

Współczesne poglądy na postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w zespołach nakładania (overlap syndromes) w chorobach wątroby

New approach on key diagnostic and therapeutic issues in overlap syndromes in the field of liver diseases

Sylwia Serafińska, Krzysztof Simon

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności AM we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Summary: Autoimmune liver diseases are increasingly recognized, although their etiology is still not entirely known and certainly, unquestionably composed. They demonstrate a progressive destruction of the various liver structures in autoimmune mechanism. Autoimmune liver diseases are also characterized by a strong correlation between the clinical picture and the serologic makers (autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis) or radiologic tests (primary sclerosing cholangitis). Major progression in diagnostic techniques in recent years revealed significant difficulties and differences in recognizing and treatment of autoimmune liver diseases. It suggests possibilities to coexist, interact with and transform in the course of these diseases. To provide a modern perspective on key diagnostic and therapeutic issues appears in this context to be a useful and expected.

Słowa kluczowe: zespół nakładania • autoimmunologiczne zapalenie wątroby • pierwotna marskość żółciowa • pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych • przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby • AIH • PBC • PSC • HBV • HCV • HDV

Key words: overlap syndrome • autoimmune hepatitis • primary biliary cirrhosis • primary sclerosing cholangitis • chronic viral hepatitis • AIH • PBC • PSC • HBV • HCV • HDV

Adres do korespondencji: Sylwia Serafińska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności, AM we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, Polska, e-mail: sylwiaseraf@poczta.onet.pl

Wstęp

Zespół nakładania ZN, (ang. *overlap syndrom*) wprowadzony do nazewnictwa hepatologicznego podczas ostatnich 30 lat, definiuje sytuację klinicznego, laboratoryjnego, patomorfologicznego i serologicznego współwystępowania dwóch lub więcej autoimmunologicznych jednostek chorobowych wątroby u tego samego chorego. Osobnym zjawiskiem pozostaje współwystępowanie jednostek z kręgu chorób autoimmunologicznych z przewlekłymi wirusowymi zapaleniami wątroby typu B i C. Część autorów kwestionuje zasadność używania terminu „zespołu nakładania” dla jednostek chorobowych z odmiennych grup patogenetycznych, choć niewątpliwie mamy tu także do czynienia z nakładaniem się

różnych jednostek chorobowych [1,2]. Pacjent z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (ang. *autoimmunologic hepatitis* AIH) może prezentować cechy sugerujące występowanie równocześnie pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary sclerosing cholangitis* PSC) [3], pierwotnej marskości żółciowej wątroby (ang. *primary biliary cirrhosis* PBC) [4] lub innej cholestazy bez cech PBC, PSC [5].

Brak definicji zespołu nakładania opartej na klinicznych i patologicznych kryteriach oceny, nieznanym czynnikiem etiologicznym choroby oraz brak dotąd ściśle określonego mechanizmu patogenetycznego sprawia, że rozpoznawanie, różnicowanie, jak również leczenie choroby pozostaje nadal

trudnym wyzwaniem dla klinicystów i anatomopatologów. Wobec tego rozpoznanie zespołu nakładania często pozostaje arbitralne, uznaniowe, ponadto obraz tej samej choroby u dwóch osób może się istotnie różnić.

Mimo braku precyzyjnej definicji tych zespołów wydaje się, że zespoły nakładania w chorobach wątroby są raczej pewną formą odmiany klasycznych chorób (autoimmunologicznych, cholestatycznych, wirusowych) lub współwystępowaniem tych chorób, niż jednoznacznie zdefiniowaną, swoistą jednostką chorobową [6,7]. Niestety, takie zespoły chorobowe często mają czynny, agresywny przebieg prowadzący w wielu przypadkach do przebudowy marskiej wątroby i lub pierwotnego raka wątroby HCC.

Różnicowanie zespołów nakładania w chorobach wątroby

Przy obecnym postępie wiedzy w wielu przypadkach jednoznaczny podział na typowe uznane choroby wątroby o etiologii autoimmunologicznej do których zaliczamy: autoimmunologiczne zapalenie wątroby (typu I i 2), pierwotną marskość żółciową wątroby, autoimmunologiczne zapalenie dróg żółciowych i stwardniające zapalenie dróg żółciowych – często ulega zatarciu; ponadto w tej klasyfikacji nie mieści się kryptogenna marskość wątroby o trudnej do określenia etiologii czy zapalenie wątroby związanego z zakażeniem HCV z współistniejącym komponentem autoimmunologicznym.

Aż u 20% chorych z AIH w surowicy krwi występują równocześnie przeciwciała przeciwmitchondrialne AMA, u 19% stwierdza się podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej FA, 15% ma podwyższone stężenie IgM, u 9% stwierdza się histologiczne cechy uszkodzenia dróg żółciowych [8], a 8% chorych wykazuje obecność przeciwciała dla podjednostki E2 kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej E2-PDC [9]. Jakakolwiek lub wszystkie z tych nieprawidłowości sugerują obecność zespołu nakładania z PBC. Zespół nakładania AIH/ PBC występuje u 10% dorosłych z uprzednim rozpoznaniem AIH lub PBC.

Podobnie 16% chorych z AIH ma nieswoiste zapalenie jelit, 10% dorosłych i nawet 50% dzieci ma zmiany w obrazie rezonansu dróg żółciowych (cholangio-NMR) przypominające PSC, a u 13% leczonych z powodu AIH stwierdza się brak odpowiedzi na glikokortykosteroidy GKS [10]. Wymienione objawy sugerują występowanie zespołu nakładania z PSC. ZN AIH/ PSC występuje u 6–8% pacjentów z uprzednio rozpoznaniem AIH lub PSC.

Zespół nakładania z PSC może się manifestować, często w początkowej fazie choroby, zmianami w obrębie wewnątrzwątrobowych drobnych dróg żółciowych (ang. *small duct PSC*) [11]. Obserwuje się wówczas u chorych z AIH cechy zaostrzenia procesu zapalnego, którym towarzyszy uszkodzenie dróg żółciowych. Trudne lub niemożliwe na tym etapie bywa wykluczenia zespołu nakładania z wariantem AMA-ujemnym PBC (ang. *autoimmune cholangitis* AIC). Sytuację kliniczną dodatkowo komplikuje fakt występowania zespołu podobnego do PSC (identyczny obraz dróg żółciowych w badaniach wizualizujących), w przebiegu którego stwierdza się: podwyższone stężenia IgG4 w surowicy krwi, nacieki z komórek plazmatycznych w obrębie dróg żółciowych i miększu wątroby obladowanych tą immunoglobuliną oraz cechy autoimmunologicznego zapalenia trzustki – ale te przypadki

w przeciwieństwie do klasycznego PSC dobrze reagują na leczenie glikokortykosteroidami [12].

Niewielki odsetek pacjentów (udokumentowany w literaturze w małych grupach populacyjnych lub w postaci opisów przypadków) wykazuje cechy swoistej transformacji z PBC do AIH i odwrotnie, z AIH do PBC lub z AIH do PSC. Podobnie bardzo rzadkim, ale spotykanym na całym świecie jest zespół nakładania PBC/ PSC.

Serologiczne markery AIH (ANA, ASMA, antyLKM-1) mogą pojawić się u chorych cierpiących na przewlekłe wzr typu C lub B (z częstością odpowiednio dla poszczególnych autoprzeciwciał: 9–38%, 5–91%, 0–10%), ale zwykle taka sytuacja nie komplikuje samego procesu diagnostycznego w takim stopniu jak procesu terapeutycznego.

Zasady diagnostyki zespołów nakładania

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby jest przewlekłym, nieustępującym samoistnie procesem zapalno-martwiczym tkanki wątrobowej, o nieznannej etiologii, przebiegającym ze zwiększonym stężeniem γ -globulin w osoczu i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych. 4-krotnie częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. W typie I dominują autoprzeciwciała ANA (przeciwmitchondrialne) i ASMA (przeciw mięśniom gładkim) oraz dobra odpowiedź na glikokortykosteroidy. W typie II występują autoprzeciwciała anty LKM-1 (przeciw antygenowi mikrosomalnemu wątroby i nerek), towarzyszące liczne choroby autoimmunologiczne oraz gorsza odpowiedź na leczenie, przy agresywnym przebiegu prowadzącym do marskości wątroby. Typ III jest klinicznie nie do odróżnienia od typu I, charakteryzuje się występowaniem autoprzeciwciał innych niż w poprzednich typach (anty SLA/LP, przeciw rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu lub wątrobowo-trzustkowemu).

Poszukiwanie zespołu nakładania jest istotne z punktu widzenia dużej częstości występowania (wykrywany jest u 18% chorych z AIH, w wielu przypadkach pozostaje nierozpoznany), a ponadto jest on przyczyną słabej odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami pacjentów z pierwotnie rozpoznaniem AIH [13].

Pierwotna marskość żółciowa wątroby jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną przebiegającą z cholestazą, spowodowaną niszczeniem drobnych przewodników żółciowych wewnątrzwątrobowych, charakteryzująca się obecnością przeciwciał przeciwmitchondrialnych AMA we krwi oraz typowym obrazem histopatologicznym wątroby. W wielu przypadkach prowadzi do niewydolności wątroby i rozwoju nadciśnienia wrotnego. Zdecydowaną większość chorych stanowią kobiety (90%) w 5, 6 dekadzie życia o układzie HLA DR8 (20–30%), u których współistnieją również inne choroby autoimmunologiczne (zespół Sjögrena, zapalenie tarczycy) [14].

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest rzadką cholestatyczną chorobą wątroby, charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem oraz obliterującym włóknieniem systemu dróg żółciowych wątroby, w konsekwencji prowadzącym do przewlekłego zastojów żółci i włóknienia wątroby ze wszystkimi jego konsekwencjami. Interesujące jest zróżnicowanie geograficzne występowania tego zespołu – np.: zdecydowanie częściej na północy Francji niż w jej departamentach południowych. Choroba dotyczy głównie



młodych mężczyzn o fenotypie HLA B8, DRB1, DR3, DR4. Ponad dwie trzecie pacjentów przejawia równocześnie cechy nieswoistych chorób zapalnych jelit. Najczęściej opisywane przeciwciała cytoplazmatyczne pANCA stwierdzone są w 26–85% przypadków i cechują się niską swoistością, ANA – 6–35%, SMA – 11% [15].

W diagnostyce ZN nie można stosować systemów punktowych (ang. *scoring system*) właściwych dla rozpoznania poszczególnych składowych jednostek chorobowych, nie udało się dotąd stworzyć podobnego systemu odpowiedniego dla ZN ani wydzielić standardowych kryteriów diagnostycznych.

Do wysoce prawdopodobnego rozpoznania zespołu nakładania PBC / AIH konieczne jest spełnienie 2 z 3 kryteriów rozpoznawania każdej z tych chorób; w zależności od przewagi jednej z tych chorób mówimy o dwóch wariantach zespołu nakładania – z przewagą cech AIH, z przewagą cech PBC.

Dla PBC są to w kolejności:

1. FA w surowicy $>2 \times$ GGN lub GGTP w surowicy $>5 \times$ GGN,
2. AMA, miano w surowicy $>1/80$,
3. w obrazie histopatologicznym bioptatu wątroby *interface hepatitis* i/lub limfoplazmatyczne nacieki dróg żółciowych.

Dla AIH odpowiednio:

1. ALT w surowicy $>5 \times$ GGN,
2. ANA, ASMA, miano w surowicy $>1/80$ lub IgG w surowicy >2 GGN,
3. w obrazie histopatologicznym bioptatu wątroby martwica kęsowa okołowrotna lub około przegrodowa.

Rozpoznanie ZN PSC/AIH opiera się na stwierdzeniu „prawdopodobnego AIH” wg zmodyfikowanego protokołu rozpoznawania AIH wg IAIHG [16], klinicznych cech cholestazy oraz nie stwierdzeniu typowych dla AIH zmian histopatologicznych. Obrazu dopełnia tylko częściowa odpowiedź na leczenie immunosupresyjne, określana w tym przypadku nawet „opornością na IMS” [17,18].

Kazuistycznie opisuje się również zespoły nakładania PBC/PSC. W tych przypadkach, szczególnie postaci zaawansowanych z towarzyszącym brakiem dróg żółciowych (*ductopenia*), są duże trudności z rozróżnieniem PBC i PSC zwłaszcza, że histologiczne i immunologiczne kryteria nie są dla nich jednoznacznie różnicujące [19,20]. Tak więc zespół nakładania tych chorób może istnieć, ale jest trudny do zdefiniowania i wyjątkowo rzadko prezentowany w literaturze.

Zasady leczenia zespołów nakładania

Terapia zespołów nakładania jest empiryczna i zwykle determinowana przez dominującą patologię wątroby. Nie opracowano dotychczas żadnego konsensusu w tej dziedzinie.

Dorośli chorzy z ZN AIH/ PBC, u których stężenie FA nie przekracza $2 \times$ GGN (górną granicą normy) powinni być leczeni immunosupresyjnie glikokortykosteroidami lub azatiopryną, a w przypadku oporności – cyklosporyną, pomimo ograniczenia pod postacią mniejszej skuteczności leczenia. Według ostatnich obserwacji, szczególnie korzystne i obciążone najmniejszym odsetkiem typowych dla stosowania glikokortykosteroidów objawów niepożądanych jest doustne stosowanie budesonidu. Chorzy z ZN AIH/PBC/PSC z wyższym stężeniem FA oraz potwierdzonym histologicznie

komponentem cholestatycznym są kandydatami do terapii skojarzonej z UDCA (kwas ursodeoksycholowy) w dawce 15–20 mg/kg mc, który wyraźnie poprawia wyniki badań laboratoryjnych i średni czas przeżycia pacjentów. W monoterapii UDCA w dawce 13–15 mg/kg mc można stosować u niektórych pacjentów z dominującą w obrazie klinicznym pierwotną marskością żółciową wątroby PBC. Pacjenci z ZN AIH z innym zespołem cholestatycznym powinni być leczeni w monoterapii GKS, UDCA lub w skojarzeniu – w zależności od stężenia FA w surowicy krwi. Endoskopowe metody poszerzania zwężeń zawnątrzwątrobowych dróg żółciowych lub ich stentowania są wskazane we wszystkich przypadkach ZN z PSC, w których jest to technicznie możliwe [21,22].

Skuteczność glikosteroidoterapii zespołu nakładania AIH/PSC z towarzyszącym wrzodziejącym zapaleniem jelit jest mniejsza niż w przypadku niewystępowania PSC (częstość odpowiedzi na leczenie: 59% vs. 95% $p < 0,05$, niepowodzenie terapii: 41% vs. 6%, $p < 0,05$). Badania wykazały, że nieswoiste zapalenie jelit w tym przypadku nie wpływa istotnie na odpowiedź terapeutyczną. Wykazano różnice w skuteczności leczenia ZN AIH/PBC i AIH PSC na korzyść pierwszego [23]. A zatem wykonanie badań w kierunku współistnienia PSC u osób z opornym na leczenie AIH może pomóc w znalezieniu przyczyny niepowodzeń terapeutycznych. U 42% takich chorych wykazano cechy zespołu nakładania z PSC.

Leczenia ZN dowolnej jednostki z zakażeniem HBV nie narażają wielu trudności z uwagi na dostępność doustnych leków przeciwwirusowych nie stanowiących przeciwwskazania do jednoczesowej terapii immunosupresyjnej. Problemem jest leczenie ZN z zakażeniem HCV, dla którego jedyną obecnie dostępną opcją leczniczą jest pegylowany interferon alfa z rybawiryną, przeciwwskazany w chorobach z autoagresji. W tych przypadkach należy podzielić chorych ze względu na dominujący (wirusowy lub autoimmunologiczny) komponent choroby i leczyć chorych odpowiednio w pierwszej kolejności lekami przeciwwirusowymi/immunomodulacyjnymi lub immunosupresyjnymi z uwzględnieniem wszystkich opcji terapeutycznych (GKS, azatiopryna, inhibitory kalcyneuryny). Dominujący w zespole komponent wirusowy charakteryzuje się obecnością ANA lub ASMA w mianie poniżej 1:320, występowaniem antyLKM-1, wykrywalną wiremiami HCV, histologicznymi wrotnymi agregatami limfoidalnymi, stłuszczeniem, uszkodzeniem przewodników żółciowych. Choroba z dominującym komponentem autoimmunologicznym cechuje się występowaniem ANA lub ASMA w mianie powyżej 1:320 albo w mianie powyżej 1:40 ale z towarzyszącą martwicą kęsową (ang. *interface hepatitis*), zapaleniem zrazikowym, wrotnymi naciekami komórek plazmatycznych [24].

Trudnym problemem, przekraczającym objętość tego opracowania, jest leczenie zespołów nakładania o etiologii autoimmunologicznej u pacjentek w ciąży.

Monitorowanie w zespołach nakładania

Autorzy licznych opracowań podkreślają konieczność częstego monitoringu, celem nadzorowania przebiegu choroby i umożliwienia wczesnego wykrywania transformacji choroby do innych postaci, a także śledzenia ewentualnych powikłań. Ocenę aktywności tzw. enzymów wątrobowych (ALT, AST, FA, GGTP) oraz wskaźników funkcji syntetycznej wątroby (albuminy, czas protrombinowy, cholesterol) należy wykonywać co 3–6 miesięcy, raz w roku – ocenę funkcji gruczołu

tarczowego, w przypadku marskości wątroby – panendoskopię (w celu wykrycia przetyku) wykonuje się co 2–3 lata. Gęstość mineralna kości powinna być kontrolowana w zależności od stanu wyjściowego oraz od nasilenia cholestazy – co 2–4 lata. U chorych z żółtaczką należy badać co roku

stężenie we krwi witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. We wszystkich przypadkach marskości wątroby oraz u wszystkich starszych mężczyzn należy czynnie poszukiwać pierwotnego raka wątrobowo-komórkowego za pomocą badania AFP w surowicy krwi i USG jamy brzusznej [25].

Piśmiennictwo:

1. Czaja AJ: Autoimmune hepatitis and Viral infection. *Gastroenterol Clin North Am*, 1994; 23: 547–66
2. Azhar A, Niazi MA, Tufail K i wsp.: A new approach for treatment of hepatitis C in hepatitis C – autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Gastroenterol Hepatol*, 2010; 6: 233–36
3. Floreani A, Rizotto ER, Ferrara F i wsp.: Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100: 1516–22
4. Twaddell WS, Lefkowitz J, Berk PD: Evolution from primary biliary cirrhosis/autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Semin Liver Dis*, 2008; 28: 128–34
5. Czaja AJ, Muratori P, Muratori L i wsp.: Diagnostic and therapeutic implication of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver Int*, 2004; 24(4): 322–29
6. Heathcote J: Variant Syndromes of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*, 2002; 6(3): 669–84
8. Czaja AJ: Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis; a foray cross diagnostics boundaries. *J Hepatol*, 2006; 44(2): 251–52
9. Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, Dickson ER: Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci*, 1986; 31(7): 705–11
10. Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP: Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology*, 1993; 105(5): 1522–28
11. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G i wsp.: Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol*, 2008; 42(3): 300–5
12. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD: Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology*, 2002; 35(6): 1494–500
13. Czaja AJ: Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology*, 1998; 28(2): 360–65
14. Hirschfield G: Novel perspectives on the pathogenesis of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *EASL Postgraduate course*, Berlin, 2011; 63–75
15. Poupon R, Chazouillieres O, Poupon RE: Chronic cholestatic diseases. *J Hepatol*, 2000; 32(Suppl.1): 129–40
16. Kaya M, Angulo P, Lindor KD: Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol*, 2000; 33: 537–42
17. Poupon R: Current consensus on diagnosis and management of primary biliary cirrhosis, *EASL Postgraduate course*, Berlin, 2011; 76–80
18. Boberg KM: Current consensus on diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis, *EASL Postgraduate course*, Berlin, 2011; 81–85
19. Poupon R: Les overlap syndromes. *La Presse Medicale*, 2001; 30(1): 25–26
20. Woodward J, Neubarger J: "Autoimmune Overlap Syndromes". *Hepatology*, 2001; 33(4): 994–1002
21. Stiehl A: Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Ann Med*, 1994; 26(5): 345–49
22. Jeevagan A: Overlap of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis – a rare coincidence or a new syndrome. *Int J Gen Med.*, 2010; 3: 143–46
23. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W i wsp.: Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008; 28(2): 209–20
24. Schiano TD, Te HS, Thomas RM i wsp.: Results of steroid-based therapy for the hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96(10): 2984–91
25. *EASL Clinical Practice Guidelines; Management of cholestatic liver diseases. J.Hepatol*, 2009; 51: 237–67

