2006,17(4):316-323

Το ήπαρ στα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα

Α. Δ. ΓΑΡΥΦΑΛΛΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ήπαρ δεν είναι από τα όργανα που προσβάλλονται συχνά στα διάφορα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα. Θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα η ηπατική διαταραχή να οφείλεται σε φαρμακευτικούς παράγοντες. Στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο η συχνότερη μορφή ηπατικής βλάβης είναι η ηπατίτιδα του λύκου, η οποία θα πρέπει να διαχωριστεί σαφώς από την αυτοάνοση ηπατίτιδα. Οι θρομβώσεις, είτε των ηπατικών φλεβών, είτε πολύ σπανιότερα οι ενδοηπατικές, αποτελούν την κύρια αιτία ηπατικής βλάβης στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ενώ πιο σπάνια είναι η ανάπτυξη οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας του ήπατος. Η ίδια βλάβη έχει συσχετισθεί με το σύνδρομο Felty, ενώ στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η ηπατική βλάβη είναι μη ειδική. Η συσχέτιση της σκληροδερμίας με την πρωτοπαθή χολική κίρρωση είναι γνωστή από πολλά χρόνια, ενώ το ίδιο νόσημα έχει συσχετισθεί με το σύνδρομο Sjögren. Τα τελευταία χρόνια συζητείται η σχέση του συνδρόμου αυτού με διάφορες ιογενείς λοιμώξεις και ιδιαίτερα με τον ιό της ηπατίτιδας C.

Ελληνική Ρευματολογία 2006,17(4):316-323

Όροι ευρετηρίου: *ηπατίτιδα λύκου, αυτοάνοση ηπατίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σύνδρομο Felty, οζώδης αναγεννητική υπερπλασία ήπατος, σκληροδερμία, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, σύνδρομο Sjögren.*

4η Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΓΝ Νοσοκομείο «Ιπποκράτειον»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προσβολή του ήπατος στα διάφορα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα δεν είναι ιδιαίτερα συχνή. Ακόμη σπανιότερη είναι η σοβαρή ηπατική βλάβη στα νοσήματα αυτά, με ανάπτυξη σο-

βαρής ηπατικής ανεπάρκειας και κιρρώσεως. Μεγαλύτερη σημασία για το ρευματολόγο έχει η διάκριση μεταξύ της ηπατικής βλάβης από το νόσημα αυτό καθαυτό και της βλάβης που προκαλείται από τα φάρμακα που χορηγούνται για τη θεραπεία του ρευματικού νοσήματος. Δε θα πρέπει, επίσης, να παραγνωρίζεται η πιθανότητα συνύπαρξης μιας άλλης παθολογικής κατάστασης, όπως είναι π.χ. η ιογενής βλάβη του ηπατικού παρεγχύματος σε ρευματολογικούς ασθενείς, ιδίως όταν αυτοί λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή. Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις, σημαντικές δυσκολίες ανακύπτουν μεταξύ της διάκρισης της ηπατικής προσβολής κατά την πορεία ενός αυτοάνοσου ρευματικού νοσήματος και των εκδηλώσεων ενός αυτοάνοσου ηπατικού νοσήματος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η διάκριση μεταξύ της ηπατίτιδας του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (ΣΕΛ) και της αυτοάνοσης ηπατίτιδας.

1. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Διόγκωση του ήπατος αναφέρεται σε παλαιότερες σειρές σε ποσοστό 10-32% των ενηλίκων ασθενών με ΣΕΛ. Στα παιδιά το ποσοστό αυξάνει και φθάνει στο 30-50%[1,2,3]. Το ήπαρ κατά την ψηλάφηση είναι κατά κανόνα ανώδυνο. Ίκτερος εμφανίζεται στο 1-4% των ασθενών με ΣΕΛ και οφείλεται, κατά κανόνα, σε αιμόλυση, απόφραξη, ιογενή ηπατίτιδα ή κίρρωση. Σε μια μελέτη 375 ασθενών με ΣΕΛ, ίκτερος υπήρχε στο 3% των ασθενών[1,4].

Η αύξηση των ηπατικών ενζύμων στους ασθενείς με ΣΕΛ ενδέχεται να είναι μη ειδική ή φαρμακευτικής αιτιολογίας, κυρίως από τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (ΜΣΑΦ) και ασπιρίνης. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη διερεύνηση αύξησης των τρανσαμινασών σε ασθενείς με ΣΕΛ και συνυπάρχουσα μυοσίτιδα. Σε μια μελέτη 81 ασθενών με ΣΕΛ, το 55% παρουσίασε αύξηση των ηπατικών ενζύμων και το 27% διόγκωση ήπατος. Στο 20% περίπου των περιπτώσεων το αίτιο ήταν φαρμακευτικό ή οφειλόταν σε καρδιακή ανεπάρκεια[5]. Οι Ranyon και συν. μελέτησαν 206 ασθενείς με ΣΕΛ, από τους οποίους 124 παρουσίαζαν αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Στις 33 βιοψίες που διενεργήθηκαν διαπιστώθηκε ότι 12 ασθενείς εμφάνιζαν στεάτωση, 4 κίρρωση του ήπατος, 3 χρόνια ενεργό ηπατίτιδα, 3 χρόνια κοκκιωματώδη ηπατίτιδα, 3 κεντρολοβιδιακή νέκρωση και σε 8 ασθενείς βρέθηκαν διάφορες άλλες ιστολογικές εικόνες[6]. Κανένας από τους ασθενείς δεν ήταν φορέας ηπατίτιδας Β. Ένα ποσοστό 4,4% των ασθενών έπασχαν από σοβαρή ηπατική βλάβη, ενώ 3 ασθενείς κατέληξαν τελικά από ηπατική νόσο. Από την ίδια μελέτη φάνηκε ότι οι ασθενείς με ηπατική βλάβη παρουσίαζαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στοματικών βλαβών, λευκοπενίας, θρομβοπενίας και θυρεοειδίτιδας, αλλά ελαττωμένη συχνότητα εμφάνισης αρθρίτιδας και αρθραλγιών.

Η ηπατική βλάβη στους ασθενείς με ΣΕΛ είναι δυνατόν να οφείλεται σε διάφορα αίτια. Τα σημαντικότερα από αυτά είναι: η ηπατίτιδα του ΣΕΛ, η ηπατική αρτηρίτιδα, η φαρμακευτική βλάβη, οι παθήσεις των χοληφόρων, καθώς και άλλα αίτια ηπατίτιδας (όπως η λοίμωξη με ηπατοτρόπους ιούς).

1.1 Ηπατίτιδα του Λύκου

Η συχνότητα εμφάνισης ηπατίτιδας του λύκου στους ασθενείς με ΣΕΛ δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένη. Σε ευρωπαϊκή μελέτη 704 ασθενών με λύκο, ηπατίτιδα βρέθηκε στο 2,4%, ενώ παρόμοιο ήταν το ποσοστό της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας σε 1.468 νεκροψίες Ιαπώνων ασθενών με ΣΕΛ[7,8].

Στις περισσότερες περιπτώσεις η ηπατίτιδα του λύκου διακρίνεται σαφώς από την αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι, που παλαιότερα ονομαζόταν λυκοειδής ηπατίτιδα. Ιστολογικά, στην ηπατίτιδα του λύκου ανευρίσκεται συνήθως ήπια λοβιακή λεμφοκυτταρική διήθηση. Αντίθετα, εκείνο που χαρακτηρίζει την αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι η έντονη περιπυλαία λεμφοκυτταρική διήθηση με διαβρωτική νέκρωση (piecemeal necrosis) και σχηματισμό ροδάκων. Ασφαλώς, η συνύπαρξη αιμολυτικής αναιμίας, λευκοπενίας, θρομβοπενίας

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗΝ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΜΕΤΑΞΥ ΑΥΤΟΑΝΟΣΟΥ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ ΤΟΥ ΛΥΚΟΥ

Αυτοάνοση Ηπατίτιδα	**Ηπατίτιδα Λύκου**
• Περιπυλαία τύπου piecemeal νέκρωση	• Λοβιακή φλεγμονή
• Ήπια λοβιακή φλεγμονή	• Ήπια περιπυλαία βλάβη
• Ροζέτες κυττάρων	
• Πυκνές διηθήσεις λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων	

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΤΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΛΥΚΟΥ

	Αυτοάνοση Ηπατίτιδα	**Ηπατίτιδα Λύκου**
ANA	70-80%	90-95%
ACA	25%	25%
ASMA	60-80%	30%
Anti-dsDNA	2%	80-90%*
Anti-Sm	σπάνια	συχνά
Anti-Histone	25-35%	80%
Anti-Ribos.P	(-)	(+)

**Με ανοσοφθορισμό*

και φωτοευαίσθητου δερματικού εξανθήματος συνηγορεί υπέρ της ηπατίτιδας του λύκου και όχι υπέρ της αυτοανόσου ηπατίτιδας. Και στα δύο νοσήματα ενδέχεται να υπάρχουν αρθραλγίες, αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), αντισώματα έναντι λείων μυϊκών ινών (ASMA) και αύξηση των ανοσοσφαιρινών IgG. Οι ιστολογικές και οι εργαστηριακές διαφορές των δύο νοσημάτων φαίνονται στους πίνακες 1 και 2.

Η πιθανότητα ανάπτυξης σπειραματονεφρίτιδας στην αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου Ι θεωρείται σήμερα εξαιρετικά σπάνια και όλες οι ανάλογες αναφορές ανάγονται σε εργασίες προ 40 και πλέον ετών[9,10,11].

1.2. Αρτηρίτιδα της ηπατικής αρτηρίας

Πρώτος ο Dubois περιέγραψε το 1953 μια περίπτωση ύπαρξης αρτηρίτιδας της ηπατικής αρτηρίας[12], ενώ μια ακόμη περίπτωση διαπιστώθηκε σε 58 νεκροψίες ασθενών με ΣΕΛ[3]. Αντίθετα, σε Ιαπωνική μελέτη η συχνότητά της βρέθηκε αυξημένη, αφού σε 120 νεκροψίες ασθενών με νοσήματα συνδετικού ιστού, 11 από τους 60 ασθενείς με ΣΕΛ και 1 από τους 4 ασθενείς με Μικτή Νόσο Συνδετικού Ιστού παρουσίαζαν ευρήματα αρτηρίτιδας της ηπατικής αρτηρίας. Έχουν, επίσης, αναφερθεί περιστατικά αιμορραγίας, λόγω ρήξεως ανευρύσματος της ηπατικής αρτηρίας σε ασθενείς με ΣΕΛ[13,14].

2. Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Η προσβολή του ήπατος στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, είτε αυτό είναι πρωτοπαθές, είτε δευτεροπαθές, κυρίως μέσα στα πλαίσια ΣΕΛ, μπορεί να εμφανισθεί με διάφορες μορφές. Έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις αναπτύξεως συνδρόμου Budd-Chiari λόγω αποφράξεως των ηπατικών φλεβών[15-20]. Ακόμη σπανιότερες είναι οι αναφορές αναπτύξεως ενδοηπατικών θρομβώσεων[21,22]. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο συσχετίσθηκε ακόμα με την παθολογική οντότητα της οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας του ήπατος (ΟΑΥΗ) (βλ. παρακάτω). Σε μια μελέτη 10 ασθενών με ΟΑΥΗ και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν σαφή σημεία πυλαίας υπερτάσεως, ενώ 9 από αυτούς είχαν θετικά αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και 6 θετικό αντιηπκτικό του λύκου[23].

3. Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ηπατική προσβολή δεν κατατάσσεται επισήμως στις εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ). Τα ποσοστά μη φυσιολογικών ηπατικών δοκιμασιών στους ασθενείς με ΡΑ κυμαίνονται ευρύτατα στις διάφορες μελέτες

από 6 έως 50%. Στις περισσότερες περιπτώσεις αφορούν σε αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και/ή της γGT. Οι Fernandes και συν.[24] εξέτασαν 100 ασθενείς με ΡΑ και βρήκαν ότι οι 45 είχαν ενδείξεις ηπατικής νόσου, κυρίως με αύξηση της ALP και της γGT. Η εξέταση των ισοενζύμων της ALP σε 50 δείγματα έδειξε ότι στα 44 το κύριο ισοένζυμο ήταν το ηπατικό. Όμως, αρκετά από τα δείγματα αυτά αφορούσαν σε ασθενείς που είχαν φυσιολογικά επίπεδα ALP. Μόνο στο 18% υπήρχε σταθερή αύξηση του ισοενζύμου αυτού και της γGT, γεγονός που υποδηλώνει μία βέβαιη ηπατική βλάβη. Σαφής συσχέτιση παρατηρήθηκε μόνο με δυσλειτουργία των σιελογόνων και των δακρυϊκών αδένων. Και από άλλες μελέτες διαπιστώθηκε ότι συχνά η αύξηση της ALP αφορά συχνά στο οστικό και όχι στο ηπατικό ισοένζυμο[25].

Η βιοψία ήπατος στις περισσότερες περιπτώσεις αναδεικνύει ήπιες μη ειδικές βλάβες, όπως λιπώδη διήθηση και υπερπλασία των κυττάρων του Kupffer[26]. Σε 117 ασθενείς με ΡΑ που διενεργήθηκε βιοψία ήπατος, το 65% ανέδειξε ύπαρξη παθολογικών ιστολογικών ευρημάτων, εκ των οποίων το 43% ήταν μη ειδικά και το 22% αφορούσε λιπώδη διηθήση του οργάνου[27].

Συχνότερη και μεγαλύτερης, ίσως, σημασίας είναι η φαρμακευτική βλάβη του ήπατος στους ασθενείς με ΡΑ. Αύξηση των τρανσαμινασών μπορεί να προέλθει από τη χρήση ΜΣΑΦ, ενώ με την ευρύτερη χρήση στο παρελθόν του χρυσού ήταν συχνή η εμφάνιση χολοστατικής ηπατικής βλάβης. Η μεθοτρεξάτη και η λεφλουνομίδη είναι γνωστό ότι προκαλούν ηπατική ίνωση, ενώ, αντίθετα, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ηπατικής δυσλειτουργίας με τη χρήση των αντι-TNF παραγόντων. Ο κίνδυνος προέρχεται από τη χορήγηση των βιολογικών αυτών παραγόντων σε άτομα που είναι θετικά για HBV λοίμωξη, ακόμα και στην περίπτωση που ανευρίσκεται θετικό μόνο το αντιγόνο του πυρήνα του ιού, χωρίς την ύπαρξη απαραιτήτως θετικού επιφανειακού αντιγόνου[28].

4. Σύνδρομο Felty

Το σύνδρομο Felty αναπτύσσεται σε άτομα με οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη σπληνομεγαλίας και υπερσπληνισμού. Σε μια μελέτη 12 ασθενών με σύνδρομο Felty, οι 5 εμφάνιζαν ηπατομεγαλία και αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης. Η βιοψία ήπατος σε 8 από αυτούς ανέδειξε την ύπαρξη διάχυτης λεμφοκυτταρικής διήθησης, υπερπλασίας των κυττάρων του Kupffer και περιπυλαίας ίνωσης[29]. Σε άλλη μελέτη 34 ασθενών, το 68% εμφάνιζε ηπατομεγαλία, ενώ σε ποσοστό 25% διαπιστώθηκε αύξηση των ηπατικών ενζύμων[30]. Σε ορισμένους από τους ασθενείς με σύνδρομο Felty έχει διαπιστωθεί η ανάπτυξη σημαντικού βαθμού πυλαίας υπερτάσεως.

Το σύνδρομο Felty έχει, επίσης, συσχετισθεί με την ανάπτυξη οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας του ήπατος (ΟΑΥΗ). Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από διάχυτη οζώδη, μη κιρρωτικού τύπου βλάβη του ήπατος, η οποία έχει ως τελικό αποτέλεσμα την ανάπτυξη πυλαίας υπερτάσεως στο 70% των ασθενών, με εμφάνιση ασκίτη και κιρσών οισοφάγου[31,32]. Σ' ό,τι αφορά την παθογένεια της νόσου, πιστεύεται ότι πρόκειται για ανοσοσυμπλεγματικού τύπου βλάβη με αποτέλεσμα την απόφραξη της πυλαίας και των κλάδων της, ανάπτυξη ηπατοκυτταρικής ατροφίας και, δευτεροπαθώς, την εμφάνιση αναγεννητικής δραστηριότητας. Σε μια μελέτη, οι μισοί περίπου ασθενείς με ΟΑΥΗ είχαν σύνδρομο Felty[33,34].

5. Σκληροδερμία

Η πρώτη αναφορά συνυπάρξεως σκληροδερμίας και ηπατικής νόσου ανάγεται στα 1934[26]. Παρόλα αυτά, η συχνότητα ηπατικής βλάβης στο σύνολο των ασθενών με σκληροδερμία δε φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αυξημένη και κυμαίνεται γύρω στο 1,1%[35]. Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (ΠΧΚ) είναι η κυριότερη ηπατική νόσος που συσχετίσθηκε με τη σκληροδερμία[36]. Ως νόσος, χαρακτηρίζεται από την απόφραξη των μέσου μεγέθους χοληφόρων και εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες μέσης ηλικίας. Χαρακτηρίζεται, επίσης, από αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και την εμφάνιση σε ποσοστό 90-95% θετικών αντιμιτοχονδριακών αυτοαντισωμάτων (AMA).

Πιστεύεται ότι ένα ποσοστό 4 έως 15% των ασθενών με ΠΧΚ εμφανίζουν σκληροδερμία, περιορισμένου κυρίως τύπου, με προσβολή δέρματος και οισοφάγου και θετικό αντι-CENP αυτοαντίσωμα. Πολύ συχνά, στους ασθενείς αυτούς, συνυπάρχουν συμπτώματα συνδρόμου Sjögren. Στο 60% περίπου των ασθενών, τα συμπτώματα της σκληροδερμίας προηγούνται αυτών της ΠΧΚ[37,38,39]. Οι ασθενείς με ΠΧΚ και σκληροδερμία και με θετικό αντι-CENP φαίνεται ότι διαφέρουν κλινικά και εργαστηριακά από τους ασθενείς με ΠΧΚ χωρίς σκληροδερμία, αλλά και από τους ασθενείς με ΠΧΚ, σκληροδερμία, αλλά με αρνητικό αντι-CENP αυτοαντίσωμα[40].

Έχουν, επίσης, περιγραφεί μεμονωμένες περιπτώσεις συνύπαρξης ΠΧΚ, ΟΑΥΗ και περιορισμένου τύπου σκληροδερμίας[41], καθώς και μία περίπτωση συνύπαρξης (χωρίς να αποκλείεται η ύπαρξη περισσοτέρων) συνδρόμου CREST και πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας[42]. Οι δύο αυτές καταστάσεις συνιστούν, πιθανώς, δύο νέα, σπάνια σύνδρομα επικάλυψης.

6. Σύνδρομο Sjögren

Το σύνδρομο Sjögren, το οποίο χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση κυρίως ξηροστομίας και ξηροφθαλμίας, προσβάλλει κατ' εξοχήν τους σιαλογόνους και τους δακρυϊκούς αδένες. Πρόκειται, όπως αποδείχθηκε τα τελευταία χρόνια, για μία μορφή αυτοάνοσης επιθηλιίτιδας. Ένας μικρός αριθμός ασθενών με σύνδρομο Sjögren μπορεί να εμφανίσει ΠΧΚ, αυτοάνοση ηπατίτιδα ή κρυψιγενή κίρρωση. Το ποσοστό των ασθενών με σύνδρομο Sjögren που εμφανίζει ταυτόχρονα ηπατική νόσο μπορεί να φθάνει το 6%[43]. Οι Skopouli και συν. σε μία μελέτη 300 ασθενών με σύνδρομο Sjögren διαπίστωσαν την ύπαρξη ηπατικής διαταραχής στο 7% των ασθενών, εκ των οποίων 2% εμφάνιζαν υποκλινική διαταραχή και 5% ήταν πλήρως ασυμπτωματικοί, με αύξηση μόνο των τιμών των ηπατικών ενζύμων. Είκοσι ασθενείς (ποσοστό 6,6%) είχαν θετικά ΑΜΑ. Η βιοψία ήπατος σε 18 από αυτούς έδειξε την ύπαρξη χρόνιας χολαγγειακής βλάβης, παρόμοιας με αυτή που παρατηρείται στο στάδιο Ι της ΠΧΚ. Παρόλα αυτά, 9 χρόνια αργότερα κανένας από τους ασθενείς αυτούς δεν ανέπτυξε κίρρωση του ήπατος[44].

Η συνύπαρξη συνδρόμου Sjögren και ΠΧΚ συνιστά ένα αληθές σύνδρομο επικάλυψης[45,46]. Πιστεύεται ότι ένα ποσοστό 6% των ασθενών με σύνδρομο Sjögren εμφανίζουν ευρήματα ΠΧΚ. Αντιστοίχως, το 95% των ασθενών με ΠΧΚ παρουσιάζουν ευρήματα εστιακής σιαλαδενίτιδας, ενώ αντι-La αυτοαντισώματα ανιχνεύθηκαν στο 38% των ασθενών με ΠΧΚ[47]. Ένα ποσοστό, επίσης, 10% των ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και ένα ποσοστό, αντιστοίχως, 42% των ασθενών με σύνδρομο Sjögren και ΡΑ εμφανίζουν θετικά ΑΜΑ[37]. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν την ανάγκη διερεύνησης υπάρξεως τυχόν θετικών ΑΜΑ σε όλους τους ασθενείς με συμπτώματα συνδρόμου Sjögren.

Ο ρόλος των ιών στην ανάπτυξη του συνδρόμου Sjögren έχει διερευνηθεί εντατικά τα τελευταία χρόνια. Πρόσφατα, έχουν προκύψει ισχυρές ενδείξεις για τον πιθανό παθογενετικό ρόλο στελεχών του ιού Coxsackie[48,49,50]. Όμως, το σύνδρομο Sjögren έχει επίσης συσχετισθεί, ήδη από το 1992, με τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV). Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με HCV λοίμωξη παρουσιάζουν ιστολογικές αλλοιώσεις συνδρόμου Sjögren στους σιελογόνους αδένες. Επίσης, το 14% των ασθενών με σύνδρομο Sjögren εμφανίζουν θετικά αντι-HCV αντισώματα[51,52].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, το ήπαρ θα μπορούσε να θεωρηθεί ένα από τα λιγότερο προσβαλλόμενα όργανα στα διάφορα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα. Παρόλα αυτά, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένος με την, έστω και μικρή, πιθανότητα προσβολής του ήπατος στα νοσήματα αυτά. Το ενδεχόμενο, επίσης, συνύπαρξης των αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων με ανάλογα νοσήματα του ήπατος, όπως π.χ. η ΠΧΚ, θα πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπόψη, έτσι ώστε η ταυτόχρονη, έγκαιρη θεραπευτική

αντιμετώπισή τους να αποβαίνει προς όφελος του ασθενούς.

ABSTRACT

Liver involvement in autoimmune rheumatic diseases

A. D. Garyfallos

4th Dept of Internal Medicine, Aristotle University Of Thessaloniki, Hippokration Gen. Hospital

Liver involvement in different autoimmune rheumatic diseases is not very common. In some cases abnormal liver function is the result of the treatment of the rheumatic disease with potentially hepatotoxic drugs. Lupus Hepatitis is the most frequent hepatic disorder of Systemic Lupus Erythematosus. This condition should be distinguished from the Autoimmune Hepatitis. Thrombosis, extra- or intra-hepatic, is the main hepatic manifestation of the Antiphospholipid Syndrome (APS); some of the patients with APS develop a specific histopathological condition, known as Nodular Regenerative Hyperplasia of the Liver (NRHL). Felty syndrome has also been related to NRHL. Most of the patients with Rheumatoid Arthritis reveal non-specific histologic findings in liver biopsy. It is well known the relationship between Scleroderma and Primary Biliary Cirrhosis; this condition has also been related to the Sjögren syndrome. Several viruses, like Coxsackie and HCV, have long been suspected as a potential cause of this syndrome.

Hellenic Rheumatology 2006;17(4):316-323

Key words: *lupus hepatitis, autoimmune hepatitis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, rheumatoid arthritis, Felty syndrome, nodular regenerative hyperplasia of the liver, scleroderma, primary biliary cirrhosis, Sjögren syndrome.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wallace DJ, Hallegua DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations. In: Dubois' Lupus Erythematosous. 6th edition, Wallace DJ, Hahn BH eds. Lippincott, Philadelphia 2002; 842-861.
2. King KK, Kornreich HK, Bernstein BH et al. The clinical spectrum of systemic lupus erythematosus in childhood. Arthritis Rheum 1977; 20 (suppl):287-294.
3. Ropes MW. Systemic lupus erythematosus. Cambridge, MA: Harvard University Press 1976; 40:56.
4. Rothfield N. Systemic lupus erythematosus. Clinical and laboratory aspects. In mcCarty D, ed. Arthritis and allied conditions. 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1979; 691-715.
5. Gibson T, Myers AR. Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1981; 8:752-759.
6. Ranyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus: report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. Am L Med 1980; 69:187-194.
7. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients. Clin Exp Rheumatol 1992; 10:527-539.
8. Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K et al. The liver in systemic lupus erythematosus; pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese Autopsy Registry Data. Hum Pathol 1992; 23:1151-1158.
9. Benner EJ, Gourley RT, Cooper RA et al. Chronic active hepatitis with lupus nephritis. Ann Intern Med 1968; 68:405-413.
10. Silva H, Hall EW, Hill KR et al. Renal involvement in active juvenile cirrhosis. J Clin Pathol 1965; 18:157-163.
11. Taft LI, Mackay IR, Larkin L. Hepatitis complicated by manifestations of lupus erythematosus. J Path Bac 1958; 75:399-404.
12. Dubois EL. Effect of LE cell test on clinical picture of systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1953; 38:1265-1294.
13. McCollum CN, Sloan ME, Davidson AM et al. Ruptured hepatic aneurysm in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1979; 38:396-398.
14. Trambert J, Reinitz E, Buchbinder S. Ruptured hepatic artery aneurysms in a patient with systemic

lupus erythematosus (case report). Cardiovasc Intervent Radiol 1989; 12:32-34.
15. Mackworth-Young CG, Melia WM, Harris EN, Gharavi AE, Sivathondan Y, Derue G et al. The Budd-Chiari syndrome. Possible pathogenic role of antiphospholipid antibodies. J Hepatol 1986; 3:83–6.
16. Averbuch M, Levo Y. Budd-Chiari syndrome as the major thrombotic complication of SLE with lupus anticoagulant. Ann Rheum Dis 1986; 45:435–7.
17. Van Steenbergen W, Beyls J, Vermylen J, Fevery J. ''Lupus'' anticoagulant and thrombosis of the hepatic veins (Budd-Chiari syndrome). Report of three patients and review of the literature. J Hepatol 1986; 3:87–94.
18. Roudot-Thoraval F, Gouault-Heilmann, Zafrani ESS, Barge J, Dhumeaux D. Budd-Chiari syndrome in a patient with the lupus anticoagulant. Gastroenterology 1985; 88:605.
19. Bernstein ML, Salusinsky-Sternbach M, Bellefleur M, Esseltine DW. Thrombotic and hemorrhagic complications in children with lupus anticoagulant. Am J Dis Child 1984; 138:1132–5.
20. Pomeroy C, Knodell RG, Swaim WR, Arneson P, Mahowald ML. Budd-Chiari syndrome in a patient with the lupus anticoagulant. Gastroenterology 1984; 86:158–61.
21. Cervera R, Asherson RA, Lie TJ. Clinicopathological correlations of the antiphospholipid syndrome. Semin Arthritis Rheum 1995; 24:262–72.
22. Elias M, Eldor A. Thromboembolism in patients with the ''lupus-type'' circulating anticoagulant. Arch Intern Med 1984; 144:510–15.
23. Perez-Ruiz F, Zea-Mendoza AC. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and antiphospholipid antibodies. J Clin Gastroenterol 1998; 27:90–1.
24. Fernandes L, Sullivan S McFarlane JG et al. Studies on the frequency and pathogenesis of the liver involvement in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1979; 38:501-506.
25. Beck PR. Butanol extraction of serum and urinary gamma-glutamyl tansferase and its application in clinical diagnosis. Ann Clin Biochem 1978; 15:151–6.
26. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune diseases. Ann Rheum Dis 2004; 63:123-129.
27. Rau R, Pfenninger K, Boni A. Liver function tests and liver biopsies in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1975; 34:198–9. 1963; 269:8–12.
28. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. Ann Rheum Dis. 2006; 65:983-9.
29. Blendis LM, Ansell ID, Jones KL. Liver in Felty's syndrome. BMJ 1970; i:131–5.
30. Sienknecht LW, Urowitz MB, Pruzansk W. Felty's syndrome: clinical and serological analysis of 34 cases. Ann Rheum Dis 1977; 36:500–7. 1954; 32:161.
31. Rougier P, Degott C, Raeff B et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: report of 6 cases and review of the literature. Gastroenterology 1978; 75:169–72.
32. Arvanitaki M, Adler M. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. A review of 14 cases. Hepatogastrenterology 2001; 48:1425-1429.
33. Wanless IR, Godwin TA, Allen F et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in hematological disorders: a possible response to obliterative portal venopathy. Medicine 1980; 59:367–79.
34. Wanless IR, Solt LC, Dortan P et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with macroglobulinemia: a clue to pathogenesis. Am J Med 1981; 70:1203–9.
35. Chen J. Liver, gall and pancreas. In: Liu TH, Liu TH, Li WH eds. Diagnostic pathology. Beijing: People Health Press, 1995; 242.
36. Murray-Lyon IM, Thompson RPH, Ansell ID, Williams R. Scleroderma and primary biliary cirrhosis. BMJ 1970; iii:258–9.
37. Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue diseases and the liver. J Clin Gastrenterol 2002; 35:345-349.
38. Clarke AK, Galbraith RM, Hamilton EB et al. Rheumatic disorders in primary biliary cirrhosis. Ann Rheum Dis 1978; 37:42–7.
39. Powell FC, Schroeter AL, Dickson ER. Primary biliary cirrhosis and the CREST syndrome: a report of 22 cases. Q J Med 1987; 62:75–82.
40. Shoji I, Takagi T, Kasukawa R. Anticentromere antibody and CREST syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. Intern Med 1992; 31:1348–55.
41. Lurie B, Novis B, Bank S, Silber W, Botha JBC, Marks IN. CREST syndrome and nodular transforma-

tion of the liver - a case report. Gastroenterology 1973; 64:457–61.
42. Bartholomew LG, Cain JC, Woolner LB. Sclerosing cholangitis: its possible association with Riedels struma and fibrous retroperitonitis. N Engl J Med 1963; 269:8–12.
43. Whaley K, Goudie RB, Williamson J, Nuki G, Dick WC, Buchanan WW. Liver disease in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. Lancet 1970; i:861–3.
44. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. Br J Rheumatol 1994; 33:745–8.
45. Golding PL, Bown A, Mason AMS, Taylor E. Sicca complex in liver disease. BMJ 1970; iv:340–2.
46. Alarcon-Segovia D, Diaz JE, Fishben E. Features of Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis. Ann Intern Med 1973; 79:31–6.
47. Hansen BU, Lindgren S, Eriksson S, Henricsson V, Larsson A, Manthorpe R et al. Clinical and immunological features of Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis with emphasis on focal sialadenitis. Acta Med Scand 1988; 224:611–19.
48. Stathopoulou EA, Routsias JG, Stea EA, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Cross- reaction between antibodies to the major epitope of Ro60 kD autoantigen and a homologous peptide of Coxsackie virus 2B protein. Clin Exp Immunol 2005 Jul; 141(1):148-5448.
49. Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for coxsackie virus infection in primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 2004 Sep; 50(9):2897-902.
50. Liakos DA, Triantafyllopoulou A, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Autoimmune diseases: role of coxsackie viruses in their pathogenesis. Autoimmun Rev 2004 Jun; 3 Suppl 1:S71-3.
51. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D et al. Lymhocytic sialdenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet 1992; 339:321–3.
52. Garcia-Carrasco, Ramos M, Cervera R, Font J, Vidal J, Munoz FJ et al. Hepatitis C virus infection in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. Ann Rheum Dis 1997; 56:173–5.