

CZU: 616.36:616–018.2–053.2  
AFECTAREA HEPATICĂ ÎN MALADIILE  
AUTOIMUNE SISTEMICE LA COPII  
(REVISTA LITERATURII)

*Nineli REVENCO*<sup>1,2</sup>, *Rodica EREMCIU*<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Departamentul *Pediatrie*, USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Clinica de *Reumatologie*,

IMSP Institutul Mamei și Copilului

**Summary**

***Liver disorders in children with autoimmune systemic disease (review of the literature)***

*Collagen vascular disorders (CVDs) are autoimmune disorders with multisystem involvement. Autoimmune connective tissue diseases are associated with liver abnormalities and often have overlapping pathological and clinical manifestations. Moreover, discriminating between liver involvement as a manifestation of connective tissue disease and primary liver disease can be challenging since they share a similar immunological mechanism. Differentiating between liver involvement in CVDs and overlap syndrome with autoimmune hepatitis (AIH) could be difficult. In this review, we highlight the challenges facing the diagnosis of liver damage associated with connective tissue disease and identify immune mechanisms involved in liver damage associated with connective tissue diseases.*

**Keywords:** *liver disease, connective tissue disease, immune mechanisms, overlap syndrome*

**Резюме**

***Поражения печени при диффузных заболеваниях соединительной ткани у детей (обзор литературы)***

*Коллагенозы – группа иммунопатологических заболеваний, которые сопровождаются поражением разных органов. Корреляция между ревматическими и печеночными заболеваниями сложна, и часто недостаточно проанализирована. Диффузные заболевания соединительной ткани (ДЗСТ) могут протекать с поражением печени, часто представляя оверлап-синдромы при сочетании клинических и серологических признаков. Дифференциальная диагностика поражения печени при ДЗСТ или первичном заболевании печени затруднительна из-за аналогичных иммунологических механизмов. В этой статье мы стремимся выяснить особенности поражения печени у детей с аутоиммунными системными заболеваниями, иммунологические механизмы и последствия в плане диагностики и лечения.*

**Ключевые слова:** *поражения печени, аутоиммунные системные заболевания, иммунологические механизмы, оверлап-синдром*

## Introducere

Ficatul este unul dintre cele mai mari organe limfoide. El manifestă funcție protectivă și totodată reprezintă prima linie defensivă a mecanismelor imune. Acest fenomen se reflectă și în rolul central al microcirculației hepatice în menținerea toleranței imune față de moleculele-self și de asemenea în timpul inițierii răspunsului imun adecvat față de agenții infecțioși, spre exemplu fiind mimicria moleculară din debutul afecțiunilor autoimune [4, 10, 14].

Afectarea hepatică la pacienții cu maladii difuze ale țesutului conjunctiv (MDȚC) este relativ frecventă, însă ficatul nu reprezintă principalul organ-țintă. [14] Datele despre prevalența hepatopatiilor în afecțiunile reumatice, precum și mecanismele imunopatogenetice implicate la nivelul hepatocitului, variază [1].

Etiologic, la baza afectării hepatice din maladiile sistemice autoimune stau diferiți factori, precum ar fi infiltrația grăsoasă, toxicitatea medicamentoasă, infecțiile virale hepatotrope, trombozele vasculare, diabetul și sindroamele de overlap cu hepatitele autoimune [5, 18].

În afecțiunile autoimune, precum ar fi lupusul eritematos sistemic (LES), sindromul antifosfolipidic (SaFL), sclerodermia, vasculitele sistemice ș.a., afectarea hepatică poate fi inițiată prin reacție autoimună. Poate fi reprezentat un tablou biochimic de sindrom colestatic (prin creșterea fosfatazei alcaline și gama-glutamyl-transferazei) sau sindrom hepatocelular (prin elevarea alanin transaminazei și aspartat transaminazei) [4]. Modificările menționate sunt destul de frecvente la acești pacienți, iar biopsia poate evidenția diferite forme subclinice de afectare hepatică [4]. Studiile prezintă o incidență a hepatomegaliei palpabile în raport de 12-55% la pacienții cu maladii sistemice autoimune [5]. Spre deosebire de aceasta, evoluția progresivă a bolii cu insuficiență hepatică și ciroză este extrem de rară la pacienții cu MDȚC [4].

Una dintre cauzele principale ale dereglărilor biochimice ale funcției hepatice la pacienții cu MDȚC este tratamentul potențial hepatotoxic sau coexistența hepatitelor virale [6, 11].

Maladiile autoimune fibrotice se caracterizează patogenetic printr-un proces inflamator ce induce și susține fibroza pronunțată. Acest proces patologic se explică prin activarea cascadei factorilor biologici care induce proliferarea fibroblastică și secreția colagenului [4].

## Artrita juvenilă idiopatică

Afectarea hepatică se întâlnește preponderent în forma sistemică a artritei juvenile idiopatice (AJI), însă mai rar decât la pacienții cu LES. Manifestarea clinică de bază la copii este hepatomegalia, cu o tendință de diminuare odată cu remisiunea bolii. Paraclinic, poate fi însoțită de creșterea ușoară a nivelurilor serice ale aminotransferazelor [5, 12, 14].

Histologic se evidențiază infiltrație periportală nespecifică a celulelor inflamatorii și hiperplazia celulelor Kupffer. În caz de hepatomegalie progresivă, poate fi constatată și amiloidoza secundară [5, 18].

Luând în considerație tratamentul cu Metotrexat (MTX), la mulți dintre pacienții cu AJI paraclinic se determină valori ușor crescute ale enzimelor hepatice, însă nu s-au înregistrat cazuri de afectare ireversibilă a ficatului sau forme severe de hepatite neinfecțioase cu manifestări Reye-like. Totodată, odată cu înlocuirea Aspirinei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), fenomenele de hepatotoxicitate s-au înregistrat mult mai rar [7, 11, 12, 14]. Cu scopul de a preveni fenomenele de hepatotoxicitate, Colegiul American de Reumatologie prezintă ghiduri cu recomandări privind monitorizarea pacienților cu tratament DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) [5].

Pacienții cu abnormalități ale enzimelor hepatice de etiologie neclară necesită investigații complementare, cu scopul de a exclude hepatitele autoimune, amiloidoza și ciroza biliară primară (CBP) [4, 5].

## Lupusul eritematos sistemic

Afectarea hepatică nu este o cauză semnificativă a morbidității și mortalității, însă actualmente implicarea ficatului la pacienții cu LES obține o importanță mai mare [8, 12, 16].

La pacienții cu LES, afectarea hepatică se poate manifesta prin diverse forme: (I) sindrom de overlap; (II) comorbidități neimunologice LES-asociate; (III) afectare hepatică asociată LES [3, 12].

Hepatomegalia se întâlnește la debutul LES la copii în raport de 20-50%, de obicei în asociere cu o activitate înaltă a bolii [9, 16]. Deși este frecvent implicat, ficatul nu reprezintă organul-țintă de afectare la pacienții cu LES, iar abnormalitățile enzimelor hepatice nu sunt incluse în criteriile de diagnostic ACR/EULAR [4, 12].

Afectarea hepatică subclinică este frecvent constatată la pacienții cu LES, de cele mai multe

ori fiind manifestată prin abnormalități în testele hepatice funcționale. Studiile prezintă o frecvență a creșterii enzimelor hepatice în raport de 23-81% cazuri. Astfel, aceste studii sugerează că afectarea hepatică subclinică este o manifestare a LES [5, 8, 16].

Pe parcursul evoluției bolii la copii, hepatomegalia poate fi asociată cu congestie hepatică, infiltrație grasă, hepatită autoimună și virală, dereglări metabolice, tromboză și folosirea medicamentelor hepatotoxice [8, 9]. Infiltrația grasă este o modificare histopatologică frecventă și poate fi determinată atât de evoluția bolii, cât și de aplicarea tratamentului steroidian. Este necesar a fi inițial exclusă hepatita indusă medicamentos, apoi atribuită disfuncția hepatică LES-determinată [8, 16].

Diagnosticul diferențial dintre hepatita asociată LES și cea autoimună (HAI) rămâne a fi o provocare, din cauza similitudinilor clinice și serologice, iar specificarea criteriilor de diagnostic în ambele nosologii rămâne a fi o necesitate. O definiție curentă a hepatitei autoimune (lupoide) include modificări histologice evidente de hepatită cronică activă, prezența anticorpilor antinucleari sau a celulelor lupice și excluderea altor potențiale cauze (spre exemplu, hepatitele virale). De obicei, se diferențiază de LES prin absența anticorpilor anti-ADNdc. De asemenea, anticorpii anti-ribozomali P, care nu sunt constatați la pacienții cu hepatită autoimună, sunt prezenți în raport de 69% cazuri la pacienții cu hepatită LES-asociată și pot fi utilizați în diagnosticul diferențial al celor două entități [3, 4, 8, 13, 18].

La toți pacienții cu LES ce prezintă constant creșteri serice ale enzimelor hepatice și prezența serologică a autoanticorpilor (ANA, SMA, LKNM) trebuie să fie suspectat sindromul de overlap LES-HAI, iar biopsia hepatică ar trebui să devină obligatorie. Diagnosticul timpuriu este esențial în corijarea conduitei de tratament, cu scopul de a preveni progresarea afectării hepatice [2, 3].

Disfuncția hepatică este constatată în lupusul eritematos neonatal (NLE – neonatal lupus erythematosus), afecțiune cauzată de pasajul transplacentar al anticorpilor materni anti-SSA/Ro (anti-Sjogrens-syndrome-related antigen A). Deși modificările patogenetice specifice sunt reprezentate de afectarea cordului, hepatita poate fi unica manifestare clinică a NLE. Histologic se evidențiază obstrucție ductală marcantă, fibroză portală și modificări inflamatorii. Sindromul de coleastăză de obicei se rezolvă spontan, cu toate

acestea, cazurile de mortalitate determinate de afectarea hepatică survin până la vârsta de 6 luni a copilului [12].

### **Sclerodermia**

Afectarea hepatică în asociere cu sclerodermia a fost pentru prima oară descrisă în 1934 de către Milbradt. Deși asocierea clinică a hepatopatiei la pacienții cu sclerodermie nu este specifică, studiul retrospectiv de analiză a modificărilor histopatologice post-mortem a evidențiat o frecvență crescută a hepatomegaliei și a cirozei față de pacienții din lotul de control [1].

Maladiile autoimune fibrotice se caracterizează patogenetic printr-un proces inflamator ce induce și susține fibroza pronunțată. Acest proces patologic se explică prin activarea cascadei factorilor biologici care induc proliferarea fibroblastică și secreția de collagen. Dintre factorii fibrogenici, cei cu rol relevant sunt interleukina-1 (IL-1), IL-6 și TGF- $\beta$  [4]. Aceste trei citokine sunt de asemenea implicate în generarea/diferențierea și activitatea subpopulației celulelor T – celulele Th17. Totodată, la pacienții cu CBP s-a constatat defect imunologic la nivelul CD8+ Treg, la pacienții cu SS fiind abnormalități atât în CD8+, cât și în subpopulația CD4+. Patogenetic, CD8+ este cel mai activ factor în debutul și menținerea cascadei imunologice în cadrul procesului de fibroză. Totodată, rolul în procesul inflamator asociat fibrozei hepatice este determinat de celulele dendritice. Rolul acestora nu este pe deplin elucidat, dar se estimează că stimulează citokinele proinflamatorii (nivel crescut de IL-10), precum și modularea directă a activității fibroblaștilor [4].

De obicei, afectarea hepatică în sclerodermia sistemică este caracterizată prin ciroza biliară primară (PBC) [1, 18]. Datele despre prevalență nu sunt suficient prezentate, însă se estimează că circa 7-15% din pacienții cu PBC manifestă clinic sclerodermie. Din formele clinice ale sclerodermiei asociate cu PBC, predomină formele localizate, sclerodermia sistemică fiind raportată mult mai rar. Serologic, anticorpii anticentromeri se constată în ambele nosologii, iar clinic de obicei pacienții manifestă prurit însoțit de icter, cu evoluție progresivă [1, 4].

Biopsia ficatului nu este de regulă recomandată, întrucât afectarea hepatică din sclerodermie se consideră a fi nespecifică, iar evoluția hepatopatiei în majoritatea cazurilor este asimptomatică, cu valori normale ale testelor funcționale hepatice [1].

Evaluarea gradului de fibrozare este deseori necesară pentru prognostic, stratificarea riscului, conduita de diagnostic și tratament, precum și pentru monitorizarea severității bolii. Comparativ cu metodele invazive (biopsia hepatică) cu toate riscurile aferente, o metodă de diagnostic neinvaziv este elastografia. Ambele forme de elastografie – prin examen ultrasonor sau prin rezonanță magnetică – actualmente sunt necesare în conduita pacienților pediatriei cu afectare hepatică în contextul diferitor maladii de fond [15].

### Vasculitele sistemice

Rețeaua vasculară intrahepatică poate fi direct afectată în cazul vasculitelor sistemice. Cele mai frecvente forme ce decurg cu afectare hepatică sunt poliarterita nodoasă (PAN), granulomatoza Wegener (GW), arterita temporală (celule gigante), boala Kawasaki (BK) [5, 14]. La pacienții cu PAN, implicarea ficatului survine în proporții variabile de la 16% la 56%, spre deosebire de cei cu GW și BK, unde survine mult mai rar [5, 17].

Vasele intrahepatice se caracterizează prin necroză fibrinoidă, anevrisme și hemoragii. La acești pacienți, biopsia hepatică este importantă pentru diagnostic, întrucât are valoare aplicativă terapeutică și de evaluare a prognosticului [5, 17].

Afectarea hepatică din vasculitele sistemice se manifestă clinic prin hepatomegalie cu sau fără icter, până la semne de afectare hepatică extensivă. Icterus obstructiv, durerea abdominală, hepatomegalia și abnormalitățile enzimelor hepatice sunt semne suficiente de afectare hepatică sugestivă pentru BK [5, 12]. Mecanismele patogenetice implicate în afectarea hepatică din BK sunt: inflamația generalizată, vasculita vaselor de dimensiuni mici sau medii, congestia cardiacă secundară miocarditelor, AINS și/sau lezarea toxică [12].

### Concluzii

Afectarea hepatică din cadrul bolilor sistemice autoimune rămâne a fi destul de frecventă, în special formele asimptomatice sau abnormalitățile probelor funcționale hepatice. Ținând cont de multiplele forme de manifestare a hepatopatiilor în cadrul maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv, diagnosticul diferențial este dificil, iar evaluarea riguroasă – imunologică, serologică și virusologică – este recomandată la toți pacienții cu dereglări ale enzimelor hepatice.

În cazul hepatopatiilor cu componentă fibrozantă, metoda neinvazivă recomandabilă este elastografia hepatică. Totodată, evaluarea

histologică în unele cazuri este unica metodă de precizare a diagnosticului.

### Bibliografie

1. Abraham S., Begum S., Isenberg D. *Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases*. In: Ann. Rheum. Dis., 2004; nr. 63, p. 123–129. doi: 10.1136/ard.2002.001826.
2. Battagliotti C. et al. *An Overlap Syndrome involving systemic lupus erythematosus and autoimmune hepatitis in an adolescent girl*. In: Arch. Argent. Pediatr., 2016; nr. 114(3), p. e155-e158.
3. Bessone F., Poles N., Roma M.G. *Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis*. In: World J. Hepatol., 2014, June 27; nr. 6(6), p. 394-409. ISSN 1948-5182.
4. Chentoufi A.A. et al. *Immune Components of Liver Damage Associated with Connective Tissue Diseases*. In: Journal of Clinical and Translational Hepatology, 2014, vol. 2, p. 37-44. 10.14218/JCTH.2014.00001.
5. Cojocariu M. et al. *Liver Involvement in Patients with Systemic Autoimmune Diseases*. In: MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine, 2013; nr. 8(4), p. 394-397.
6. De Santis M., Crotti C., Selmi C. *Liver abnormalities in connective tissue diseases*. In: Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2013; nr. 27, p. 543–551.
7. Dijkhuizen E.H. Pi., Wulfraat N.M. *Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review*. In: Pediatric Rheumatology, 2014, nr. 12, p. 51. <http://www.ped-rheum.com/content/12/1/51>
8. Grover S. et al. *Spectrum of Histomorphologic Findings in Liver in Patients with SLE: A Review*. In: Hepatitis Research and Treatment, vol. 2014, article ID 562979, 7 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/562979>
9. Guariento A. et al. *Liver and spleen biometrics in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients*. In: Rev. Ras. Reumatol., 2015; nr. 55(4), p. 346–351. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2014.12.009>
10. Invernizzi P. *Geoepidemiology of autoimmune liver diseases*. In: J. Autoimmun., 2010, May; nr. 34(3), p. J300-306. doi: 10.1016/j.jaut.2009.12.002
11. Mayet W.J. *Comorbidity of rheumatic and hepatic diseases*. In: Z. Rheumatol., 2013, Aug.; nr. 72(6), p. 547-554. doi: 10.1007/s00393-012-1116-3.
12. Pawłowska J., Naorniakowska M., Liber A. *Liver involvement in children with collagen vascular diseases*. In: Clinical and Experimental Hepatology, 2015; nr. 3, p. 117–119. DOI: 10.5114/ceh.2015.55569
13. Sedej K. et al. *Autoimmune hepatitis as a presenting manifestation of mixed connective tissue disease in a child. Case report and review of the literature*. In: Pediatric Rheumatology, 2015, nr. 13, p. 47. DOI 10.1186/s12969-015-0046-4
14. Selmi C., De Santis M., Gershwin M.E. *Liver involvement in subjects with rheumatic disease*. In: Arthritis Research & Therapy, 2011, nr. 13, p. 226.

15. Serai S.D., Trout A.T., Sirlin C.B. *Elastography to Assess the Stage of Liver Fibrosis in Children: Concepts, Opportunities, and Challenges*. In: Clinical Liver Disease, vol. 9, no. 1, January 2017.
16. Shizuma T. *Liver complications associated with systemic lupus erythematosus*. In: Rheumatology (Sunnyvale), 2015, nr. 5, p. 1. <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1149.1000146>
17. Tovoli F. et al. *Autoimmune liver disorders and small-vessel vasculitis: four cases reports and review of the literature*. In: Annals of Hepatology, 2014; nr. 13 (1), p. 136-141.
18. Vaiphei K., Bhatia A., Sinha S.K. *Liver pathology in collagen vascular disorders highlighting the vascular changes within portal tracts*. In: Indian J. Pathol. Microbiol. [serial online], 2011; nr. 54, p. 25-31.

**Nineli Revenco,**

dr. hab. med., profesor universitar  
Departamentul *Pediatrie*,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
IMSP IMC, Clinica de Reumatologie,  
tel.: 0688 89 926,  
e-mail: ninel.revenco@usmf.md