

## ЧЕРНОДРОБНО УВРЕЖДАНЕ ПРИ РЕВМАТИЧНИТЕ БОЛЕСТИ

**Стоянка Владева, Иван Василев**

*Тракийски Университет, Медицински факултет,*

*6000 Стара Загора, България*

[drvladeva@mf.uni-sz.bg](mailto:drvladeva@mf.uni-sz.bg)

## HEPATIC IMPAIRMENT CAUSED BY RHEUMATIC DISEASES

**Stoyanka Vladeva, Ivan Vasilev**

*Thracia University, Medical Faculty*

*6000 Stara Zagora, Bulgaria*

[drvladeva@mf.uni-sz.bg](mailto:drvladeva@mf.uni-sz.bg)

### SUMMARY

The establishment of liver damage and its treatment is a priority for clinical medicine. The role of the liver is very important in rheumatic diseases which often have a systemic nature. Using a wide range of drugs under conditions of immunosuppression and overlapping diseases significantly affect liver function. The observation of the morphological changes of the liver serves as the evaluation of the therapeutic approach and prognosis of rheumatic diseases.

*Keywords: liver damage, rheumatic diseases*

Черният дроб е сред най-големите лимфоидни органи. Той има важна роля за формирането на физиологичния имунния отговор (26). Богатото му кръвообращение е от важно значение като зона за поддържане на имунната толерантност. Многобройните ревматични заболявания могат да засегнат черния дроб в различна степен и видове хистопатологични характеристики, които са общи и за други хронични заболявания на черния дроб (11,16).

Характерни са автоимунният хепатит (АИХ), първичната билиарна цироза (ПБЦ) и първичния склерозиращ холангит (ПСХ). Тези три основни автоимунни заболявания на черния дроб имат процент на разпространение 100 случая на милион (АИХ), 400 случая на милион (ПБЦ) и 150 случая на милион (ПСХ) (27,30). ПБЦ и ПСХ са предимно жлъчни / холестатични заболявания, а участието на чернодробния паренхим е само като вторична проява и затова чернодробният биохимичен профил показва холестаза. При ПБЦ малките интрахепатални жлъчни пътища облитерират и се заличават, вкл. с грануломи (10). ПБЦ може да засегне жлъчни пътища от всякакъв размер и се характеризира с увреждане, атрофия и загуба на средни и големи жлъчните пътища в границите на или извън черния дроб, което води до концентрична перидуктална фиброза и заличаване на жлъчните пътища. Ангажирането на малки каналчета само с чернодробна биопсия и хистология може да се докаже(2).

АИХ, резултат от увредените хепатоцити, се представя с лабораторна констелация на цитолиза. Типичната чернодробната хистология на АИХ се характеризира с изобилие на лимфоцитите и плазмени инфилтрати, които нахлуват в паренхима на черния дроб.

Възможните общи хистологични характеристики при ревматичните болести са следните: хроничен активен хепатит, хроничен персистиращ хепатит, цироза, нодуларна регенеративна хиперплазия, фиброза, стеатоза и грануломи (7,32). Засягането на кръвоносните съдове на черния дроб не е необичайно и е описано като интрахепатален артериит на малки съдове, синдром на Budd-Chiari или изолирана портална хипертония.

Лекарственото увреждане на черния дроб е значително по-често, отколкото първичното заболяване, свързано с участието на черния дроб. Трябва да се изключи наличие на вирусен хепатит или опортюнистични инфекции. Амилоидозата е възможна причина за засягане на черния дроб при хроничните системни ревматични заболявания.

Участие на черния дроб при заболявания на съединителната тъкан е възможно, но той не е основният прицелен орган. При системен лупус еритематозус (СЛЕ), системна склероза (СД) и първичен синдром на Съогрен (ПСС), серологичната чернодробна дисфункция и хистологичните лезии са изследвани и описани в много проучвания. Отклонения в чернодробните изследвания се съобщават в 3-29% от пациентите със СЛЕ, предимно по време на активност на заболяването (15,19). В чернодробните биопсии на пациенти със СЛЕ, могат да бъдат намерени: васкулит малките артерии 21% , стеатоза -20-73%, нодуларна регенеративна хиперплазия - 5,7%, хронична персистираща или активен хепатит при 2,4%, и цирроза при 1,1% или фиброза при 0,8% (22,31). Случаите на синдром на Budd-Chiari са наблюдавани във връзка с антифосфолипиден синдром. Антифосфолипидните антитела увреждат малките чернодробни артерии и участват патогенезата на нодуларната регенеративна хиперплазия.

Черния дроб е ангажиран при 1,1% от случаите със склеродерма, а при аутопсия чернодробна фиброза е намерена в 8,8% от пациентите (23,29). Смята се, че той е най-често срещаното увреждане на неекзокринна функция на хроносмилателната система при ПСС (15,28)

Васкулитът може да засегне всеки орган на храносмилателната система, но черния дроб не се включва често. При 30% от болните от Полиартериитис Нодоза се откриват антигени на Хепатит В, а патоанатомично може да е налице чернодробен инфаркт. Ангажирането на черния дроб е характерно при полимиалгия / артериит на Horton, полиартерит нодоза, грануломатоза на Вегенер, и болест на Бехчет (9,13,17,18). Пациентите с ревматични полимиалгия често извяват отклонения в чернодробните изследвания с повишени алкална фосфатаза и нива на  $\gamma$ -глутамил трансфераза, които се увеличават до 62% от и предсказват повишен риск от развитие на артрит Хортън (6,20).

За разлика от другите възпалителни артропатии, промени в черния дроб са установени по-често при случаи на ревматоиден артрит (РА) и неговите варианти. Отклонения в чернодробните показатели варират с активността на заболяването, главно с повишена алкална фосфатаза и са били докладвани при 18-50% от пациентите с РА. По същия начин, 65% случайни пациенти с РА имали чернодробна биопсия с описание на леко хронично възпалително инфилтриране на порталния тракт и малки огнища на некроза. При един на всеки четирима е установена стеатоза (24,29). Както в SLE, лекарствено-индуцирана чернодробно увреждане е често при РА, особено по време на лечение с нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС) и метотрексат. Засягане на черния дроб също е докладвано при синдром на Felty като увеличение на черния дроб (68%) с повишение на алкалната фосфатаза (25%). Чернодробната хистология показва дифузна лимфоцитна инфилтрация, перипортална фиброза с лимфоцитна инфилтрация и портална хипертония. Увеличение на черния дроб и повишени трансаминази се съобщават също и в зряла възраст на Still заболявания, докато чернодробни биопсии са демонстрирали неспецифичено малко портално възпаление с ограничено значение(1). Има описани и случаи на остра чернодробна недостатъчност (25).

Припокриващите синдроми също могат да включват АИХ и ПБЦ или ПБХ. Прехода от едно към друго чернодробно заболяване понякога е възможно да стане от месеци до години (4). Важен маркер са анти-митохондриални антитела. Припокриващ синдром на АИХ и ПБЦ е описано при пациенти със СЛЕ, СС и ПСС.

По-висока честота на АИХ и ПБЦ е докладвано при пациенти ПСС с чернодробна дисфункция, подложени на чернодробна биопсия: тези проценти варират между 6 и 47% и между 35 и 57%, съответно. Единадесет случая на СС и ПБЦ са публикувани и всички пациенти имат и хроничен панкреатит . АИХ е описан в полимиозит / дерматомиозит, RA, полимиалгия и нодозен полиартериит (29). ПБЦ е описана в асоциация с полимиозит / дерматомиозит, RA, полимиалгия, болест на Churg-Strauss, микроскопски полиангиит, болест на Бехчет и пурпура на Schonlein- Henoch.

Черния дроб често се уврежда при нежелани събития в системно лечение, използвано в ревматологията. Доклади за въздействието на анти-TNF $\alpha$ , терапия при пациенти с възпалителни заболявания на червата или други ревматологични заболявания и съпътстващи заболявания на черния дроб (20) показват потенциална полза при стеатоза и ПСХ; Въпреки това има съобщени случаи на АИХ и хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (8).

Реактивиране вируса на хепатит и чернодробни увреждания се наблюдава често при използването на по-мощни имunosупресори и биологични средства(3,13). В някои схеми на лечение на пациенти с вируса на хепатит В (HBV) или хепатит с вирус (HCV), за хронична инфекция се налага имunosупресивна терапия(6,9,20). Тези насоки подкрепят мнението, че нивото на аминотрансфераза (ALT) аланин, анти-HBsAg, анти-HBsAb, анти-HBcAb IgG и HBV DNA, заедно с анти-HCV антители и HCV РНК, трябва да бъдат определяни преди да се инициира имunosупресивното лечение (9,20,24). Болест-модифициращи антиревматични лекарства като метотрексат и лефлуномид са противопоказани при чернодробна цироза вследствие на хронични HBV и HCV инфекция, за всички степени по Child-Pugh на чернодробна цироза. Биологични средства са противопоказани при двете хронична HBV и HCV класове В или С по Child-Pugh(25). Имуносупресивни схеми, включващи комбинация от глюкокортикоиди, имат най-висок риск от реактивиране на HBV и HCV репликацията.

Прилагането на НСПВС трябва внимателно да се оцени при пациенти с чернодробна цироза, независимо от етиологията, успоредно с риска от бъбречно увреждане вследствие на тубулна исхемия. Има риск от увреждане на черния дроб, свързан с използването на класическите противовъзпалителни лечения, такива като ацетаминофен, нестероидни противовъзпалителни средства, или ниски дози метотрексат (4). Когато нивата на ALT са по-големи от два пъти горната граница на нормата, започването на болест-модифициращи антиревматични лекарства като метотрексат, лефлуномид и сулфасалазин е противопоказана (25). Доказването на въздействието на метотрексат върху чернодробните функционални тестове показва сравнително безопасния му профил, ако се използва правилно. Въпросът за лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане стана важен с откриването на възможните последици от окултна инфекция с хепатит В и последващото въздействие върху широкото използване на моноклонални антители в носители и случаи на хронични инфекции. Само през 2011г 1,5 милиона болни са се лекували с infliximab(21). Предизвикателството на използвания широк спектър биологични медикаменти изисква строг контрол и мониториране на промените в черния дроб за превенция на необратимите увреждания на фона на хроничните аутоимунни ревматични болести

### Литература

1. Andres E, Locatelli F, Pflumio F, Marcellin L: **Liver biopsy is not useful in the diagnosis of adult Still's disease.** *QJM* 2001, **94**:568-569.
2. Aron JH, Bowlus CL: **The immunobiology of primary sclerosing cholangitis.** *Semin Immunopathol* 2009, **31**,383-397.
3. Bazzani C, Filippini M, Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Favalli EG, Marchesoni A, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Gorla R: **Anti-TNF $\alpha$  therapy in a cohort of rheumatoid arthritis patients: clinical outcomes.** *Autoimmun Rev* 2009, **8**,260-265.

4. Davern TJ, Chalasani N: **Drug-induced liver injury in clinical trials: as rare as hens' teeth.** *Am J Gastroenterol* 2009, **104**,1159-1161.
5. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE: **Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls.** *Am J Med* 1969, **46**,428-440.
6. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB: **Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update.** *Hepatology* 2009, **49**,1335-1374.
7. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG: **Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients.** *J Rheumatol* 2008, **35**,2159-2164.
8. Coffin CS, Fraser HF, Panaccione R, Ghosh S: **Liver diseases associated with anti-tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) use for inflammatory bowel disease.** *Inflamm Bowel Dis* 2011, **17**,479-484.
9. Hou JK, Velayos F, Terrault N, Mahadevan U: **Viral hepatitis and inflammatory bowel disease.** *Inflamm Bowel Dis* 2010, **16**,925-932.
10. Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U: **Primary biliary cirrhosis.** *Semin Immunopathol* 2009, **31**,283-307.
11. Invernizzi P: **Geoeidemiology of autoimmune liver diseases.** *J Autoimmun* 2010, **34**,J300-J306.
12. Invernizzi P, Selmi C, Poli F, Frison S, Floreani A, Alvaro D, Almasio P, Rosina F, Marzioni M, Fabris L, Muratori L, Qi L, Seldin MF, Gershwin ME, Podda M, Andreoletti M, Andriulli A, Baldini V, Battezzati PM, Benedetti A, Bernuzzi F, Bianchi FB, Bianchi I, Bignotto M, Bragazzi MC, Brunetto M, Caimi M, Caliaro L, Caporaso N, Casella G, *et al.*: **Human leukocyte antigen polymorphisms in Italian primary biliary cirrhosis: a multicenter study of 664 patients and 1992 healthy controls.** *Hepatology* 2008, **48**,1906-1912.
13. Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Caporali R, Pallavicini FB, Gorla R, Filippini M, Marchesoni A: **Serious infections during anti-TNF $\alpha$  treatment in rheumatoid arthritis patients.** *Autoimmun Rev* 2009, **8**:266-273.
14. Fix OK, Damon LE, Bass NM: **Amyloidosis localized to the liver.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, **5**,7.
15. Kaplan MJ, Ike RW: **The liver is a common non-exocrine target in primary Sjogren's syndrome: a retrospective review.** *BMC Gastroenterol* 2002, **2**,21.
16. Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D: **Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis.** *J Autoimmun* 2010, **34**,7-14
17. Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K, Shiota H, Kuwabara N, Fukuda Y, Hoshi T: **The liver in systemic lupus erythematosus: pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese Autopsy Registry Data.** *Hum Pathol* 1992, **23**,1151-1158.
18. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Goncalves O, Valente J: **Behcet's disease - a contemporary review.** *J Autoimmun* 2009, **32**,178-188.
19. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, Nakajima M, Watanabe S, Kitami N, Sato N, Abe H, Aoki Y, Hoshi T, Hashimoto H: **The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver.** *Liver* 2000, **20**,366-373.
20. Lok AS, McMahon BJ: **Chronic hepatitis B: update 2009.** *Hepatology* 2009, **50**:661-662.
21. Palmore TN, Shah NL, Loomba R, Borg BB, Lopatin U, Feld JJ, Khokhar F, Lutchman G, Kleiner DE, Young NS, Childs R, Barrett AJ, Liang TJ, Hoofnagle JH, Heller T: **Reactivation of hepatitis B with reappearance of hepatitis B surface antigen after chemotherapy and immunosuppression.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009, **7**:1130-1137.

22. Rodriguez-Valverde V, Sarabia JM, Gonzalez-Gay MA, Figueroa M, Armona J, Blanco R, Fernandez-Sueiro JL, Martinez-Taboada VM: **Risk factors and predictive models of giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica.** *Am J Med* 1997, **102**:331-336.
23. Ruderman EM, Crawford JM, Maier A, Liu JJ, Gravallesse EM, Weinblatt ME: **Histologic liver abnormalities in an autopsy series of patients with rheumatoid arthritis.** *Br J Rheumatol* 1997, **36**:210-213.
24. Runyon 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 J Med* 1980, **69**:187-194.
25. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE, American College of Rheumatology: **American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum* 2008, **59**:762-784.
26. Selmi C, Mackay IR, Gershwin ME: **The immunological milieu of the liver.** *Semin Liver Dis* 2007, **27**:129-139.
27. Selmi C, Invernizzi P, Zuin M, Podda M, Gershwin ME: **Genetics and geoepidemiology of primary biliary cirrhosis: following the footprints to disease etiology.** *Semin Liver Dis* 2005, **25**:265-280.
28. Tsuneyama K, Harada K, Katayanagi K, Watanabe K, Kurumaya H, Minato H, Nakanuma Y: **Overlap of idiopathic portal hypertension and scleroderma: report of two autopsy cases and a review of literature.** *J Gastroenterol Hepatol* 2002, **17**:217-223.
29. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Worns M, Lohse AW, Galle PR, Kanzler S: **Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis.** *J Clin Gastroenterol* 2010, **44**:208-213.
30. Vergani D, Longhi MS, Bogdanos DP, Ma Y, Mieli-Vergani G: **Autoimmune hepatitis.** *Semin Immunopathol* 2009, **31**:421-435.
31. von Knorring J, Wassatjerna C: **Liver involvement in polymyalgia rheumatica.** *Scand J Rheumatol* 1976, **5**:197-204.
32. Youssef WI, Tavill AS: **Connective tissue diseases and the liver.** *J Clin Gastroenterol* 2002, **35**:345-349. Abraham S, Begum S, Isenberg D: **Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases.** *Ann Rheum Dis* 2004, **63**:123-129.