

Οξεία ικτερική ηπατίτιδα οφειλόμενη σε σύνδρομο επικάλυψης αυτοάνοσης ηπατίτιδας και πρωτογενούς χολικής κίρρωσης

Π. Ραφανήδης,¹ Σ.Π. Ντουράκης,¹
Κ. Πετράκη,² Σ.Ι. Χατζηγιάννης¹

¹Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
²Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, «Ιπποκράτειο» ΓΠΝΑ,
Αθήνα

A case of acute icteric hepatitis due to overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Αυτοάνοση ηπατίτιδα, Αυτοάνοση χολαγγειίτιδα, Οξεία ηπατίτιδα, Πρωτογενής χολική κίρρωση, Σύνδρομο επικάλυψης

Η πρωτογενής χολική κίρρωση (ΠΧΚ) και η αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ) αποτελούν διαφορετικές νοσολογικές οντότητες με ιδιαίτερα κλινικά, βιοχημικά, ανοσολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά και διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση.¹⁻⁴ Όμως, μερικές φορές, η διάκριση μεταξύ τους δεν είναι ευχερής. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις μικτού συνδρόμου (σύνδρομο επικάλυψης) με στοιχεία ΠΧΚ και ΑΗ, με ευρύτατο κλινικό φάσμα και κυριαρχούσα την εικόνα της μιας ή της άλλης νόσου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου δεν είναι τεκμηριωμένη.

Παρουσιάζεται ασθενής με σύνδρομο επικάλυψης, που εκδηλώθηκε ως οξεία ικτερική ηπατίτιδα. Η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής οδήγησε σε κλινική και βιοχημική βελτίωση.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα 54 ετών νοσηλεύθηκε λόγω ικτέρου από πενθήμερου, χωρίς πυρετό, άλγος στο δεξιό υποχόνδριο ή άλλη συνοδό συμπτωματολογία. Δεν ανέφερε λήψη φαρμάκων, χρήση οινοπνεύματος ή έκθεση σε τοξικές ουσίες. Στην αντικειμενική εξέταση, το ήπαρ ήταν ψηλαφητό 2 cm και ο σπλήνας απηλάφητος.

Στον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν τα εξής: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) 1100 U/L (φυσιολογικές τιμές, ΦΤ: 5-45), αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) 1965 U/L (ΦΤ: 5-45), γ-γλουταμυλική τρανσπεπτιδάση (γ-GT) 450 U/L (ΦΤ: 15-75), αλκαλική φωσφατάση (ALP) 161 U/L (ΦΤ: 25-110), χοληρυθρίνη ολική 4,0 mg/dL (ΦΤ: 0,2-1,2), άμεση 2,98 mg/dL (ΦΤ: 0,2-0,5), χοληστερίνη 244 mg/dL, ολικά λευκώματα 9,5 g/dL, λευκωματίνη 4,0 g/dL, ΤΚΕ 24 mm, χρόνος προθρομβίνης 12,1 sec (INR: 1,0). Η α₁-αντιθρυψίνη και η κυανοπλασμίνη του ορού ήταν φυσιολογικές. Ο ορολογικός έλεγχος για οξεία λοίμωξη από ιούς ηπατίτιδας, μεγαλοκυτταροϊό και ιό Epstein-Barr ήταν αρνητικός. Η αναζήτηση του HCV-RNA στον ορό ήταν αρνητική. Τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA, με ανοσοφθορισμό σε σειρές Hep2 κυττάρων) ήταν θετικά σε τίτλο 1/320, με ομοιογενή φθορισμό, τα αντισώματα έναντι λείων μυϊκών ινών (SMA) ήταν θετικά σε τίτλο 1/320, ενώ τα έναντι του DNA διπλής έλικας, τα αντιμιτοχονδριακά (AMA), τα αντιπολυμορφοπυρηνικά (pANCA και cANCA) και τα έναντι των μικροσωματίων ήπατος και νεφρού ήταν αρνητικά. Ο ρευματοειδής παράγοντας ήταν θετικός και οι κρυσφαιρίνες αρνητικές. C3 94 mg/dL (ΦΤ: 52,6-120), C4 17 mg/dL (ΦΤ: 20,5-49).

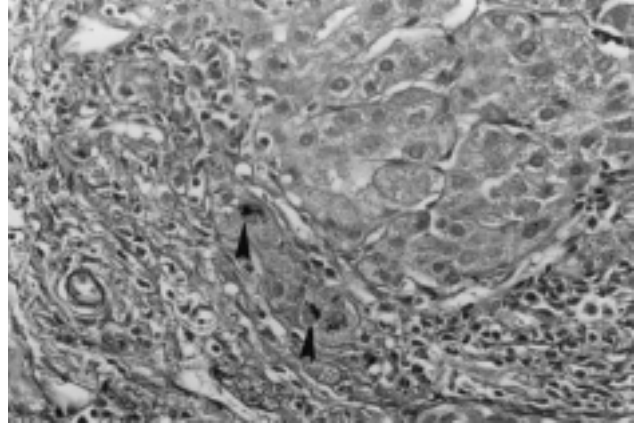
Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού: λευκωματίνη: 40,9%, α₁: 3,5%, α₂: 6,2%, β: 12,9%, γ: 36,6%, με διάχυτη αύξηση της γ-σφαιρίνης. Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών: IgG: 2010 mg/dL (ΦΤ: 694-1618), IgA: 224 mg/dL (ΦΤ: 68-378), IgM: 55,8 mg/dL (ΦΤ: 60-263), κ άλυσιοι: 2180 mg/dL (ΦΤ: 574-1276), λ άλυσιοι: 942 mg/dL (ΦΤ: 269-638), α₂-μακροσφαιρίνη: 320 mg/dL (ΦΤ: 131-293).

Στον υπερηχογραφικό έλεγχο, το ήπαρ παρουσίαζε αύξηση της πχογένειας.

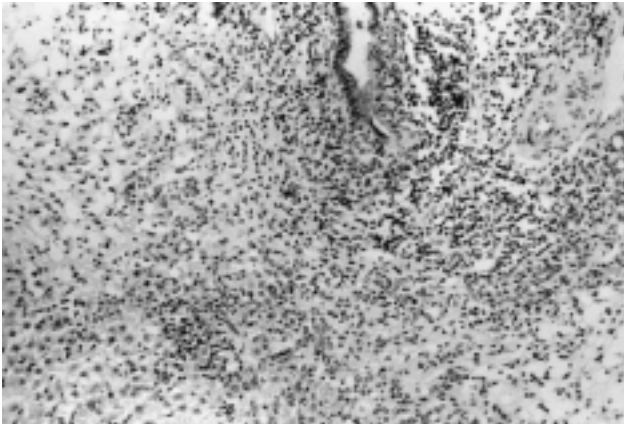
Η ιστολογική εξέταση της βιοψίας του ήπατος έδειξε έντονη διάταση των πυλαίων διαστημάτων με φλεγμονώδη διήθησή τους από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και λίγα ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα, περιπυλαία διαβρωτική φλεγμονή, σχηματισμό γεφυροποιών φλεγμονωδών διαφραγματίων, λεμφοκυτταρική διήθηση του τοιχώματος των χοληφόρων πόρων, εκφύλιση των επιθηλίων τους και υπερπλασία νεοοπλαγγειολίων (εικ. 1) και πολλαπλές ενδολοβιακές λεμφοκυ-

ταρικές διηθήσεις με ηπατοκυτταρική λύση και σχηματισμό αποπτωτικών σωματίων (εικ. 2). Διαπιστώθηκαν κοκκία πρωτεΐνης συνδεδεμένης με χαλκό σε ηπατοκύτταρα της ζώνης 1 (περιπυλαίως) (εικ. 3).

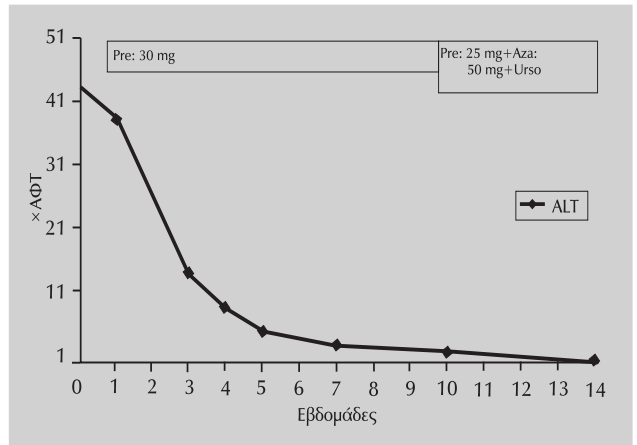
Η ασθενής τέθηκε σε αγωγή αρχικώς με πρεδνιζολόνη (30 mg ημερησίως) και ακολούθως, λόγω μερικής μείωσης των επιπέδων της γ-GT και με σκοπό την ελάττωση της δόσης του κορτικοειδούς, προστέθηκαν αζαθειοπρίνη (75 mg ημερησίως) και αρκτοδεοξυκολικό οξύ (750 mg ημερησίως) (εικόνες 4 και 5). Δώδεκα μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, η ασθενής λαμβάνει πλέον 7,5 mg πρεδνιζολόνης, αζαθειοπρίνη και αρκτοδεοξυκολικό οξύ στις παραπάνω δοσολογίες. Ο βιοχημικός έλεγχος του ήπατος και τα επίπεδα των γ-σφαιρινών έχουν επανέλθει στο φυσιολογικό, ενώ ο τίτλος των ANA είναι 1/40.



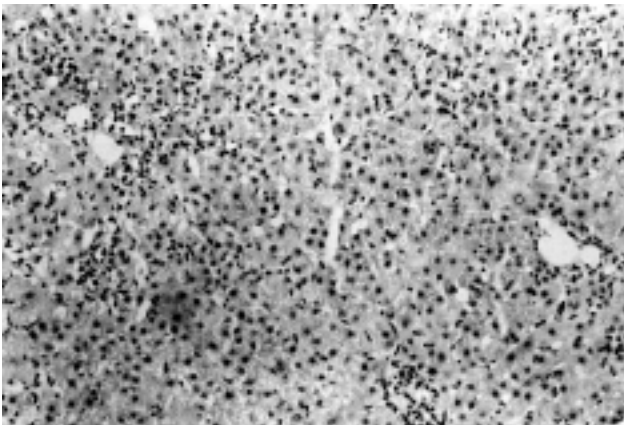
Εικόνα 3. Κοκκία πρωτεΐνης συνδεδεμένης με χαλκό σε ηπατοκύτταρα της ζώνης 1 (βέλη) (χρ. Orcein × 200).



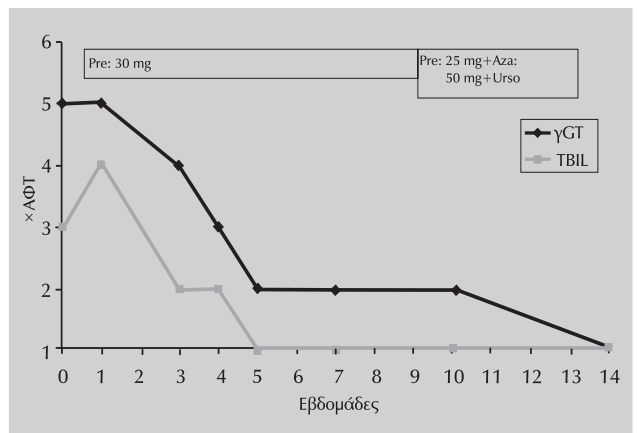
Εικόνα 1. Έντονη φλεγμονώδης λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση πυλαίου διαστήματος, προσβολή και εκφύλιση του επιθηλίου του χοληφόρου πόρου, χολαγγειοκυτταρική μετάπλαση, διαβρωτική φλεγμονή. Αιματοξυλίνη × 100.



Εικόνα 4. Πορεία της ALT. Pre: Πρεδνιζολόνη, Aza: Αζαθειοπρίνη, Urso: Αρκτοδεοξυκολικό οξύ, xΑΦΤ: × ανώτερη φυσιολογική τιμή.



Εικόνα 2. Πολλές εστιακές ενδολοβιακές φλεγμονώδεις διηθήσεις, ηπατοκυτταρολύση. Αιματοξυλίνη × 100.



Εικόνα 5. Πορεία της χολερυθρίνης (TBIL) και της γ-GT. Pre: Πρεδνιζολόνη, Aza: Αζαθειοπρίνη, Urso: Αρκτοδεοξυκολικό οξύ, xΑΦΤ: × ανώτερη φυσιολογική τιμή.

ΣΧΟΛΙΟ

Τα αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος περιλαμβάνουν την ΑΗ (τύπου I, τύπου II, τύπου III και οροαρνητική), την ΠΧΚ και την πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Έχει περιγραφεί σύνδρομο επικάλυψης (overlap syndrome), ΑΗ και ΠΧΚ, που χαρακτηρίζεται από υψηλές τιμές αμινοτρανσφερασών, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-GT, θετικά ή αρνητικά AMA, θετικά ANA και SMA σε υψηλούς τίτλους και ταυτόχρονη παρουσία ιστολογικών αλλοιώσεων ΠΧΚ και ΑΗ.^{1-3,5-12} Το σύνδρομο επικάλυψης με θετικά ANA και αρνητικά AMA και χαμηλές τιμές IgM, με αύξηση της IgG, χαρακτηρίστηκε αρχικώς ως ανοσοχολαγγειίτιδα ή αυτοάνοση χολαγγειίτιδα. Παρουσιάζει συνήθως ήπια κλινική πορεία και είναι πιο συχνή στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Τα τελευταία χρόνια, πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι η ΠΧΚ χωρίς AMA είναι όρος συνώνυμος με την αυτοάνοση χολαγγειίτιδα.^{2,5,8,11} Κατά τη μελέτη ασθενών με κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά ΠΧΚ, διαπιστώνεται ένα ποσοστό 1-16% που είναι AMA-αρνητικοί, ενώ έως και 46% των ασθενών αυτών έχουν θετικά ANA, κυρίως με περιφερικό φθορισμό.¹² Η φυσική πορεία των ασθενών με θετικά ή αρνητικά AMA δεν διαφέρει.⁷ Έτσι, οι παλαιότερες αναφορές ασθενών με κλινικό σύνδρομο επικάλυψης, όπως η περιγραφόμενη περίπτωση, δεν μπορούν πλέον να περιληφθούν στον όρο αυτοάνοση χολαγγειίτιδα.

Η ασθενής μας νοσηλεύθηκε λόγω οξείας ικτερικής ηπατίτιδας χωρίς κνησμό. Παρουσίαζε ορισμένα στοιχεία χαρακτηριστικά της ΠΧΚ, όπως η ηλικία, η χολόσταση και οι ιστολογικές βλάβες των χολαγγείων. Η κλινική όμως πορεία ήταν διαφορετική από την αναμενόμενη σε ασθενή με ΠΧΚ (εκδηλώθηκε με ίκτερο και μεγάλη αύξηση των αμινοτρανσφερασών, σε επίπεδα οξείας ηπατίτιδας) και δεν διαπιστώθηκαν AMA ή αύξηση της IgM. Αντίθετα, ήταν πολύ αυξημένη η IgG, διαπιστώθηκαν με ανοσοφθορισμό ANA και SMA, ενώ ιστολογικά παρατηρήθηκε διαβρωτική νέκρωση. Η ασθενής πληρούσε τα κριτήρια ΑΗ τύπου I,¹³ ενώ παρουσίαζε μεγάλη αύξηση της γ-GT και ιστολογικά έντονες αλλοιώσεις των ενδοπατικών χοληφόρων. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις, σε σύγκριση με τα λοιπά κλινικοεργαστηριακά δεδομένα, ήταν συμβατές με σύνδρομο επικάλυψης ΑΗ και ΠΧΚ. Η εκδήλωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας ως οξεία ικτερική ηπατίτιδα συμβαίνει σε ποσοστό έως και 40%,¹⁴ ενώ στο σύνδρομο επικάλυψης φαίνεται να είναι πολύ σπάνια.

Η κλασική αντιμετώπιση της ΑΗ περιλαμβάνει τη χορήγηση πρεδνιζολόνης, που συνήθως συνδυάζεται με αζαθειοπρίνη, ώστε να επιτευχθεί η μείωση της δόσης

των κορτικοειδών. Η αντιμετώπιση της ΠΧΚ γίνεται με τη χορήγηση αρκτοδεοξυχολικού οξέος.^{1,2} Η θεραπεία του συνδρόμου επικάλυψης δεν είναι τεκμηριωμένη. Έχουν χρησιμοποιηθεί ανοσοκατασταλτικά, συχνότερα του τύπου πρεδνιζόνης, αζαθειοπρίνης, καθώς και αρκτοδεοξυχολικό οξύ, με άλλοτε άλλα αποτελέσματα.^{1,2} Το συνδυασμό αυτό χορηγήσαμε και στην ασθενή μας, με άριστη βιοχημική ανταπόκριση, που διατηρείται μετά από ένα έτος. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθεί κυκλοσπορίνη.¹⁵

Η περίπτωση που περιγράφεται υποδεικνύει ότι το κλινικό φάσμα του συνδρόμου επικάλυψης ΑΗ και ΠΧΚ είναι ευρύ και μπορεί να εκδηλωθεί ως οξεία ικτερική ηπατίτιδα με καλή ανταπόκριση στη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

ABSTRACT

.....
A case of acute icteric hepatitis due to overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis

P. RAFAILIDIS,¹ S.P. DOURAKIS,¹ K. PETRAKI,²
 S.J. HADZIANNIS¹

¹Academic Department of Medicine, ²Department of Pathology, "Hippokration" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(1):57-60

Overlap syndrome is considered as a subgroup of autoimmune hepatitis with predominant bile duct damage, treated with immunosuppressants without major clinical benefit. The case is reported of a 54-year old female with elevated serum levels of bilirubin, aminotransferases, alkaline phosphatase and γ-glutamyl-transpeptidase. Serum antinuclear antibodies were positive and antimitochondrial antibodies negative. Liver histology showed features of both autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. Prednisolone, azathioprine, and ursodeoxycholic acid were administered and the patient had a clinical and biochemical remission. Twelve months after the initiation of treatment the patient has normal liver function tests. In conclusion, this case shows the broad clinical spectrum of the autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome, including the presentation of acute icteric hepatitis, which requires appropriate immunosuppressive therapy.

.....
Key words: Acute hepatitis, Autoimmune cholangiitis, Autoimmune hepatitis, Overlap syndrome, Primary biliary cirrhosis

Βιβλιογραφία

1. MACKAY IR. Autoimmune disease overlaps and the liver: Two for the price of one? *J Gastroenterol Hepatol* 2000, 15:3–8
2. INTERNATIONAL AUTOIMMUNE HEPATITIS GROUP REPORT. Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999, 31:929–938
3. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE KH, LOHSE AW. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995, 15:1004–1005
4. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ, ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ Α, ΡΗΝΙΩΤΗΣ Κ, ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Σ. Θεραπεία της αυτοάνοσης χολαγγειίτιδας με κυκλοσπορίνη. *Ιατρική* 1996, 69:190–193
5. BEN-ARI Z, DHILLON AP, SHERLOCK S. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993, 18:10–15
6. DAVIS PA, LEUNG P, MANNIS M, KAPLAN M, MUNOZ S. M4 and M5 antibodies in the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis: epitopes or epiphenomena? *Hepatology* 1992, 16:1128–1136
7. MICHIELETTI P, WANLESS IR, KATZ A, SCHEUER PJ, YEAMAN SJ, BASSENDINE MF ET AL. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 1994, 35:260–265
8. LOHSE AW, MEYER ZUM BÜSCHENFELDE KH, FRANZ B, KANZLER S, GERKEN G, DIENES HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: Evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals *Hepatology* 1999, 29:1078–1084
9. TAYLOR SL, DEAN PJ, RIELY CA. Primary autoimmune cholangitis. An alternative to antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Surg Pathol* 1994, 18:91–99
10. LI CP, TONG MJ, HWANG SJ, LUO JC, CO RL, TSAY SH ET AL. Autoimmune cholangitis with features of autoimmune hepatitis: Successful treatment with immunosuppressive agents and ursodeoxycholic acid. *J Gastroenterol Hepatol* 2000, 5:95–98
11. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ, ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΟΥ Ε, DEUTSCH M, ΣΙΝΑΝΗ Χ, ΚΑΦΙΡΗ Γ, ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ ΣΙ. Διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενούς με σύνδρομο επικάλυψης πρωτογενούς χολικής κίρρωσεως και αυτοάνοσης ηπατίτιδας. *Ιατρική* 1997, 172:503–506
12. WOODWARD J, NEUBERG J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001; 33:994–1002
13. INTERNATIONAL AUTOIMMUNE HEPATITIS GROUP REPORT. Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999, 31:929–938
14. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE KH, LOHSE AW. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995, 15:1004–1005
15. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ, ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ Α, ΡΗΝΙΩΤΗΣ Κ, ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Σ. Θεραπεία της αυτοάνοσης χολαγγειίτιδας με κυκλοσπορίνη. *Ιατρική* 1996, 69:190–193

Corresponding author:

SP. Dourakis, 28 Achaia street, GR-115 23 Athens, Greece