

OVERLAP SINDROM: PRIMARNA BILIJARNA CIROZA, AUTOIMUNSKI HEPATITIS I SEKUNDARNI SJÖGREN OV SINDROM - PRIKAZ JEDNOG BOLESNIKA

Živa Živić¹, Nataša Zdravković¹, Radojica Stolić², Jelena Zdravković¹, Goran Davidović¹, Vesna Grbović³

¹Interna klinika, Klinički centar "Kragujevac"

²Medicinski fakultet Priština/Kosovska Mitrovica

³Centar za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički centar "Kragujevac"

OVERLAP SYNDROME: PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS, AUTOIMMUNE HEPATITIS AND SECONDARY SJÖGREN SYNDROME - A CASE REPORT

Ziva Zivic¹, Natasa Zdravkovic¹, Radojica Stolic², Jelena Zdravkovic¹, Goran Davidovic¹, Vesna Grbovic³

¹Internal Clinic, Clinical Center Kragujevac

²Faculty of Medicine, Pristina/K.Mitrovica

³Center for Physical Therapy and Rehabilitation, Clinical Center Kragujevac

SAŽETAK

Grupa autoimunskih overlap (preklapajućih) sindroma, obuhvata sindrome kod kojih se nalaze obeležja najmanje dve bolesti kao što su: primarna bilijarna ciroza i autoimunski hepatitis, primarna bilijarna ciroza i primarni sklerozirajući holangitis, primarna bilijarna ciroza i sarkoidoza, autoimunski hronični hepatitis i primarni sklerozirajući holangitis. Da bi se oboljenje jetre svrstalo u ovu grupu, potrebno je da se zadovolje serološki i morfološki kriterijumi za dijagnostiku preklapajućih bolesti.

U radu je prikazan klinički tok bolesti kod bolesnice sa primarnom bilijarnom cirozom, uz preklapanje sa autoimunskim hepatitisom i sekundarnim Sjögrenovim sindromom, uz oskudnu kliničku simptomatologiju. Karakteristike ove bolesti su znaci insuficijencije jetre sa holestatskim sindromom, poremećajem u krvnoj slici, suvoćom očiju i usta. Bolest je potvrđena serološkim testovima: pozitivnim vrednostima antimitohondrijalnih antitela u klinički značajnom titru, hipergamaglobulinemijom i patohistološkim pregledom uzorka tkiva jetre dobijenog biopsijom, gde su promene išle u prilog preklapanja između primarne bilijarne ciroze i autoimunskog hepatitisa, uz pozitivan test na suvo oko.

Ključne reči: Overlap, Primarna bilijarna ciroza, Autoimunski hepatitis, Sjögrenov sindrom.

UVOD

Primarna bilijarna ciroza je hronična progresivna holestatska ireverzibilna bolest jetre koju karakterise destrukcija intrahepatičnih (interlobarnih i septalnih) žučnih puteva. Bolest je prvi put opisana 1851. godine (Addison i Gull), a Hanot je 1875. godine prepoznao intrahepatičnuolestazu kao osnovno obeležje bolesti (1). Maac Mahon i Tann Hauzer prvi su 1949. godine prepoznali sindromski karakter bolesti i nazvali je ksantomatoznom bilijarnom cirozom (2), a Dauphinee i Sinclair su iste godine uveli termin primarna bilijarna ciroza (3). S obzirom na činjenicu da je ciroza samo završni stadijum bolesti, predloženo je da naziv bolesti

ABSTRACT

The group of autoimmune overlap syndromes comprises syndromes which have characteristics of two diseases such as: primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis and sarcoidosis, autoimmune chronic hepatitis and primary sclerosing cholangitis. In order to classify a liver disease into this group, it is necessary to meet serological and morphological criteria for diagnostics of the overlap diseases.

The paper shows the clinical course of the disease in a female patient with primary biliary cirrhosis overlapping with autoimmune hepatitis and secondary sjögren syndrome with poor clinical symptomatology. The characteristics of this disease are signs of liver insufficiency with cholestatic syndrome, blood work disturbance and with dryness of the eyes and mouth. The disease has been confirmed by the serological tests: by positive values of antimitochondrial antibodies in clinically significant titer, hypergamaglobulinemia and pathohistologic examination of the liver biopsate, where the changes have gone in favor of overlap between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis, with the positive test to the dry eye.

Keywords: Overlap, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, sjögren syndrome.

bude hronična intrahepatična opstruktivna žutica (Sherlock) ili hronični nesupurativni destruktivni holangitis, ali u praksi se zadržao raniji naziv primarna bilijarna ciroza (2). Javlja sa podjednako u svim delovima sveta, među svim rasama i uzrokuje 2% smrti od ciroze. Bolest je retka, njena procenjena incidenca kreće se od 0,4 do 1,5 na 100.000 stanovnika, a prevalenca od 1,9 do 15 na 100.000 stanovnika (4). Više od 90% bolesnika su žene, prosečne starosti oko 50 godina. Patogeneza bolesti nije u potpunosti razjašnjena, ali brojne karakteristike upućuju na to da je reč o autoimunskoj bolesti, u čijoj je osnovi poremećaj humoralnog (identifikacija antigena koji prepoznaju antimitohondrijalna antitela) i celularnog

(infiltracija bilijarnog epitela limfocitima, pretežno CD4-pozitivnih, a nekada i CD8-pozitivnih) imuniteta (5). Komplikacije, poput portne hipertenzije sa varikoznim krvavljenjem, ascitesom i encefalopatijom, su nespecifične i nastaju kao posledica uznapredovale ciroze jetre, bez obzira na etiologiju. Komplikacije bolesti vezane za holestazu daleko su specifičnije:

1. Bolesti kostiju: osteoporoza (hiperbilirubinemija utiče na aktivnost osteoblasta, tako da ubrzani gubitak koštanog tkiva nastaje zbog smanjenog formiranja, a ne povećane razgradnje kostiju), pri čemu su primarno zahvaćene aksijalne kosti i lumbalni pršljenovi, ili osteomalacija (koja je uzrokovana malapsorpcijom masti, a time i vitamina D).
2. Pruritus (smatra se da je posledica akumulacije žučnih kiselina u koži, ali sve više prevladava mišljenje da je prouzrokovan endogenim opioidima).
3. Deficit vitamina rastvorljivih u mastima (A, D, E i K, čiji nedostatak prouzrokuje noćno slepilo, osteopeniju, neuropatiju i hipoprotrombinemiju).
4. Hiperlipidemija, prevashodno hiperholesterolemija, usled čega se obrazuju ksantomi (koji predstavljaju depozite holesterola) koji mogu biti planarni (kao ksantelazme oko očiju, na šakama, stopalima, ispod dojki, na vratu) ili tuberozni (na ekstenzornim površinama lakata, kolena i ahilovih tetiva).
5. Steatoreja, kao posledica smanjenog izlučivanja žučnih kiselina i njihove nedovoljne micelarne koncentracije u crevima, a nekada i kao posledica egzokrine insuficijencije pankreasa u sklopu poliglandularnog oštećenja u primarnoj bilijarnoj cirozi (6).

Autoimunski hepatitis je hronična autoimunska zapaljenska bolest jetre u kojoj hepatociti predstavljaju ciljne ćelije autoimunske reakcije (1). Inicijalno je, zbog sličnosti sa kliničkom slikom sistemskog eritemskog lupusa nazvan lupoidnim hepatitisom. Retka je bolest, sa prevalencom između 5 i 20 bolesnika na 100.000 stanovnika (1). Klinički se ispoljava hroničnim zapaljenjem jetre, koje traje najmanje 6 meseci, i povećanjem koncentracije aminotransferaza (više od 1,5 puta u odnosu na referentnu vrednost). Javlja se u tri oblika:

Tip 1: pozitivna antinuklearna antitela i pozitivna antitela na glatke mišićne ćelije, uz hipergamaglobulinemiju (IgG). Ovaj tip bolesti često je udružen sa ekstrahepatičnim autoimunskim sindromima,

Tip 2: hipergamaglobulinemija, uz smanjenje

koncentracije imunoglobulina A, sa pozitivnim antitelima na mikrozome jetre i bubrega, i pojavu antitela na parijetalne ćelije, Langerhansova ostrvca i tireoidne antigene,

Tip 3: pozitivna antitela na solubilne antigene hepatocita, ređe antitela na antigene jetre i pankreasa, a mogu biti prisutni i drugi serološki markeri autoimunosti (na primer, pozitivna antimitohondrijalna antitela).

Sjögrenov sindrom je hronično autoimunsko oboljenje koje se ispoljava smanjenom funkcijom egzokrinih žlezda (zahvaćene su suzne i pljuvačne žlezde) sa posledičnom suvoćom oka i usta - suvi ili "sicca" sindrom. Sa kliničkog aspekta, može biti primarni i sekundarni oblik bolesti. Primarni Sjögrenov sindrom je autohtona bolest vezivnog tkiva, a sekundarni se javlja kod bolesnika sa drugim sistemskim bolestima. Imunološki se karakteriše hipergamaglobulinemijom (imunoglobulini A, G i M) u pljuvački bolesnika, uz istovremeno povećanje koncentracije imunoglobulina G u serumu (7, 8).

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnica stara 66 godina, domaćica, prvi put hospitalizovana u Internoj klinici, na Odeljenju gastroenterohepatologije, zbog bolova u stomaku, mučnine, gađenja, povraćanja, neprijatnog osećaja suvoće i peckanja u očima, kao i suvoće usta. U laboratorijskim analizama dominirala je ubrzana sedimentacija, 94 u prvom satu (referentne vrednosti <11/20), broj leukocita kretao se od 2,9 do 3,9 x 10⁹/L (referentne vrednosti 4-9 x 10⁹/L), koncentracija hemoglobina bila je u rasponu od 102 do 10⁹ g/L (referentne vrednosti 110-170 g/L), ukupni bilirubin bio je povišen do 36,6 mmol/L (referentne vrednosti 2-21,0 mmol/L), a direktni do 14,0 mmol/L (referentne vrednosti 0,1-3,4 mmol/L), glutamat-oksalacetat transaminaze do 91 U/L (referentne vrednosti <40 U/L), glutamat-piruvat transaminaze do 89 U/L (referentne vrednosti <40 U/L), alkalne fosfataze do 332 U/L (referentne vrednosti <104 U/L) i gama-glutamil transferaze do 546 U/L (referentne vrednosti <35 U/L). Ostale inicijalne laboratorijske analize bile su u granicama referentnih vrednosti, a antitela na hepatotropne viruse nisu detektovana. Koncentracije urađenih tumorskih markera (karbohidratni antigen 19-9, alfa-feto protein, karcioembrionski antigen, karbohidratni antigen 125), kao i imunoloških analiza (antinuklearna antitela, antimitohondrijalna antitela, antitela na glatku muskulaturu, imunoglobulini G, imunoglobulini A, imunoglobulini M, komplemeni C3 i C4) bili su u opsegu referentnih vrednosti. U skladu sa indikacijom hematologa, koji je konsultovan zbog

poremećaja u krvnoj slici, ispitana je i M komponenta (nalaz normalan). U toku dalje hospitalizacije, kod bolesnice je bio urađen čitav niz kliničko-dijagnostičkih pregleda. Ehosonografija abdomena potvrdila je hepatosplenomegaliju. Ezofagogastroduodenoskopija je ukazala na hronični gastroduodenitis i duodenogastrični refluks, želudačnu kilu i ulkusnu nišu na bulbusu duodenuma. Nalaz na radiografiji srca i pluća bio je uredan. Drugi planirani pregledi nisu urađeni, jer je bolesnica, zbog porodičnih problema, napustila bolničko lečenje na lični zahtev. Nakon pristizanja laboratorijskih analiza iz prethodne hospitalizacije, bolesnica se obratila nadležnom lekaru u Domu zdravlja koji je, zbog ubrzane sedimentacije eritrocita, povišenih vrednosti imunoglobulina G i imunoglobulina M i pozitivnih antimitohondrijalnih antitela, uputio reumatologu, te je bolesnica hospitalizovana na Odeljenju za reumatologiju Interne klinike. Na prijemu, bolesnica je bila svesna, orijentisana, afebrilna, eupnoična, normotenzivna, blede prebojene kože i vidljivih sluznica, srednje osteomuskularne građe i uhranjenosti, bez znakova hemoragijskog sindroma, sa znacima periferne limfadenopatije o nekoliko limfnih nodusa u predelu ingvinuma i aksila, obostrano, veličine zrna graška, pokretnih, palpatorno bolno neosetljivih. Ostali nalazi po organima i organskim sistemima bili su u fiziološkim granicama, osim abdomena koji je bio u ravni grudnog koša, mek, neosetljiv na površnu i duboku palpaciju, ali se jetra palpivala 3 poprečna prsta ispod desnog rebarnog luka, a slezina 2 poprečna prsta ispod levog rebarnog luka. Elektrokardiogram je pokazivao sinusni ritam, sa frekvencijom od 80/min. U ponovljenim laboratorijskim analizama potvrđena je ubrzana sedimentacija eritrocita, izražen anemijski sindrom i leukopenija uz graničnu vrednost trombocita, kao i hiperbilirubinemija, povišene vrednosti jetrinih enzima i alkalne fosfataze, hiperlipidemija, dok su vrednosti albumina bile na donjoj graničnoj vrednosti. Ostale laboratorijske analize (fibrinogen, ukupni proteini, ureja, kreatinin, glikemija, mokraćna kiselina, laktat dehidrogenaza, elektroliti, faktori hemostaze, opšti pregled urina) bile su u granicama referentnih vrednosti. U razmazu periferne krvi nađeni su aglutinisani eritrociti, zreli elementi granulocitne loze i trombociti. Serološke analize: anti HbsAg, anti HCV, anti HIV su bile negativne. U imunološkim nalazima izdvajale su se povišene koncentracije imunoglobulina G (22,12 g/l) i imunoglobulina M (3,93g/l), dok su vrednosti imunoglobulina A, C3 i C4 komponente komplemента bile u granicama referentnih vrednosti. Antimitohondrijalna antitela bila su povišena, u titru 1:128. Antinuklearna antitela i antitela na glatke mišićne ćelije nisu detektovana. Svi urađeni tumorski

markeri bili su u granicama referentnih vrednosti. U brisu jezika izolovan je *Staphylococcus aureus*, dok su mikrobiološka zasejavanja iz grla, nosa, urina i hemokultura bila sterilna. Ponovljena radiografija srca i pluća bila je u granicama referentnih vrednosti. Ultrazvučni nalaz abdomena pokazao je uvećanu jetru, kraniokaudalnog promera 175 mm, heterogenog parenhima, bez fokalnih promena i bez dilatacije intrahepatičnih i ekstrahepatičnih žučnih puteva. Nalaz u žučnoj kesi i pankreasu bio je uredan. Slezina je bila uvećana, kraniokaudalnog promera 160 mm. Nije detektovana slobodna tečnost u abdomenu. Kompjuterizovanom tomografijom abdomena dijagnostikovana je hepatosplenomegalija, bez drugih patoloških promena. Ehosonografija vrata bila je uredna, a u axilama i ingvinumu dijagnostikovani su limfni nodusi do 10 mm, benignih ehosonografskih karakteristika. U cilju rasvetljavanja etiopatogeneze, stadijuma i aktivnosti, uz markiranje ultrazvukom i prethodnim impliciranjem lokalnog anestetika (2% lidocaina) urađena je perkutana punkciona biopsija desnog režnja jetre Meghinijevom metodom. Materijal dobijen biopsijom histološki je obrađen i obojen sledećim tehnikama: hematoksilin-eozinom, Masson trihromno, Šifovim reagensom, retikulinom, aldehid fuksinom, gvožđem po Perlsu. Na patohistološkim preparatima pokazana je umerena proširenost portalnih prostora, koji su uklopljeni u umereno široke vezivne septe, sa lakom do umerenom limfocitnom, a ređe neutrofilnom infiltracijom, i dosta plazmocita na granici prema parenhimu, kao i graničnim zapaljenjem hepatičnog tkiva jakog intenziteta. U većini portalnih prostora nedostajali su bilijarni duktusi, dok su u pojedinim bili umnoženi. U parenhimu je postojala laka celularna i kanalikularna holestaza oko vezivnih septuma, sa akumulacijom proteina i bakra. Područja fokalne nekroze bila su retka, a u sinusoidima su nađene umnožene Kupfferove ćelije. S obzirom na to da je kseroftalmija bila prisutna svakodnevno, godinu dana unazad (pacijentkinja je imala osećaj prisustva peska u očima), a u istom periodu bio je prisutan i osećaj suvoće usta, sa povremenim otocima pljuvačnih žlezda, kod bolesnice je urađen Schirmerov test, koji je bio pozitivan.

DISKUSIJA

U kliničkoj slici bolesnice dominirao je holestazni sindrom, povišena sedimentacija eritrocita i poremećaj krvne slike, a dijagnostikovana je hepatosplenomegalija i ulkusna bolest, pa je razmatrano postojanje holestaznog sindroma i primarne hematološke bolesti. S tim ciljem, najpre su sprovedena ispitivanja koja su isključila primarnu hematološku bolest, a zatim je

dijagnostika bila usmerena na utvrđivanje uzroka ciroze jetre. Patohistološki, na osnovu pregleda materijala koji je dobijen biopsijom, nije se moglo utvrditi da li se radi o primarnoj bilijarnoj cirozi ili autoimunskom hepatitisu, pa je etiološka dijagnoza primarne bilijarne ciroze potvrđena indirektno, serološkim pregledom tri uzorka seruma, u kojima je pokazano prisustvo antimitohondrijalnih antitela u klinički značajnom titru.

S obzirom na to da je ciroza završni stadijum hronične bolesti jetre, pri dijagnostici je potrebno utvrditi stepen aktivnosti i stadijum bolesti. Prominentna karakteristika autoimuskog hepatitisa je postojanje cirkulišućih serumskih antitela (antinuklearna antitela, antitela na glatku muskulaturu, antitela na mikrozome jetre i bubrega, antitela protiv solubilnih jetrinih antigena, antitela protiv sijeloglikoproteinskog receptora, antitela protiv jetrinog citoplazmatskog antigena tip 1 ili antitela protiv antigena jetre i pankreasa) (9). Na preparatu tkiva koji je dobijen biopsijom prisustvo autoimuskog hepatitisa potvrđeno je na osnovu infiltrata limfocita i plazmocita, sa prodorom zapaljenjskog procesa kroz membranu limitans portalnog prostora (interface hepatitis). Dijagnozu autoimuskog hepatitisa smo objektivizirali isključenjem drugih uzroka hroničnog hepatitisa (negativni virusološki markeri, isključena upotreba hepatotoksičnih lekova i parenteralne ekspanzije krvnim produktima, nekonzumiranje alkohola) uz korišćenje sistema bodovanja "International autoimmune Hepatitis Group-scoring system" koji je kod nas iznosio 14 bodova (9,10) koji predstavlja i prediktivni faktor za prognozu ishoda bolesti (11). Prema literaturnim podacima, preklapajući sindrom opisan je kod 19% bolesnika sa primarnom bilijarnom cirozom i 5% bolesnika sa autoimunskim hepatitisom (12). Po drugim autorima, overlap sindrom je opisan u 2,1% bolesnika sa primarnom bilijarnom cirozom (13). Česta je udruženost primarne bilijarne ciroze sa drugim autoimunskim bolestima (80% slučajeva sa sicca sindromom, 20% slučajeva sa reumatoidnim artritismom, Raynaudovim sindromom i bolestima štitaste žlezde, pre svega Hashimoto tireoiditisom, a u manje od 5% slučajeva sa Addisonovom bolešću, miasteniom gravis, vitiligom i Sjögrenovom bolešću). U našem prikazu je pored primarne bilijarne ciroze i autoimuskog hepatitisa, kod bolesnice dijagnostikovano i sekundarno Sjögrenov sindrom.

ZAKLJUČAK

U radu je prikazan slučaj autoimuskog preklapajućeg sindroma: primarne bilijarne ciroze, autoimuskog hepatitisa i sekundarnog Sjögrenovog

sindroma. Bolest se otkrivena pre ispoljavanja simptoma uznapredovale bolesti jetre. Postavljanju konačne dijagnoze doprinele su brojne dijagnostičke procedure (serološke, patohistološke i druge) kojima je potvrđena ova, uz isključivanje drugih bolesti slične simptomatologije.

LITERATURA

1. Vucelić B, i sar. Gastroenterologija i hepatologija, autoimuni hepatitis, primarna bilijarna ciroza 2002;1222, 1230:1479.
2. MacMahon HE, Tannhauser SJ. Xanthomatous biliary cirrhosis (a clinical syndrome). *Ann Intern Med* 1949; 30: 121.
3. Dauphinee JA, Sinclair JC. Primary biliary cirrhosis. *Can Med Assoc J* 1949; 61: 1.
4. Kaplan M. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1570.
5. Manns-M, Kruger-M. Immunogenetics of chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1994;106:1676.
6. Metcalf-JV, Mitchison-H, Palmer-J et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1399.
7. Cziriak L, Suto G, Kiss C. G et al. Population based estimation of the prevalence of primary Sjogrens syndrome (PSS). *Ann Rheum Dis* 2006;65 (Suppl II): 480.
8. Stefanović D. Novine u patogenezi i terapiji Sjögrenovog sindroma. *Acta rheumatologica Belgradensia* 2006;11 (Suppl 1): 136.
9. Czaja AJ, Carpenter HA. Validation of a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996;4:305.
10. Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *The American Journal of Gastroenterology*; 2002; 7: 1191-1197.
11. Gheorghe L, Lacob S, Gheorghe C, et al. Frequency and predictive factors for overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary cholestatic liver disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004;585-592.
12. Suhas DW, Sudhir PJ, Farrokh W. Primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Indian Journal of Gastroenterology*; 2004; 70-71.
13. Luigi M, Fabio C, et al. The hepatitis/cholestatic "overlap" syndrome. An Italian experience - autoimmunity 2002; 565-568.