IV/B) igazolt.
2019 június -november 12 ABVD kezelés, interim PET CT-n jelentős morfológiai és metabolikus regressio. (Deauville 1)
2020 január PET CT-n mediastinum, retroperitoneum FDG avid nycs-k.(decemberben súlyos penumonia zajlott)
2020 április követett nycs.-k nőttek, relapsus gyanú. Tünet és panaszmentes.
2020 szeptember nyirokcsomók progressziója, gerinc L III-ban dúsítás többlet, subcarinalis nyirokcsomóból mintavétel javasolt. Klinikailag tünetmentes. Bronchoscopya, szövettan negatív. CR
2022 szeptember Lumbalis fájdalom, láz és veritékezés. Gerinc MR csont propagatitot vetett fel
2022 október nyaki nyirokcsomó biopszia, mely megerősítette a Hodgkin ly. relapsusát. PET CT- progresszív betegség
2022 november-december salvage ICE, majd dec.-jan. I. DHAP kezelés
2023 január PET CT: szisztémásan kiterjedt betegség, csontérintettséggel.
2023 január DPC Kórház BV-IGEV, majd összejt gyűjtés.
2023 március PET CT: egy retroperitoneális és a csontokban egy-egy FDG avid góc, csökkenő metabolikus intenzitás
2023 április DPC autológ csontvelő átültetés. Augusztusi PET-en CR.
2023 május- február 10 ciklus Adcetris. 2023 július PET CT-n CR.
Polyneuropathia miatt a kezelés felfüggesztve.
2024 október PET-CT-n relapsus
2024 november-2025 május XIV ciklus Nivolumab kezelés

ESETISMERTETÉS

DIFFERENCIÁLDIAGNÓZIS

- A beteg klinikailag panaszmentes, az észlelt laboreltéréseket a reguláris kezelés kapcsán , a májfunkció ellenőrzésekor találtuk
- Nivolumab kezelés megkezdése óta észlelt, korábban a normál tartomány felső határán lévő, aktuálisan emelkedő tendenciát mutató májenzim értékek
- hasi UH: A máj normális nagyságú, reflektivitása enyhén fokozott, körülírt eltérés, tágabb epeút nem látható. Az epehólyagban kő nem látható. A májkapunál egy 10 x 20 mm-es és néhány egészen apró nyirokcsomó.
- Vírusszerológia, immunszerológia negatív
- Gyógyteát fogyasztott, de májtoxikus készítményt elmondás szerint nem

A klinikai kép alapján Grade 3 ILICI hepatitis véleményezhető, mely szteroid terápiára reagált. (induló, tartósan kissé magasabb májfunciók paraméterek után emelkedett májenzim értékek)

	GPT	GOT	GGT	Terápia	Diagnózis
04. 07.	274				
05.12.	428				
05.28.	526	417	843	1 mg/ttkg Medrol	ILICI hepatitis - aktuálisan Grade 3.
06. 02.	609	406	867		
06.11.	230	60	758		
06.17.	230	35	761		
06.24.	84	30	680		
07. 02.	83	32	655	Medrolt 40 mg-ra csökkentettük	
07. 09.	80	39	613	Medrol 32 mg	
07. 16.	57	38	405	Medrol 32 mg	
07. 21.	56	49	317	újra i.v. Nivolumab Medrol 20 mg	
07. 30.	63	42	275	Medrol 16 mg	
08. 04.	61	31	198	i.v. Nivolumab Medrol 12 mg	
08. 18.	28	46	187	i.v. Nivolumab Medrol 12 mg	
09. 01.				i.v. Nivolumab Medrol 12 mg	
09. 09.	115	64	181	Medrol 8mg	Infekció? (láz, hasi panaszok)
09.15.	189	91	223	i.v. Nivolumab	Panaszok megszűntek
09.24.	152	42	253	STOP	
10.15.	54	24	279	Medrol 24mg -> 16 mg 2 hétig majd 8 mg	ILICI hepatitis - aktuálisan Grade 1.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az immun checkpoint inhibitorok okozta hepatitisek egyre gyakrabban felmerülő, multidiszciplináris szemléletet igénylő klinikai kórképek. 80%-ban reagálnak az alkalmazott immunterápiákra. (szteroid, MMF), mortalitásuk 1%. (Fontana et al. 2024) Az ILICI klinikai menedzselése egy újonnan felmerülő, további klinikai tapasztalatokat igénylő probléma azon páciensek esetében, akiknek az onkológiai, hematoonkológiai betegségében eddig a checkpoint inhibitorok jelentették az egyetlen járható terápiás útvonalat.

1. Swanson LA, Hawa F, Fontana RJ. Immune-mediated liver injury from checkpoint inhibitors: Best practices in 2024. Clin Liver Dis (Hoboken). 2024 Jun
2. M. Kawano, Y. Yano, A. Yamamoto, et al., "Risk Factors for Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Liver Injury and the Significance of Liver Biopsy," Diagnostics (Basel) 14, no. 8 (2024): 1–12.
3. Y. Wang, S. Zhou, F. Yang, et al., "Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis," JAMA Oncology 5, no. 7 (2019): 1008–1019.
4. L. Parlati, M. Sakka, A. Retbi, et al., "Burden of Grade 3 or 4 Liver Injury Associated With Immune Checkpoint Inhibitors," JHEP Rep 5, no. 12 (2023): 100880.

