



ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗΣ ΑΠΟ ΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ, ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΡΟΝΙΑ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΤΕΤΡΑΧΛΩΡΑΝΘΡΑΚΑ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΦΟΡΜΑΛΔΕΪΔΗ

Μιχαηλίδης Θεόδωρος MD, MSc¹, Βασιλείου Δέσποινα MD¹, Γιγή Ελένη MD, PhD¹

1. Ηπατολογικό Ιατρείο – Β' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.

ABSTRACT

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από απώλεια της ανοσιακής ανοχής στα ηπατικά κύτταρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο παράγοντας ενεργοποίησης που οδηγεί στην παραγωγή κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων παραμένει άγνωστος. Ωστόσο, η οξεία ηπατική βλάβη θα μπορούσε να οδηγήσει στην ενεργοποίηση της αυτοανοσίας ειδικά σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός άνδρα 64 ετών με οξεία ηπατική βλάβη μετά από χρόνια έκθεση σε τετραχλωράνθρακα και πιθανή έκθεση σε φορμαλδεΐδη που οδήγησε στην ανάπτυξη αυτοάνοσης ηπατίτιδας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι μια χρόνια ηπατίτιδα άγνωστης αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από ανοσολογικά και αυτοανοσολογικά χαρακτηριστικά, που γενικά περιλαμβάνουν την παρουσία κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων και υψηλή συγκέντρωση σφαιρίνης στον ορό. Η τρέχουσα ταξινόμηση του χρησιμοποιεί τον τύπο των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων που υπάρχουν, αν και υπάρχουν λίγα στοιχεία που να υποστηρίζουν το ρόλο αυτών των αντισωμάτων στην παθογένεση αυτής της διαταραχής. Έχουν περιγραφεί δύο κύριες μορφές αυτοάνοσης ηπατίτιδας: ο τύπος 1 και ο τύπος 2. Τα σύνδρομα επικάλυψης μπορούν επίσης να εμφανιστούν με χαρακτηριστικά τόσο της αυτοάνοσης ηπατίτιδας όσο και της πρωτοπαθούς χολαγγειίτιδας των χοληφόρων ή της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας. Ο τύπος 1 ή η κλασική αυτοάνοση ηπατίτιδα χαρακτηρίζεται από κυκλοφορούντα αντιτυρηνικά αντισώματα (ANA), έναντι λείων μυϊκών ινών (ASMA) και έναντι της IgG F ακτίνης (AAA). Το AAA δεν μετريέται γενικά στα περισσότερα κλινικά εργαστήρια, αλλά το ASMA με τίτλους 1:320 ή μεγαλύτερο σχεδόν πάντα αντικατοπτρίζει την παρουσία AAA. Μια αναφορά διαπίστωσε ότι η μέτρηση του AAA με ELISA ήταν πιο ευαίσθητη από το ASMA με ανοσοφθορισμό και παρομοίως ειδική. Διάφορα άλλα αυτοαντισώματα εμφανίζονται επίσης σε αυτή τη διαταραχή, συμπεριλαμβανομένων των άτυπων περιτυρηνικών αντιουδετεροφιλικών κυτταροπλασματικών αντισωμάτων (άτυπο pANCA), αντι SLA/LP και έναντι δικλωνου DNA. Η παρουσία AMA (αντιμιτοχονδριακά αντισώματα) έχει αναφερθεί περιστασιακά, αλλά θα πρέπει να αυξήσει την πιθανότητα υποκείμενης διάγνωσης πρωτοπαθούς χολικής χολαγγειίτιδας. Η τύπου 2 αυτοάνοση ηπατίτιδα ορίζεται από την παρουσία αντισωμάτων σε μικροσώματα ήπατος/νεφρού (ALKM-1) ή/και σε ένα αντιγόνο κυτταροσόλης του ήπατος (ALC-1) και, σπάνια, στο ALKM-3.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ T2 ΗΠΑΤΟΣ (ΓΙΑ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗ): Απουσία παθολογικής φόρτωσης σιδήρου, κίρρωτικό ήπαρ με παρουσία μέτριας περιηπατικής συλλογής ασκητικού υγρού.

MRI-MRCP: Χωρίς διάταση ενδο- ή εξωηπατικών χολαγγείων. Εύρος κοινού ηπατικού/χοληδόχου πόρου 0,35cm. Φυσιολογική πορεία και απόληξη του χοληδόχου πόρου και του μείζονος παγκρεατικού πόρου

ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΗΠΑΤΟΣ: Σημαντικού βαθμού ίνωση (F4 – Metavir) με επίπεδα ALT 2-5 Α.Φ.Τ. και Stiffness 22kPa, IQR: 3,3 και SR:64%

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ένας άνδρας 64 ετών επισκέφτηκε το τμήμα επειγόντων περιστατικών αναφέροντας απώλεια αίματος από το ορθό με ιστορικό αιμορροϊδοπάθειας και παρουσία ικτερικής χροιάς δέρματος. Ο ασθενής ανέφερε ότι δύο μήνες νωρίτερα είχε επισκεφθεί το τμήμα επειγόντων περιστατικών ενός άλλου νοσοκομείου, επειδή παρατήρησε ότι το χρώμα του δέρματός του άρχισε να γίνεται ικτερικό μετά την κατανάλωση πρόχειρου φαγητού πιθανώς επιμολυσμένο από φορμαλδεΐδη. Ωστόσο, οι εξετάσεις αίματος του τότε ήταν φυσιολογικές με ελαφρά αύξηση της ολικής χολερυθρίνης (2,1 mg/dl) υπέρ της άμεσης χολερυθρίνης (DBIL 0,73mg/dl). Οι εξετάσεις αίματος αποκάλυψαν πολύ αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών (AST-SGOT: 1.542 U/ml, ALT-SGPT 1.634 U/ml), καθώς και πολύ υψηλά επίπεδα ολικής χολερυθρίνης (IBIL: 17,2 mg/dl, DBIL: 9,4 mg/dl) και γ-GT (1.235 mg/dl, ALP: 235 mg/dl). Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρει μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος με ήπια αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών και χρόνια επαγγελματική έκθεση σε τετραχλωράνθρακα. Επιπλέον ο ασθενής αναφέρει ότι για 20 χρόνια στον χώρο εργασίας του εισέπνεε διαλυτό χλωροφόρμιο. Το χλωροφόρμιο αναφέρεται στην βιβλιογραφία ότι ευθύνεται για ηπατοτοξικότητα τόσο σε επίπεδο οξείας βλάβης όσο και σε χρόνιο καθώς προάγει την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου, διαταράσσοντας το ενζυμικό σύστημα του ήπατος. Αποτέλεσμα αυτού είναι η διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων και η προαγωγή της λιπώδους διήθησης του ήπατος. Δεν υπήρχαν σημάδια ασκίτη ή άλλα σημεία και συμπτώματα που να καταδεικνύουν την παρουσία κίρρωσης.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Επιπλέον είχε πολύ υψηλά φερριτίνης (>3.000) με υψηλό κορεσμό τρανσφερίνης ωστόσο μετά από γονιδιακό έλεγχο δεν επιβεβαιώθηκε αιμοχρωμάτωση, όπως αντίστοιχα επιβεβαιώθηκε και από την απουσία παθολογικής φόρτωσης σιδήρου στην μαγνητική τομογραφία. Το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας αποκάλυψε κίρρωτική διαμόρφωση ήπατος καθώς και παρουσία χολόλιθων χωρίς σημεία εξωηπατικής χολόστασης. Από τον εκτεταμένο εργαστηριακό, ιολογικό και ανοσολογικό έλεγχο αναδείχθηκαν θετικά ASMA (1/80), υψηλά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης IgG (3,570 mg/dl) και φερριτίνης (>3,000mg/dl) με αρνητικό ωστόσο έλεγχο για αιμοχρωμάτωση. Η βιοψία ήπατος ανέδειξε την παρουσία μετρίου βαθμού φλεγμονής και προχωρημένης κίρρωσης αγνώστου αιτιολογίας. Ο ασθενής ετέθη αρχικά σε υψηλή δόση πρεδνιζόνης και μετά από τρεις εβδομάδες εντάχθηκε σε αζαθειοπρίνη με καλή αρχική βιοχημική ανταπόκριση. Ωστόσο μετά από ένα μήνα αγωγής εμφάνισε βιοχημική υποτροπή με αύξηση των τρανσαμινασών χωρίς ωστόσο ίκτερο. Χρειάστηκε εκ νέου υψηλή δόση πρεδνιζόνης και την απόσυρση της αζαθειοπρίνης για να ανταποκριθεί. Έπειτα ο ασθενής εντάχθηκε σε μυκοφαινολάτη μοφετίλ την στην οποία εμφάνισε από τις πρώτες δόσεις ανεπιθύμητες έντονες γαστρεντερικές διαταραχές οπότε και διεκόπη άμεσα, και συνέχισε την αγωγή με κορτικοστεροειδή. Ο ασθενής παραμένει σε χαμηλή δόση πρεδνιζόνης ώστε να καταφέρει να έχει βιοχημική ανταπόκριση αλλά επίσης και ανταπόκριση στην ίνωση, καθώς σε κάθε προσπάθεια περαιτέρω αποκλιμάκωσης εμφάνιζε άμεσα βιοχημική υποτροπή χωρίς την παρουσία άλλου παράγοντα.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ: Πέντε ιστοτεμάχια αφορούν τμήμα ινολιπώδους ιστού με εστίες αντιδραστικής υπερπλασίας των μεσοθηλιακών κυττάρων. Τα υπόλοιπα δύο ιστοτεμάχια αφορούν μικρότατα τμήματα ηπατικού παρεγχύματος με παρουσία 3-4 πυλαίων διαστημάτων κατά τομή και διαταραχή της αρχιτεκτονικής του. Τα πυλαία διαστήματα είναι διευρυμένα λόγω ίνωσης, ήπιας υπερπλασίας των χοληφόρων πόρων και φλεγμονώδους διήθησης με λεμφοκύτταρα και λιγότερα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα και πλασματοκύτταρα. Σε λίγες θέσεις παρατηρείται περιτυλαία ηπατίτιδα. Σε χρώσεις συνδετικού ιστού αναγνωρίζονται ευρείες πυλαιοπυλαίες συνδέσεις και ινώδης ιστός περιβάλλει δυο ομάδες ηπατοκυττάρων με τη μορφή όζων. Τα ηπατοκύτταρα εμφανίζουν έντονη υδρωπική εκφύλιση, ενώ παρατηρούνται λίγα σωματία Mallory. Οι χρώσεις Perl, Congo red, ορσεϊνης Shikata και ρουμπεανικού οξέος και κοκκία αιμοσιδηρίνης, για αμυλοειδές, για κοκκία πρωτεΐνης δεσμευτικής του χαλκού και κοκκία χαλκού απέβησαν αρνητικές. Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος απέβη αρνητικός τόσο για HBsAg όσο και για το HBeAg. Με τη χρήση κυτοκερατίνης 7 αρκετά ηπατοκύτταρα της ζώνης I εμφανίζουν χολαγγειακό ανοσοφαινότυπο.

Συμπέρασμα: Αλλοιώσεις χρόνιας ηπατίτιδας ήπιας δραστηριότητας και έντονης ίνωσης με μετάπτωση σε κίρρωση. Ο τοξικός παράγοντας δε μπορεί να αποκλειστεί.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα μπορεί να προκληθεί από μια σειρά από παράγοντες, μερικοί εκ των οποίων τοξικοί σε συγκεκριμένα επαγγέλματα αλλά και παράγοντες που αφορούν την χημική συντήρηση των τροφών. Επιπλέον, παρά τις υπάρχουσες θεραπείες τα ποσοστά υποτροπής είναι υψηλά οδηγώντας τους ασθενείς σε χρόνια λήψη κορτικοθεραπείας με τις γνωστές επαγόμενες συνέπειες αυτής της επιλογής. Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να είναι σε γρήγορη τόσο για τα ποικίλα αίτια που οδηγούν στην εκδήλωση της, τις υπάρχουσες θεραπευτικές παρεμβάσεις αλλά και την πιθανή αστοχία αυτών.

REFERENCES

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med. 2006 Jan 5;354(1):54-66. doi: 10.1056/NEJMr050408. PMID: 16394302.
2. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology. 1993 Oct;18(4):998-1005. doi: 10.1002/hep.1840180435. PMID: 8406375.
3. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, Neuhauser M, Lindor K. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. Hepatology. 2010 Jun;51(6):2040-8. doi: 10.1002/hep.23588. PMID: 20512992.

CONTACT

Μιχαηλίδης Θεόδωρος – Ειδικός Παθολόγος
Β' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.
Email: thgmichailidiis@gmail.com
Phone: +306938148262