



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ & ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Εαρινές ημέρες Ρευματολογίας

13-15 Μαΐου 2022

Xenia Poros Image Hotel
ΠΟΡΟΣ



ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
Σταδίου 50Α, 55534 Παιταίο.
Τ 2310 247743, 2310 24773
F 2310 247746
E info@globalevents.gr

ΑΘΗΝΑ
Βοήθισσα 2 & Λεωφ. Α. Σαγγρά 168,
17671 Καλλιθέα.
Τ 210 3250260
E athens@globalevents.gr

www.globalevents.gr

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ηπατική βλάβη σε ασθενή
με σύνδρομο CREST

Κωνσταντίνος Μελισσαρόπουλος
Ρευματολόγος, Επιμελητής Β΄
Ρευματολογικό Τμήμα
ΓΝ Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»
Δ/ντής Παναγιώτης Γεωργίου

- Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων για την παρούσα ομιλία

Παρούσα Νόσος

- Γυναίκα 69 ετών με διάγνωση συστηματικής σκληροδερμίας από ετών
- Διαλείπουσα αύξηση ηπατικών ενζύμων το τελευταίο εξάμηνο, που είχε θεωρηθεί φαρμακευτικής αιτιολογίας
- Εισαγωγή στην παθολογική κλινική (5/2021) για διερεύνηση:
 1. Κόπωσης με συνοδό ξηρό βήχα/δύσπνοιας από τριμήνου
 2. Αναιμίας
 3. Διαταραχής ηπατικής βιοχημείας
 4. Ασκιτικής συλλογής με οιδήματα κάτω άκρων

Ατομικό Αναμνηστικό

- Πρώτη διάγνωση 1982 (Αυστραλία): Σκληροδακτυλία, Φαινόμενο Raynaud, Τελαγγειεκτασίες, Διάταση Οισοφάγου με ANA(+) 1/2560 κεντρομεριδιακός φθορισμός (CREST)
- Υπό *nifedipine* 20mg/d για χρόνια
- 2006: Προσθήκη *bosentan* 125mg 1x2 (Υπερηχογραφική εικόνα μέτριας πνευμονικής υπέρτασης, μεμονωμένη μείωση διάχυσης CO, έντονες αγγειοκινητικές εκδηλώσεις, ιστορικό δακτυλικού έλκους)
- Σταθερή κλινική εικόνα, περιορισμένη δερματική προσβολή. Χωρίς πνευμονική ίνωση, χωρίς σοβαρή πνευμονική υπέρταση. Σταθερός ανοσολογικός έλεγχος με ANA(+) και anti-DNA/anti-ENA/aPL abs(-)
- 2020: *bosentan, nifedipine, indapamide, nebivolol, rabeprazole, calcium-vitD, levothyroxine*

Παρούσα νόσος-Νοσηλεία

Εισόδου		Λοιπός έλεγχος
Hct(Hb)= 28,1% (9.5)	TKE/CRP= 48/1.5 mg/dl	aFP=2.7/CEA=1.3/CA 15-3= 32.1 CA 125= 229 /CA 19-9= 64.1
WBC=6910	HBsAg (-) anti-HBc (+) antiHBs (+) Anti-HCV (-)	RT PCR HBV (-)
PLT=203000	IgG/IgA/IgM= 4420 /283/215mg/dl C3= 44 C4= 2.8	ANA 1/1280 (+) OM και KENTP Anti DS-DNA (+) Anti Cenp-B (+)
Ur/Creat=22/0.7	Φερριτίνη/B12/Φυλλικό=34/660/7.6	AMA (-) ASMA (-) ANCA (-)
SGOT/SGPT= 315/200 IU/l		Λεύκωμα ούρων 24h=130mg/24h
γGT/ALP= 230/228 IU/l		Ηλεκτροφόρηση/ανοσοκαθήλωση χωρίς παθολογία
Tbil/Dbil= 1.6/0.9 mg/dl INR= 1.32		
Tprot/Alb= 8.3/2.8 gr/dl		

ΔΔ ασκτικής συλλογής: Ηπατική νόσος-Πυλαία Υπέρταση, Κακοήθεια, Καρδιακή ανεπάρκεια, Νεφρωσικό σύνδρομο

ΔΔ στην ασθενής μας

- Ηπατική βλάβη

1. Τοξικότητα από φάρμακα (*bosentan*)
2. Ιογενής ηπατίτιδα (anti-HBc +)
3. Πρωτοπαθής χολική κίρρωση-σκληρυντική χολαγγειίτιδα
4. Αυτοάνοση ηπατίτιδα (αύξηση IgG)
5. Κακοήθεια με ηπατικές ή περιτοναϊκές μεταστάσεις
6. Αλκοόλ

- Καρδιακή ανεπάρκεια (Πνευμονική υπέρταση)

- Νεφρική απώλεια λευκώματος-Overlap με άλλη ρευματική νόσο (↓ C3/C4, anti-DS DNA +)

Διερεύνηση

- **CT θώρακος-κοιλίας**

Μικρές πλευριτικές συλλογές

Διαταραχές αερισμού πνευμονικού παρεγχύματος-πρότυπο μωσαϊκού

Σημαντική ασκτική συλλογή

Πάχυνση τοιχώματος χολ.κύστεως

Μικρές υπόπυκνες εστίες ήπατος

- **MRCP**

Χωρίς διάταση ενδοηπατικών χοληφόρων. Παγκρεατικός και χοληδόχος πόρος φυσιολογικοί

Ομότιμα παχυσμένο τοίχωμα χολ.κύστης ως επί χολοκυστίτιδας (;)

- **Παρακέντηση ασκίτη**

Κυτταρολογική αρνητική

SAAG=1.3 υπέρ πυλαίας υπερτάσεως

- **Γαστροσκόπηση**

Κιρσός οισοφάγου 1^{ου} βαθμού

Εικόνα πυλαίας γαστροπάθειας

GAVE στομάχου

- **US καρδιάς**

Χωρίς καρδιακή

ανεπάρκεια/πνευμονική υπέρταση

Εξιτήριο με τρέχουσα διάγνωση: Ασκίτης κίρρωτικής αιτιολογίας

- Αγωγή εξόδου
 1. tb Inderal $\frac{1}{4}$ *1
 2. tb Nexium 1*1
 3. tb Lasix 1*1
 4. Tb Zinadol 1*2 για 5H
- Διακοπή *bosentan* (είχε διακοπεί προνοσηλείας)
- Προγραμματισμός βιοψίας ήπατος

Βιοψία ήπατος

Συμβουλευτική γνώμη Πανεπιστήμιο Αθηνών

Συμπέρασμα:

Ενεργός μικροοζώδης κίρρωση ήπατος με μέτριες αλλοιώσεις χρόνιας ηπατίτιδας.

Βαθμός ιστολογικής δραστηριότητας κατά HAI-Ishak: A (περιυλαία ηπατίτιδα) 3, B (συρρέουσες νεκρώσεις) 0, C (λοβιακή δραστηριότητα) 2, D (πυλαία φλεγμονή) 3, score 8. Στάδιο 6 κατά Ishak, 4C κατά Laennec.

Η συνολική εικόνα σε συνδυασμό με τα εργαστηριακά δεδομένα καθιστά ως πιθανότερη διάγνωση (compatible/likely) την αυτοάνοση ηπατίτιδα.

Table 1. Simplified Diagnostic Criteria for AIH

Variable	Cutoff	Point
Autoantibodies	ANA or SMA 1:40	1
	ANA or SMA \geq 1:80	2
	LKM (\geq 1:40) or SLA positive	2
IgG	>ULN	1
	>1.1 \times ULN	2
Liver histology	Compatible	1
	Typical	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2

\geq 6, Probable autoimmune hepatitis (AIH); \geq 7, definite AIH.

ANA, anti-nuclear antibodies; SMA, anti-smooth muscle antibodies; LKM, liver kidney/microsome; SLA, soluble liver antigen; IgG, immunoglobulin G; ULN, upper limit of normal.

Ήπαρ και αυτοάνοσα νοσήματα- συστηματική σκληροδερμία

Table 2. Prevalence of liver disease overlap syndromes in selected rheumatic patients

	AIH	PBC	PSC	References
AIH	–	4.2 to 9%	1.4 to 49.1%	[30]
SLE	2.7 to 20%	2.7 to 15%	1 case	[18,27,31]
pSS	6 to 47%	35 to 57%	11 cases	[31,34,35]
SSc	11 cases	51.2%	1 case	[31-33]

AIH, autoimmune hepatitis; PBC, primary biliary cirrhosis; PSC, primary sclerosing cholangitis; pSS, primary Sjögren's syndrome; SLE, systemic lupus erythematosus; SSc, systemic sclerosis.

Αυτοαντισώματα και ηπατική νόσος

Classification of autoantibodies in autoimmune hepatitis

Antibody	Disease subtype	Additional features
Antinuclear antibody (ANA)	Type 1	Most common antibodies in type 1 disease
Antismooth muscle antibody (ASMA)	Type 1	ASMA titers of 1:320 or greater generally reflect the presence of AAA
Antiactin antibody (AAA)	Type 1	Not routinely measured in North American laboratories
Antimitochondrial antibody (AMA)	Type 1	More specific for primary biliary cholangitis
Atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA)	Type 1	Also found in patients with primary sclerosing cholangitis
Anti-soluble liver antigen/liver pancreas antibodies (anti-SLA/LP)	Type 1 and type 2	More common in children with type 2 disease
Anti-DNA antibodies (single stranded DNA [ssDNA] and double-stranded DNA [dsDNA])	Type 1 and type 2	Anti-dsDNA antibody is commonly associated with systemic lupus erythematosus
Anti-liver kidney microsomal-1 antibody (ALKM-1)	Type 2	Occurs mostly in type 2 disease
Anti-liver cytosol-1 antibody (ALC-1)	Type 2	May occur in conjunction with ALKM-1
Anti-liver kidney microsomal-3 antibody (ALKM-3)	Type 2	Rarely present

UpToDate®

Autoimmun Highlights (2013) 4:39–53

41

Table 1 Clinical significance of autoantibodies in liver disease

Autoantibodies	Molecular target	Associated liver diseases	Clinical significance
ANA	Histone	Type 1 AIH, PBC	H3-predominant in type 1 AIH
	Chromatin	Type 1 AIH	Higher IgG levels
	dsDNA	Type 1 AIH	Diseases activity, unfavorable prognosis
	Centromere	PBC, type 1 AIH, HCV (rare)	Complementary marker for PBC in AMA-negative case
SMA	hnRNP	Type 1 AIH	Specific to type 1 AIH
	Actin	Type 1 AIH	Diagnostic marker for type 1 AIH, unfavorable prognosis
	Myosin	HCV	
	Vimentin		
Anti-LKM1	Tubulin	Alcoholic liver diseases	
	Desmin		
	CYP2D6	Type 2 AIH, HCV	Diagnostic marker for type 2 AIH
	CYP2A6	HCV (rare)	
Anti-LKM2	CYP2C9	Tienilic acid-included hepatitis	
Anti-LKM3	UGT1A2	HDV, HCV (rare)	
Anti-LC1	Formiminotransferase cyclodeaminase	Type 2 AIH, HCV	Diagnostic marker for type 2 AIH
Anti-SLA/LP	UGA suppressor tRNA-associated protein	Type 1 AIH, HCV (rare)	Disease activity, relapse after drug withdrawal
pANCA	Actin	Type 1 AIH	
	HMG	Type 1 AIH	
	Lactoferrin	Type 1 AIH, PBC, PSC, HCV	
	50 kD myeloid-specific nuclear envelope protein	PSC, type 1 AIH	
Anti-ASGPR	Asialoglycoprotein receptor	Type 1 AIH, PBC, HBV, HCV, HDV drug-induced hepatitis	Diseases activity, relapse after drug withdrawal
AMA	PDC-E2	PBC, AIH (rare), HCV (rare)	Diagnostic marker for PBC
	BCOAD-E2, OGDC-E2	PBC	Specific to PBC
tIGA	Tissue transglutaminase	Celiac disease	Disease activity
ASCA	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Type 1 AIH, PBC, PSC, celiac disease	Correlation with IgA levels
Anti-GST	Glutathione S-transferase	Type 1 AIH	Disease activity, unfavorable prognosis
Anti-GW/PB	GW/PB	PBC	
Anti-CRP	CRP	HCV	Predictive marker for concurrent mixed cryoglobulinemia

Παρούσα νόσος

- Έναρξη θεραπευτικής αγωγής για αυτοάνοση ηπατίτιδα σε συνεργασία με το γαστρεντερολογικό τμήμα
- Πρεδνιζολόνη 50mg/ημέρα με σταδιακή μείωση
- Αζαθειοπρίνη 1-2mg/kg ΣΒ

Εισόδου	Μετά την έναρξη της αγωγής
Hct(Hb)= 28,1% (9.5)	Hct(Hb)=36.5% (11.6)
TKE/CRP= 48/1.5 mg/dl	TKE/CRP=9/0.3mg/dl
IgG/IgA/IgM= 4420/283/215 mg/dl C3= 44 C4= 2.8	IgG/IgA/IgM= 1860/263/229 mg/dl C3=106 C4=11
SGOT/SGPT= 315/200 IU/l	SGOT/SGPT=21/39 IU/l
γGT/ALP= 230/228 IU/l	γGT/ALP=62/99 IU/l
Tbil/Dbil= 1.6/0.9 mg/dl INR= 1.32	Tbil=0.9 mg/dl INR= 1.1
Tprot/Alb= 8.3/2.8 gr/dl	Tprot/Alb= /3.8 gr/dl

Συμπεράσματα

- Η αυτοάνοση προσβολή του ήπατος δεν είναι σπάνια στα ρευματικά νοσήματα, αν και το ήπαρ σπάνια αποτελεί το μείζον όργανο στόχο
- Χαρακτηρίζεται από την ανεύρεση αυτοαντισωμάτων στον ορό των ασθενών, τα οποία ωστόσο συχνά στερούνται ειδικότητας
- Στη ΔΔ ηπατικής βλάβης στα ρευματικά νοσήματα πρέπει πάντα να συμπεριλαμβάνεται η φαρμακευτική τοξικότητα και οι ιογενείς λοιμώξεις
- Στη συστηματική σκληροδερμία η συχνότερη μορφή αυτοάνοσης ηπατικής προσβολής είναι η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, ωστόσο έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις αυτοάνοσης ηπατίτιδας. Συνήθως αφορά ασθενείς με περιορισμένο σκληρόδερμα και εμφανίζεται μετά τη διάγνωση της νόσου

