

## **MANIFESTAZIONI EPATICHE IN CORSO DI MALATTIE REUMATICHE** (a cura di Salvatore Bellissimo, SSD Reumatologia A.O. G.Rummo)

Il coinvolgimento epatico nelle malattie reumatiche, oltre che essere determinato dall'uso di farmaci (es. FANS, immunosoppressori), può rappresentare un aspetto proprio della patologia reumatica.

Le malattie reumatiche spesso riconoscono una eziopatogenesi autoimmunitaria e le principali manifestazioni epatiche nelle malattie autoimmuni (1, 2) possono essere rappresentate da:

- Epatite cronica attiva
- Cirrosi biliare primitiva
- Colangite sclerosante primitiva
- Iperplasia nodulare rigenerativa

Diverse sono le patologie reumatiche che “clinicamente” possono provocare un interessamento epatico. Esse vanno dalla Artrite Reumatoide, alle Connettiviti ed infine alle Vasculiti.

Patologie Reumatiche con coinvolgimento epatico:

- Artrite Reumatoide
- Connettiviti
- Vasculite dei piccoli vasi
  - Vasculite crioglobulinemica
  - Micropoliangioite
- Vasculite dei vasi di medio calibro
  - Poliarterite nodosa

(Classificazione vasculiti della Chapel Hill Consensus International Conference)

## **1-Artrite Reumatoide (AR):**

L'AR è una patologia infiammatoria cronica che interessa le articolazioni diartrodiali in modo simmetrico e bilaterale. L'AR in fase attiva può essere associata con alterazione dei tests di funzionalità epatica (in particolare Glutammico Ossalacetico Transaminasi e Fosfatasi Alcalina). L'esame istopatologico dimostra alterazioni non specifiche, caratterizzate dalla presenza di infiltrati di cellule mononucleate a livello degli spazi periportali. L'AR clinicamente si può manifestare anche con la presenza di noduli reumatoidi, che si localizzano spesso a livello delle superfici estensorie delle grosse articolazioni, ma che in realtà possono localizzarsi anche a livello visceritico (per es. polmoni). Sono invece molto rare queste manifestazioni a livello epatico (3), al contrario di ciò che si verifica nella Sdr. di Felty.

Infatti, il coinvolgimento epatico può essere presente anche nel 65% circa dei pazienti con Sdr. di Felty. Quest'ultima può essere definita come una AR in combinazione con splenomegalia e leukopenia. Il quadro istologico può variare dalla Fibrosi portale, alla formazione di veri noduli, che rappresentano una forma di Iperplasia nodulare rigenerativa. La formazione dei noduli è secondaria al processo infiammatorio cronico, indotto da complessi immuni. Questi pazienti possono sviluppare una ipertensione portale, motivo per il quale è necessario uno stretto monitoraggio clinico e strumentale.

Tra le patologie a principale espressione clinica "articolare" dobbiamo ricordare anche la Malattia di Still dell'adulto (Febbre >39°C, artrite, leucocitosi neutrofila, rash cutaneo, sierositi), che può provocare una epatite focale.

## **2-Connettiviti:**

Le Connettiviti riconoscono una genesi prettamente autoimmunitaria e pertanto assumono spesso una caratteristica clinica di “sistemicità”. Oltre a determinare un impegno muscolo-scheletrico, esse provocano frequentemente un coinvolgimento visceritico per il deposito di complessi immuni, che attivando la cascata complementare e favorendo la sintesi di citochine proflogistiche e profibrotiche, favoriscono il danno tissutale. Organi target possono essere rappresentati dai polmoni, cuore, reni, il cui coinvolgimento può essere talvolta fatale per il paziente. Anche il Fegato può rappresentare un organo bersaglio.

Le Connettiviti, che più spesso determinano un coinvolgimento epatico, sono:

- Lupus Eritematoso Sistemico (LES)
- Sclerosi Sistemica (SSc)
- Sdr. di Sjogren

### **2a- Lupus Eritematoso Sistemico e Fegato:**

Il LES rappresenta il prototipo delle patologie a genesi autoimmunitaria, con ampio spettro di coinvolgimento cutaneo (Fig.1), muscolo-scheletrico e visceritico. L'epatomegalia insieme con la splenomegalia è spesso un segno di attività di malattia. Le più comuni anomalie laboratoristiche sono rappresentate da un aumento di SGOT, SGPT, LDH e Fosfatasi alcalina, che correlano con il LES in fase di attività.

Un frequente quadro clinico di coinvolgimento epatico in corso di LES è rappresentato dall'epatite lupoide, che è un subset di epatite cronica attiva. In corso di epatite lupoide si associa spesso la presenza di trombocitopenia e leukopenia. Inoltre, in questi pazienti si riscontra in modo caratteristico la presenza di anticorpi anti-SSA, anti-tireoglobulina e anti-microsomiali. Il

riscontro di questi autoanticorpi ad elevato titolo può essere indicativo del coinvolgimento epatico in corso di LES (4).

Un altro aspetto clinico del coinvolgimento epatico, che si può riscontrare in corso di LES, è la presenza di noduli epatici. L'esame istopatologico di queste aree nodulari dimostra la presenza di noduli epatici "non cirrotici", costituiti da epatociti iperplastici circondati da epatociti atrofici. Si identifica così un quadro di Iperplasia nodulare rigenerativa, che in alcuni pazienti affetti da LES determina anche una ipertensione portale "non cirrotica" (5). Per tale motivo, in questi pazienti si richiede uno stretto follow-up clinico ed ultrasonografico almeno ogni sei mesi.

Pz affetto da LES (rash cutaneo, artralgie/artriti, febbre, sierositi ecc.)



Tests di laboratorio alterati: C3, C4, VES, PCR, ANA, Anti-DNA, GOT, GPT



Richiedere anti-SSa, anti-TG,  
anti microsomiali (se ↑ titolo)



Possibile epatopatia sec. a LES:  
-controllo ecografico  
-eventuale EGDS (varici esofagee)

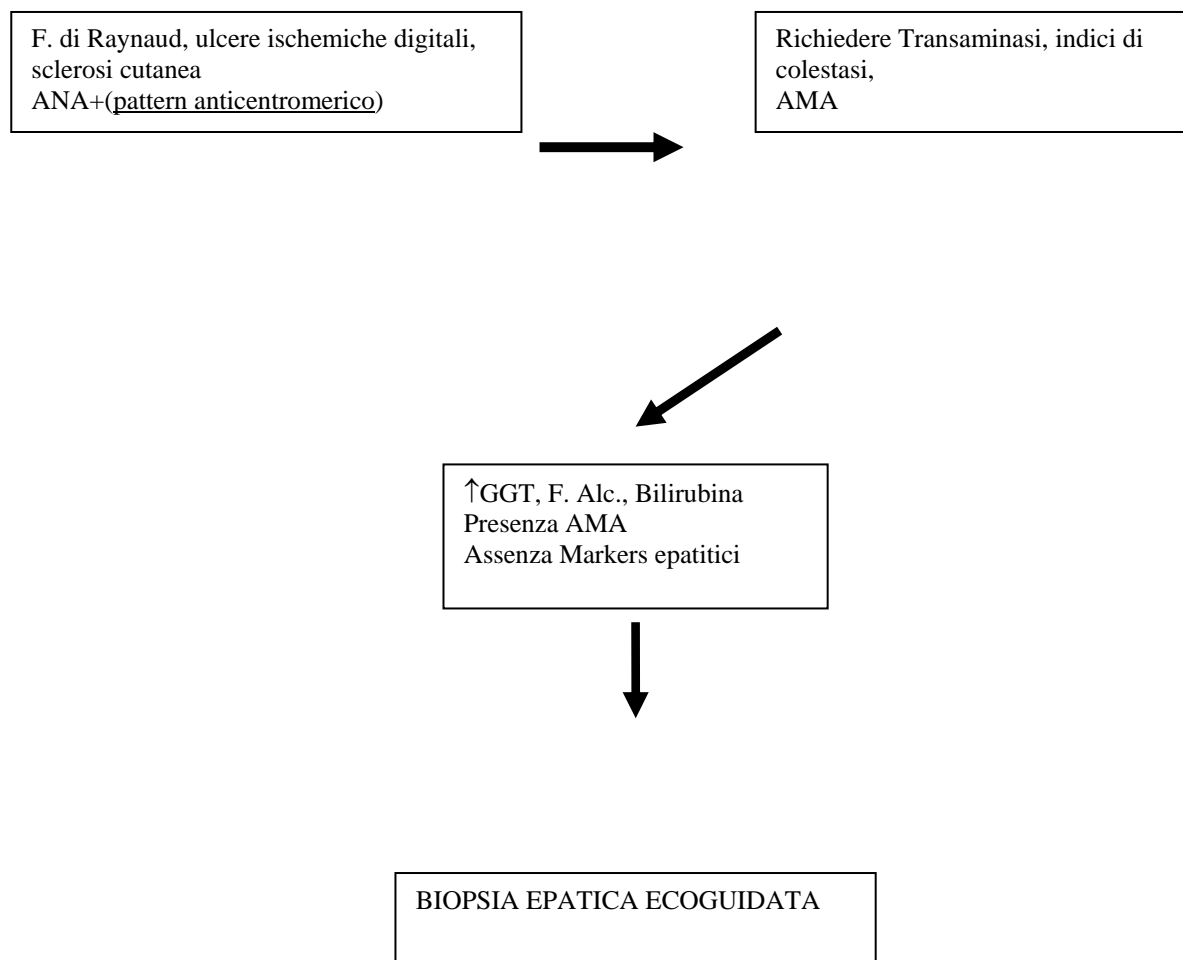
## **2b- Sclerosi Sistemica e Fegato:**

La Sclerosi Sistemica (SSc) rappresenta una patologia autoimmunitaria a prevalente espressione vasculopatica e aumentata sintesi di fibre collagene. La vasculopatia si manifesta spesso con uno dei sintomi cardine che si identifica nel Fenomeno di Raynaud. Il vasospasmo, che si determina nel corso del F. di Raynaud, colpisce principalmente le parti distali del corpo (mani, piedi, lingua, padiglioni auricolari). Lo stesso fenomeno può in teoria colpire gli organi interni, come il Cuore (ischemia miocardica), Polmoni (ipertensione polmonare), Reni (crisi renale sclerodermica). L'aumentata sintesi di fibre collagene, con un conseguente aumentato deposito nei tessuti, conduce alla fibrosi (marcatore istopatologico della malattia) e quindi al danno d'organo. Per questo motivo, il Fegato rappresenta anch'esso un target di questa patologia. Nella SSc a variante cutanea diffusa, in particolare negli stadi avanzati, è possibile una alterazione della funzionalità epatica, dovuta alla formazione di aree di fibrosi. Però, in corso di SSc, è anche possibile un coinvolgimento epatico con alterazione dei tests di laboratorio, ancor prima che possa esserci l'interessamento cutaneo. In questo caso, il coinvolgimento epatico è rappresentato da una epatite autoimmune (6).

L'associazione più frequente nella Sclerosi Sistemica, con malattie epatiche, si verifica con la cirrosi biliare primitiva. Questa associazione viene identificata come Sindrome di Reynolds, e generalmente è presente la variante di SSc con impegno cutaneo limitato alle parti acrali. Un dato importante è che circa il 7-10% dei casi di cirrosi biliare primitiva si sviluppa in pazienti affetti da Sclerosi Sistemica, maggiormente nel sesso femminile (7, 8). In molti casi, la cirrosi biliare primitiva può rappresentare il quadro d'esordio della Sclerosi Sistemica. Pertanto, di fronte a pazienti che presentano un evidente Fenomeno di Raynaud, ulcere ischemiche digitali, iniziale ispessimento cutaneo ed alterazione dei tests di funzionalità

epatica (compresi gli indici di colestasi) è necessaria la ricerca degli anticorpi anti-nucleo, anti-ENA e degli anticorpi Anti-mitocondrio. Qualora questi ultimi esami fossero positivi, lo step successivo è rappresentato dalla Biopsia epatica, per la conferma di diagnosi di Cirrosi biliare primitiva. Infine, sono stati descritti casi, riguardanti pazienti sia di sesso femminile che maschile affetti da SSc, nei quali si è sviluppato un quadro clinico di Ipertensione portale idiopatica. In questi pazienti, i tests sierologici virali per epatite erano negativi, così come gli indici di citolisi epatica erano nella norma. Inoltre, l'esame istologico mostrava un parenchima epatico normale, senza segni di cirrosi (9). Questi casi dimostrano che, nei pazienti affetti da SSc, la diagnostica strumentale per lo studio del fegato deve far parte integrante del follow-up clinico.

*Iter diagnostico per sospetta Cirrosi Biliare primitiva associata a SSc:*



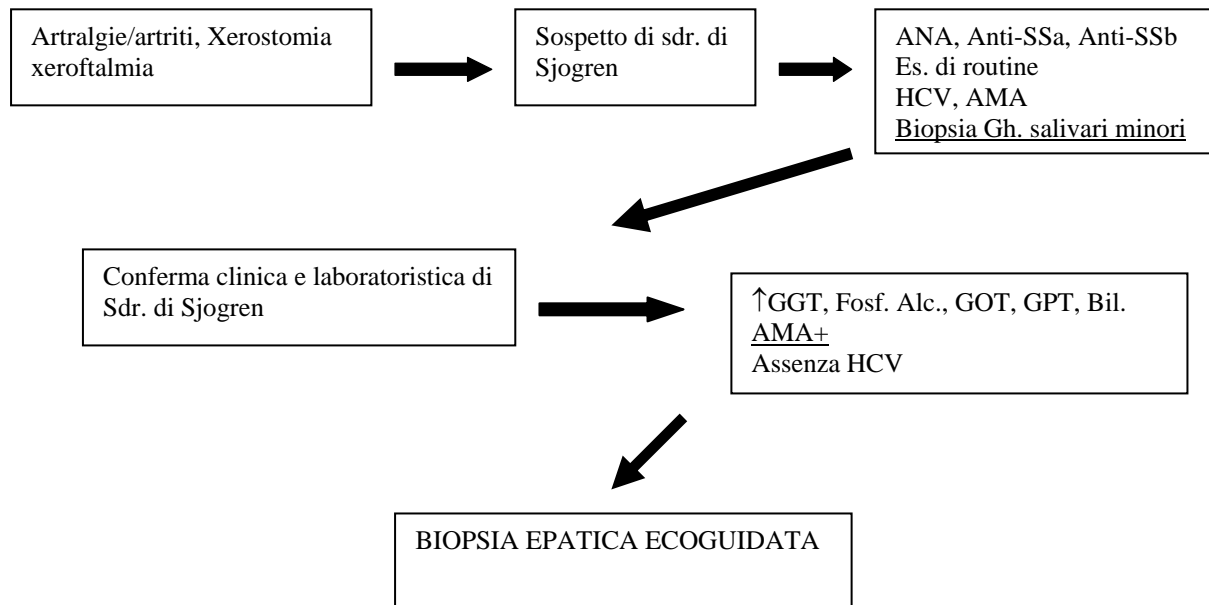
## **2c-Sindrome di Sjogren e Fegato:**

La sdr. di Sjogren primitiva si caratterizza clinicamente per la presenza di xerostomia e xeroftalmia, dal momento che tale patologia autoimmune colpisce prevalentemente le ghiandole a secrezione esocrina. Possibile è il coinvolgimento articolare, caratterizzato da presenza di artrite di solito scarsamente erosiva. Questa malattia può essere anche secondaria ad altre connettiviti e all'Artrite Reumatoide, come pure nel corso degli anni la forma primitiva può evolvere verso malattie linfoproliferative.

Anche in corso di Sdr. di Sjogren può manifestarsi, raramente, un quadro clinico di epatite autoimmune. Inoltre, nei pazienti con Sdr. di Sjogren può esserci la presenza degli AMA e alterazione degli indici di colestasi e la biopsia epatica dimostra alterazioni compatibili con cirrosi biliare primitiva.

Spesso, la sintomatologia clinica sopradescritta per questa patologia si manifesta nei pazienti HCV positivi. Risulta, quindi, molto frequente una associazione tra Sdr. di Sjogren ed Epatite HCV positiva (10). Per tale motivo, in pazienti che presentano xerostomia e xeroftalmia, presenza di Anti-SSa e Anti-SSb (principale pattern autoanticorpale), poliartralgie/artrite bisogna sempre escludere una coinfezione da virus epatitico HCV.

Iter diagnostico pz con sospetta Sdr. di Sjogren associata a Cirrosi Biliare primitiva:



### 3-Vasculiti:

Le vasculiti che possono determinare un impegno epatico sono rappresentate dalla Crioglobulinemia Mista e dalla Micropoliangioite (Vasculiti interessanti i vasi di piccolo calibro). Anche la Poliarterite Nodosa (Vasculite interessante i vasi di medio calibro) può talvolta favorire l'interessamento epatico. Le vasculiti rappresentano patologie a carattere autoimmunitario in cui il primum movens, da un punto di vista eziopatogenetico, è rappresentato dal danno vascolare mediato da complessi autoimmuni.

La Crioglobulinemia Mista è una sindrome caratterizzata da astenia, artralgie, porpora (triade di Meltzer). Gli esami di laboratorio, più significativi, dimostrano la presenza di crioglobuline, Fattore Reumatoide e ipocomplementemia, oltre ad un aumento degli indici aspecifici di flogosi. In

questo caso, le Crioglobuline sono complessi immuni contenenti una IgG come antigene e una IgM (monoclonale o policlonale) come anticorpo, con attività di Fattore Reumatoide.

Il coinvolgimento epatico si realizza in circa il 70% dei casi di Crioglobulinemia Mista ed è spesso implicato un virus epatotropo. Infatti, esiste una stretta relazione tra Crioglobulinemia Mista ed Epatite da Virus C (circa il 90% dei casi) (11). L'epatite da Virus C rappresenta una patologia che di per sé può provocare un coinvolgimento articolare. Infatti, sono stati descritti due subsets di artite in corso di Epatite C: una forma a tipo Poliartrite simile all'AR con coinvolgimento delle piccole articolazioni delle mani ed una forma a tipo Mono-Oligoartrite a decorso intermittente, associata spesso alla presenza di crioglobuline (12).

La Micropoliangioite era prima considerata una variante della Poliarterite Nodosa, ma oggi in base alla classificazione delle vasculiti secondo la Chapel Hill Consensus Conference, rientra nelle vasculiti a carico dei piccoli vasi. In entrambe queste forme di vasculiti, il coinvolgimento epatico è spesso clinicamente silente, rappresentando più frequentemente solo un rilievo autoptico. La forma più frequente è rappresentata da una associazione con l'Epatite B. Infatti, la presenza di HbsAg può rappresentare un dato di laboratorio importante, ai fini della diagnosi di queste vasculiti (13).

## **Bibliografia:**

1. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):1004-5.
2. Czaja AJ. Autoimmune liver disease and rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jan;19(1):74-80.
3. Reynolds WJ, Wanless IR. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in a patient with rheumatoid vasculitis: a morphometric study suggesting a role for hepatic arteritis in the pathogenesis. *J Rheumatol*. 1984 Dec;11(6):838-42.
4. Lu MC, Li KJ, Hsieh SC et al. Lupus-related advanced liver involvement as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *J Microbiol Immunol Infect* 2006 Dec;39(6):471-5.
5. Park YW; Woo H, Jeong YY et al. Association of nodular regenerative hyperplasia of the liver with porto-pulmonary hypertension in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15(10):686-8.
6. Marie I, Levesque H, Tranvouez JL et al. Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis : a new overlap syndrome? *Rheumatology*. 2001 Jan;40(1):102-6.
7. Kouraklis G, Glinavon A, Karatzas G. Primary biliary cirrhosis accompanied by CREST syndrome. *South Med J*. 2002 Sep;95(9):1058-9.
8. Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Reynolds syndrome-a rare combination of 2 autoimmune diseases. *Med Klin*. 2002 Jan 15;97(1):40-3.
9. Moschos J, Leontiadis GI, Kelly C et al. Idiopathic portal hypertension complicating systemic sclerosis: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2005 May 26;5:16.
10. Aoki A, Kirino Y et al. Liver involvement in primary Sjogren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2004 Dec;27(6):397-401.
11. S. Bombardieri, A. Tavoni. Cryoglobulinemia. In: *Klippel JH, Dieppe PA. Mosby editor. Rheumatology, second edition*. 1998:7(31,4-31,5).
12. Palazzi C, Olivieri I et al. Management of hepatitis C virus-related arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Jan;6(1):27-34.

RM Valente, DL Conn. Polyarteritis: Polyarteritis Nodosa and Microscopic Polyangiitis: gastrointestinal involvement. In: *Klippel JH, Dieppe PA. Mosby editor. Rheumatology, second edition*. 1998:7(20,3-20,4).