

Ziekten van de lever en alvleesklier

10

LEVERZIEKTEN

Leverziekten zijn bij ongeveer een kwart van de patiënten met het syndroom van Sjögren gevonden.^{2,3,9,10} Dit zijn zowel chronische infecties met hepatitis C virus (HCV) in gebieden waar veel HCV-infecties voorkomen (bv. het Middellandse zeegebied, 13%) als auto-immuunziekten van de lever (tabel 10.1). Primaire biliare cirrhose is de meest voorkomende (4-10%) auto-immuunziekte van de lever bij Sjögrenpatiënten. Minder vaak komen auto-immuunhepatitis (2%) en primaire scleroserende cholangitis voor.

A. Auto-immuunziekten van de lever

Auto-immuunziekten van de lever omvatten een spectrum van ziekten met kenmerken van cholestase (galstuwung) en/of hepatitis (leverontsteking):

1. auto-immuunhepatitis (AIH)
2. primaire biliare cirrhose (PBC) en auto-immuuncholangitis
3. primaire scleroserende cholangitis (PSC)
4. overlapsyndromen

Bij de overlapsyndromen komen de hepatitis en cholestase samen voor. De auto-immuun leverziekten worden gekenmerkt door een grote verscheidenheid in presentatie, variërend van asymptomatisch, acuut (bv. een subgroep van auto-immuunhepatitis) of chronisch (met aspecifieke symptomen zoals moeheid en spierpijn bij AIH of moeheid en jeuk bij PBC en PSC).¹

1. Auto-immuun hepatitis

Er worden twee typen AIH onderscheiden, type 1 en type 2 (tabel 10.2). Antinucleaire antistoffen (ANA) en antistoffen tegen gladdespier (smooth muscle antibodies, SMA) kenmerken type 1 en antistoffen tegen lever/niermicrosomen type 1 (liver kidney microsomal antibody type 1, LKM1) en levercytosol type 1 (LC1) zijn de serologische kenmerken van type 2 AIH.

Tabel 10.1 Ziekten van lever en alvleesklier die vaker voorkomen bij het syndroom van Sjögren dan bij de overige bevolking

- auto-immuunhepatitis type 1
- granulomateuze hepatitis
- hepatitis C
- primaire biliare cirrhose
- auto-immuuncholangitis
- primaire scleroserende cholangitis
- auto-immuunpancreatitis

Klinische verschijnselen

De eerste symptomen kunnen niet-specifiek zijn en wat ernst betreft verschillend. Dit zijn bv. moeheid, slaperigheid, malaise, anorexia, misselijkheid, buikpijn en jeuk. Pijn in de kleine gewrichten komt vaak voor. Het lichamelijk onderzoek kan normaal zijn maar ook kan de lever of milt vergroot zijn met geelzucht en tekenen van chronische leverziekte. In zeldzame gevallen kan AIH zich presenteren met fulminant leverfalen.

Patiënten met occulte ziekte kunnen een niet ontdekte cirrhose hebben die pas aan het licht komt bij de gevolgen ervan. Veel patiënten met een acute presentatie hebben histologisch bewijs van *chronische* leverziekte in het biopt, wijzend op een langer bestaande (subklinische) ziekte.^{4,5}

Histopathologie

AIH is gekenmerkt door infiltratie met lymfocyten. Er kunnen veel plasmacellen zijn en eosinofiele cellen zijn vaak aanwezig. De portale lesie spaart gewoonlijk de galwegen. Fibrose is m.u.v. bij de lichtste vormen in alle andere vormen aanwezig. Bij voortgeschreden ziekte is er uitgebreide fibrose met verstoring van de leverstructuur en tekenen van regeneratiehaarden, resulterend in cirrhose.^{4,5}

Diagnose

Het vinden van niet-orgaanspecifieke auto-antistoffen speelt een belangrijke rol in de diagnose van auto-immuunziekten van de lever. Als er een passend histologisch beeld is, is de diagnose AIH gebaseerd op

Tabel 10.2 Kenmerken van auto-immunhepatitis typen 1 en 2 (Krawitt⁴)

<i>eigenschap</i>	<i>type 1</i>	<i>type 2</i>
kenmerkende auto-antistoffen	ANA antistof tegen gladdespier antistof tegen actine antistof tegen soluble lever antigen en lever-pancreas antigeen atypische p-ANCA	antistof tegen lever-niermicrosoom 1 antistof tegen levercytosol
geografische spreiding	wereldwijd	wereldwijd; zelden in Noord-America
beginleeftijd	elke leeftijd	vnl. kinderen en jonge volwassenen
geslacht	75% is vrouw	95% is vrouw
associatie met andere auto-immuunziekten	vaak	vaak
klinische ernst	grote spreiding	meestal ernstig
histopathologische kenmerken bij presentatie	grote spreiding	meestal vergevorderd
falen van de behandeling	niet vaak	vaak
terugval na stoppen medicatie	wisselend	vaak
noodzaak lange termijn behandeling	wisselend	bijna 100%

kenmerkende klinische en biochemische bevindingen, circulerende auto-antistoffen en afwijkingen van de serumglobulinen.^{4,5} Hoge titers antistoffen tegen gladdespier zijn voorspellend gebleken voor toekomstige ontwikkeling van AIH.⁸

Geassocieerde ziekten

AIH kan samen met een aantal auto-immuunziekten voorkomen.⁶ Voorbeelden zijn colitis ulcerosa, coeliakie, reumatoïde artritis, vitiligo, discoïde lupus erythematoses, systemische sclerose (sclerodermie), auto-immuun hemolytische anemie en het syndroom van Sjögren. Artralgie van kleine gewrichten komt vaak voor en kan erg hinderlijk zijn. AIH kan ook ontstaan door medicatie of kruidengeneesmiddelen. Minocycline en statinen kunnen AIH manifest doen worden.^{4,5}

Behandeling

De behandeling is gebaseerd op immunosuppressie, dus onderdrukking van het immuunsysteem. De behandeling bestaat standaard uit prednisolon alleen of in combinatie met azathioprine voor AIH. Bij galstuwung wordt er ook ursodesoxycholzuur gegeven. De slechtste uitkomst is eindstadium leverziekte waarvoor levertransplantatie de enige oplossing is.^{4,5}

Prognose

Er kunnen, nadat de ziekte is vastgesteld, lange perioden volgen van subklinische ziekte. Bij patiënten die

een remissie (spontaan of door behandeling) hebben kunnen de histologische bevindingen weer normaal worden of de ontsteking beperkt blijven tot de portale gebieden. De cirrhose kan dan rustig worden en de fibrose verminderen of verdwijnen.

Complicaties van AIH zijn dezelfde als die van elke progressieve leverziekte. Primair levercelcarcinoom is één van de (zeldzame) complicaties. Er bestaat geen geaccepteerde richtlijn hoe moet worden gescreend op levercelcarcinoom bij AIH met cirrhose. Een redelijke benadering lijkt een jaarlijks echo en bepaling van het α -foetoproteïne.^{4,5}

2. Primaire biliare cirrhose en auto-immuuncholangitis

Primaire biliare cirrhose (PBC) is een chronische cholestatische leverziekte met progressieve galgangbeschadiging die kan leiden tot fibrose en cirrhose. Er wordt aangenomen dat immunologische en genetische factoren de ziekte veroorzaken. De ziekte treft typisch vrouwen van middelbare leeftijd met asymptomatische verhogingen in het serum van diverse levertesten. Moeheid, jeuk of onverklaarde hyperlipidemie als eerste presentatie is suggestief voor PBC. Antistoffen tegen mitochondriën (AMA) zijn bijna diagnostisch voor de ziekte. Het is belangrijk dat de ziekte wordt ontdekt omdat een behandeling met ursodesoxycholzuur de progressie kan stoppen en de overleving zonder levertransplantatie kan verbeteren.¹¹

Tabel 10.3 Met primaire biliare cirrhose geassocieerde extrahepatische auto-immuunafwijkingen¹¹

afwijking	prevalentie (%)
keratoconjunctivitis sicca	75
renale tubulaire acidose	50
galstenen	30
artritis	20
schildklierziekte	15
systemische sclerose	15
fenomeen van Raynaud	10
CREST-syndroom	5

Histopathologie

Een diagnose bij patiënten zonder antistoffen tegen mitochondriën vereist altijd een leverbiopt.¹¹ Met histologische classificatie wordt de ziekte in vier stadia van ernst ingedeeld.

Stadium 1 is geassocieerd met ontsteking van het portale systeem met vnl. lymfocytinfiltraten, leidend tot stukgaan van septale en interlobulaire galgangen tot een diameter van 0,1 mm.

Stadium 2 omhelst periportale uitbreiding van de ontsteking. Cholangitis, granulomen en woekering van kleine galgangen zijn typische bevindingen.

Stadium 3 wordt gedomineerd door septale of "bridging" fibrose. Ductopenie (gedefinieerd als verlies van >50% van de interlobulaire galgangen) neemt toe en leidt tot cholestase en versterkte neerslag van koper in de periportale en paraseptale levercellen.

Stadium 4 komt overeen met biliare cirrhose.

Auto-antistoffen bij PBC

Van de mensen met antistoffen tegen mitochondriën (AMA) in een titer van 40 of hoger heeft 90-95% PBC en van de mensen met PBC is 98% positief. Van de PBC-patiënten heeft 35% antistoffen tegen gladdespier en 66% een positieve ANA. Als er geen AMA zijn bij patiënten met klinische verschijnselen die suggestief zijn voor PBC, spreekt men van *auto-immuncholangitis*, meestal zijn dan wel andere auto-antistoffen aanwezig zoals ANA, SMA of tegen carbonic anhydrase. Er lijkt geen verschil te bestaan in het natuurlijk beloop of effect van behandeling met ursodesoxycholzuur tussen patiënten met auto-immuncholangitis en AMA-positieve PBC. Bij een kleine 10% van de PBC-patiënten is er overlap met AIH.

Patiënten met AMA ontwikkelen gewoonlijk symptomatische PBC in de volgende 5 jaar. Een sterk positieve AMA is de beste voorspeller voor PBC.⁸

Syndroom van Sjögren en PBC

PBC ontstaat niet vaak bij patiënten met primair syndroom van Sjögren. In voorkomende gevallen is de ziekte meestal mild met een neiging tot langzame progressie in klinisch, biochemisch en histologisch opzicht.¹⁰

Behandeling van PBC

De standaardbehandeling is ursodesoxycholzuur en levertransplantatie in een eindstadium.^{4,5}

3. Primaire scleroserende cholangitis

Primaire scleroserende cholangitis (PSC) is een chronische progressieve cholestatische leverziekte gekenmerkt door ontsteking en fibrose van galgangen die leidt tot vernauwingen ervan. Uiteindelijk ontstaat er bij de meeste PSC-patiënten cirrhose, portale hypertensie en leverfalen.²⁰

Klinische verschijnselen en diagnose van PSC

De klinische presentatie van PSC verschilt per patiënt. Symptomen zijn o.a. ongemak (pijn) in de rechter bovenbuik, moeheid, jeuk en vermagering. Aanvallen van cholangitis (bv. koorts en koude rillingen) zijn ongevoelbaar bij de presentatie als er nog geen galwegchirurgie of instrumentatie zoals endoscopische retrograde cholangiografie (ERC) heeft plaatsgevonden.

Lichamelijk onderzoek is abnormaal bij de helft van de symptomatische patiënten ten tijde van de diagnose; geelzucht en vergrote lever en milt zijn de meest voorkomende abnormale bevindingen. Veel patiënten met PSC hebben bij de presentatie geen klachten en geen afwijkingen bij lichamelijk onderzoek. De diagnose wordt dan gesteld als toevalling bij herhaling cholestatische levertestafwijkingen worden gevonden. 60-80% van de patiënten met PSC hebben ook IBD (inflammatory bowel disease: ziekte van Crohn of colitis ulcerosa), meestal is dit colitis ulcerosa.

MRI cholangiografie (MRC), een niet-invasieve techniek zonder straling, is de eerste keus voor diagnostisch afbeeldingsonderzoek als er aan PSC wordt gedacht. De sensitiviteit en specificiteit van MRC is resp. ≥80% en ≥87%. Patiënten met vroege PSC kunnen echter worden gemist, reden waarom ERC nog steeds zinvol kan zijn om PSC van de grote galwegen uit te sluiten als de MRC normaal is.²⁰

Er is geen specifieke marker bekend voor PSC omdat de p-ANCA ook worden gezien bij een aanzienlijk deel van de patiënten met type 1 AIH.

Beloop van PSC

Als er cirrhose is bij een patiënt met PSC zal er geleidelijk *portale hypertensie* ontwikkelen.

Hepatische osteodystrofie is een metabole botziekte die verband houdt met chronische leverziekten. De diagnose wordt gesteld door een botdichtheidsmeting waarbij er sprake is van *osteopenia* bij een T-score tussen 1 en 2,5 standaarddeviaties onder de botdichtheid van die bij jong volwassenen; bij een T-score onder de -2,5 is er *osteoporose*. Osteoporose komt bij 4-10% van de patiënten met PSC voor.

Patiënten met PSC lopen risico op het ontwikkelen van een *cholangiocarcinoom*. In recente studies is de 10-jaars cumulatieve incidentie 7-9%.

De geschatte gemiddelde 10-jaarsoverleving voor PSC-patiënten is ongeveer 65%, waarbij een grote individuele spreiding voorkomt.

Behandeling van PSC

Behandelingen die bij andere cholestatische leverziekten effectief zijn, zijn ook getest bij PSC.

Ursodesoxycholzuur (UDCA) is een effectieve behandeling van PBC. Kleine pilotstudies bij PSC met UDCA in doseringen van 10–15 mg/kg/dag hebben biochemische en histologische verbetering getoond. De mogelijkheid van UDCA om de progressie te remmen van de leverziekte bij PSC is echter nog onduidelijk en hogere doseringen zijn mogelijk schadelijk.²⁰

In kleine gerandomiseerde placebo-gecontroleerde en pilotstudies is het effect onderzocht van prednison, budesonide, azathioprine, ciclosporine, methotrexaat, mycofenolaat, tacrolimus, TNF α -remmers (pentoxifyllin, etanercept, anti-TNF monoklonale antistoffen), antifibrotische middelen (colchicine, penicillamine, pirfenidone). Er is geen bewijs dat één van deze middelen effectief is zodat er niet één kan worden aanbevolen.

Levertransplantatie (met de lever van een overleden donor) voor PSC is erg succesvol gebleken met een 5-jaarsoverleving van ongeveer 85%. Na 5-10 jaar kwam de ziekte terug bij 20-25% van de getransplanteerde patiënten.²⁰

4. Overlapsyndromen

Klinische, histologische en serologische profielen van overlapsyndromen verschillen van de klassieke verschijnselen van AIH, PBC en PSC. Vele verschillende namen zijn er gebruikt bij patiënten met kenmerken van zowel AIH als PBC.⁵

Secundaire scleroserende cholangitis

Secundaire scleroserende cholangitis is gekenmerkt door vergelijkbare galwegvernauwingen door aanwijsbare oorzaken zoals langdurige galwegverstopping, infectie of ontsteking. Deze leiden tot stukgaan van galgangen en secundair tot biliaire cirrhose. IgG4-positieve scleroserende cholangitis is mogelijk een ander ziektebeeld.

B. Andere leverziekten**1. Granulomateuze hepatitis**

Er is een mogelijk verband tussen granulomateuze hepatitis en het syndroom van Sjögren gesuggereerd.⁷ Granulomateuze hepatitis is een histologische term en kan veel oorzaken hebben zoals sarcoidose en overgevoeligheidsreacties op geneesmiddelen.

ZIEKTEN VAN DE ALVLEESKLIJER (PANCREAS)**1. Auto-immuunpancreatitis**

Autoimmuunpancreatitis (AIP) is een zeldzame ziekte die vaak is geassocieerd met diverse auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis, ziekte van Crohn/colitis ulcerosa en het syndroom van Sjögren. De oorzaak en pathogenese zijn niet bekend. Antinucleaire antistoffen (ANA), verhoogde serumspiegels van IgG4, de associatie met gegeneraliseerde auto-immuunziekten en de gunstige reactie op orale corticosteroïdbehandeling steunen de hypothese dat auto-immuunmechanismen zijn betrokken in de pathogenese van AIP.¹²

Klinische presentatie

AIP is een ziekte met gewoonlijk milde symptomen, ernstige aanvallen van buikpijn zijn niet typisch. Verkalkingen en pseudocysten in de pancreas zijn niet aanwezig.

Geelzucht en een (goedaardige) pancreastumor komen vaak voor en maken het onderscheid met pancreascarcinoom moeilijk.¹⁹ AIP gaat zelden gepaard met diabetes mellitus of vermindering van de exocriene functie van de pancreas.

Presentatie als pancreastumor

Enkele of meerdere gezwollen die lijken op carcinoom zijn bij het syndroom van Sjögren beschreven. Het gezwel (tumor) kan drukken op de hoofdafvoergang van de alveesklier of galgangen en geelzucht veroorzaken. De infiltraten zijn hetzelfde als die in de speekselklieren en bestaan uit CD4-positieve T-lymphocyten. Onjuiste diagnoses komen waarschijnlijk vaak voor als de tumor wordt aangezien voor een pancreascarcinoom en een overbodige operatie het gevolg kan zijn.

Histologie

Periductale lymfoplasmacellulaire infiltratie is altijd aanwezig bij AIP, gevolgd door periductale fibrose en venulitis. Deze afwijkingen zijn anders dan die bij chronische pancreatitis.¹⁸

Diagnose

Het ontbreken van specifieke biochemische markers is een probleem bij het stellen van de diagnose AIP. De *Japan Pancreas Society* heeft diagnostische criteria voor AIP voorgesteld: de aanwezigheid van antistoffen, vergroting van de pancreas en vernauwing van de pancreasgangen, lymfoplasmacellulaire infiltratie, reactie op behandeling met corticosteroiden en associatie met andere auto-immuunziekten zoals AIH, scleroserende cholangitis, PBC, sialoadenitis, ziekte van Crohn/colitis ulcerosa en het syndroom van Sjögren.¹⁹

Serologie

Auto-antistoffen tegen carbonic anhydrase (CA), een enzym dat uitgebreid aanwezig is in het epitheel van pancreasbuisjes, kunnen helpen bij het onderscheid tussen pancreascarcinoom en andere pancreasafwijkingen.

Antistoffen tegen carbonic anhydrase II (anti-CAII) komen veel vaker voor dan bij gezonden: bij AIP in 88,9%, bij het syndroom van Sjögren in 67,6% en bij alcoholische chronische pancreatitis in 45,8%. Bij pancreascarcinoom waren er geen positieve testen.¹⁵

Associatie met cholangitis

AIP komt vaak samen voor met scleroserende cholangitis (SC). SC met AIP kan bij cholangiografie worden verward met primaire SC (PSC) maar alleen SC reageert goed op behandeling met corticosteroiden. Nauwkeurige bestudering van de bevindingen bij cholangiografie maakt het mogelijk SC plus AIP te onderscheiden van PSC.¹⁶

Behandeling en prognose

Orale behandeling met prednisolon is effectief in de meeste gevallen waarbij de omvang van de tumor (zwellings) vermindert en de klinische problemen afnemen.^{13,14} AIP heeft na behandeling met orale prednisolon een gunstige prognose op de lange termijn qua morfologische bevindingen en pancreasfunctie.¹⁷

Er is een geval beschreven van een patiënt met primair syndroom van Sjögren en steeds terugkerende AIP die goed reageerde op behandeling met rituximab.¹²

Literatuur

1. Muratori P, Granito A, Pappas G, *et al.* Autoimmune liver disease 2007. *Mol Aspects Med* 2008;29:96-102.
2. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, *et al.* Sjögren's syndrome. A

- clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine* 1965;44:187-231.
3. Ramos-Casals M, Sánchez-Tapias JM, Parés A, *et al.* Characterization and differentiation of autoimmune versus viral liver involvement in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2006;33:1593-9.
 4. Krawitt EL. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66.
 5. Krawitt EL. Clinical features and management of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3301-5.
 6. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G, *et al.* Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis. Effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:300-5.
 7. Miller EB, Shichmanter R, Friedman JA, *et al.* Granulomatous hepatitis and Sjögren's syndrome: an association. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:153-8.
 8. Csepregi A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjögren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow-up. *Scand J Immunol* 2002;56:623-9.
 9. Lindgren S, Manthorpe R, Eriksson S. Autoimmune liver disease in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Hepatol* 1994;20:354-8.
 10. Hatzis GS, Fragoulis GE, Karatzaferis A, *et al.* Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2008;35:2012-6.
 11. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003;362: 53-61.
 12. Rueda JC, Duarte-Rey C, Casas N. Successful treatment of relapsing autoimmune pancreatitis in primary Sjögren's syndrome with Rituximab: report of a case and review of the literature. *Rheumatol Int* 2009 Jan 11. [Epub ahead of print]
 13. Eckstein RP, Hollings RM, Martin PA, *et al.* Pancreatic pseudotumor arising in association with Sjögren's syndrome. *Pathology* 1995; 27:284-8.
 14. Ohana M, Okazaki K, Hajiro K, *et al.* Multiple pancreatic masses associated with autoimmunity. *Am J Gastroenterol* 1998;93:99-102.
 15. Hosoda H, Okawa-Takatsuji M, Shinmura W, *et al.* Potential for differential diagnosis of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer using carbonic anhydrase II antibody. *Pancreas* 2008;37:e1-7.
 16. Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Joh T. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007;42 Suppl 18:15-21.
 17. Nishino T, Toki F, Oyama H, *et al.* Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med* 2006;45:497-501.
 18. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, *et al.* Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004;445:552-63.
 19. Dite P, Novotny I, Trna J, *et al.* Autoimmune pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:131-43.
 20. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, *et al.* Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51:660-78.