

## SINDROAME DE OVERLAP ÎN HEPATOLOGIA PEDIATRICĂ

Dr. Daniela Păcurar, Dr. Gabriela Leșanu, Dr. Cristina Becheanu,  
Prof. Dr. Dumitru Orășeanu, Raluca Vlad

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București

### REZUMAT

Termenul „sindrom de overlap“ descrie, în hepatologie, forme diferite de afecțiuni hepatobiliare autoimune: hepatită autoimună (HAI), ciroză biliară primitivă (CBP), colangită sclerozantă primitivă (CSP), colangită autoimună.

Pacienții cu sindrom hepatic de overlap prezintă caractere comune biochimice și histopatologice pentru cel puțin două din afecțiunile autoimune hepatice. Evoluția hepatitelor autoimune sau sindroamelor de overlap este adesea către ciroză și insuficiență hepatică fără terapie adecvată. Rămâne încă neclar dacă aceste „sindroame de overlap“ sunt entități distincte sau doar variante ale hepatopatiilor majore autoimune. Stadializarea și criteriile de diagnostic, scorurile de prognostic sau de predicție pentru apariția sindroamelor de overlap nu sunt încă pe deplin stabilite, ceea ce face a termenul să fie folosit frecvent dar, nu totdeauna corect în practica medicală. Sindroamele de overlap sunt afecțiuni hepatice rare, dar cu prognostic sever. Tratamentul medical empiric al sindroamelor de overlap hepatic include: terapie imunosupresivă cu corticosteroizi și azathioprină, terapie antiolestatică cu acid ursodeoxicolic, strict personalizată ca asociere terapeutică, doze, durată. Stadiile finale necesită transplant hepatic.

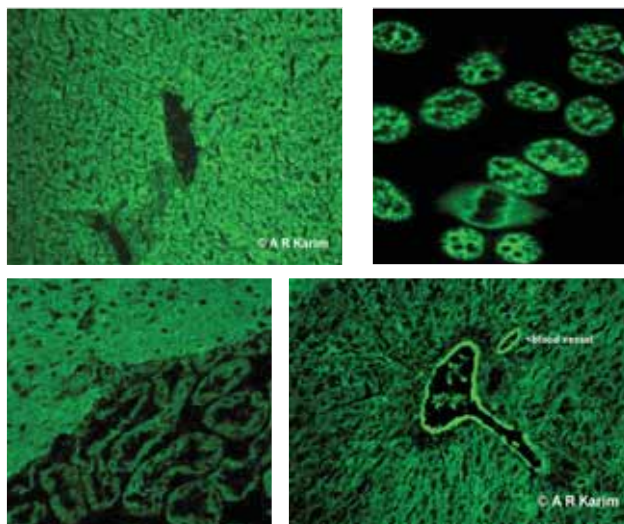
**Cuvinte cheie:** hepatită, copil, overlap

Termenul de „sindrom de overlap“ descrie forme diferite de afecțiuni hepatobiliare autoimune că asociază caractere comune pentru cel puțin două afecțiuni autoimune hepatice de tipul hepatitei autoimune (HAI), ciroza biliară primitivă (CBP), colangită autoimună (AIC), colangită sclerozantă primitivă (CSP) (1).

Pacienții cu sindrom de overlap hepatic între HAI-CSP, HAI- CBP, HAI-AIC prezintă caractere comune biochimice (hepatitice și colestatice) și histopatologice pentru cel puțin două din afecțiunile autoimune hepatice. Rămâne neclar dacă „sindroamele de overlap“ sunt entități distincte, variante ale hepatopatiilor majore autoimune sau „secvențe temporale“ diferite ale unei boli. Transformarea în decursul evoluției sale a unei hepatopatii autoimune în alta, de exemplu CSP în HAI sau HAI în CSP determină denumirea acestora de „sindroame secvențiale“ (2).

Diagnosticul serologic al hepatopatiilor autoimune sau al sindroamelor de overlap are la bază determinarea autoanticorpilor: anticorpi antinucle-

ari (ANA), anticorpi antimitocondriali (AMA), anticorpi antimușchi neted (ASMA), anticorpi anti-microzomi hepatici și renali (LKM1).



**FIGURA 1.** Aspectul în imunofluorescență al autoanticorpilor AMA, ANA, LKM1, ASMA

Adresa de corespondență:

Dr. Daniela Păcurar, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, B-dul Iancu de Hunedoara Nr. 30-32, București  
e-mail: danapacurar@yahoo.com

Acești autoanticorpi (Fig. 1), caracteristici în titru de peste 1:40 pentru diagnosticul diferitelor tipuri de hepatite autoimune pot fi pozitivi și la copiii sănătoși fără istoric familial de boli autoimune. Prevalența autoanticorpilor (3) la pacienții sănătoși este de 3% pentru ANA, 2,6% pentru ASMA și 1,1% pentru AMA.

Mecanismele de producere și întreținere a fenomenului de overlap în afecțiunile hepatice este încă neclar, existând mai multe ipoteze propuse pentru explicația patogenică a acestuia (4): coincidența a două afecțiuni autoimune independente care evoluează la același pacient, prezența unui teren genetic particular ce determină apariția unei entități „deosebite“ autoimune, reprezentarea unei „secvențe“ din spectrul continuu al două boli autoimune.

Așa cum am menționat anterior, sindromul de overlap hepatic apare în momentul asocierii caracterelor biochimice, imunologice și histopatologice a minimum două tipuri de afecțiuni hepatice, din care cel puțin una are mecanism recunoscut ca autoimun.

### **Overlap hepatită autoimună – colangită sclerozantă primitivă (HAI-CSP)**

Sindromul de overlap HAI-CSP este prezent la pacienții tineri cu boală hepatică autoimună (4). În medie, un procent de 6% dintre pacienții cu HAI prezintă și elemente de diagnostic pozitiv pentru CSP. În ceea ce privește asocierea hepatitei autoimune la pacienții diagnosticați în prealabil cu CBP datele prezintă variații geografice semnificative de la 1,4% în SUA (4) la 8% dintre pacienții cu CSP Olanda.

Diagnosticul (4) de sindrom de overlap HAI-CSP este susținut pe coexistent caracterelor clinice, biochimice, histologice definitorii pentru hepatita autoimună: HAI definită (scor > 15), ANA pozitivi sau ASMA pozitivi > 1:40, histologie cu picemeal necrosis, rozete limfocite, inflamație periportală, periseptală și a modificărilor colangiografice tipice CSP.

Diagnosticul de sindrom de overlap HAI-CSP este problematic în pediatrie dată fiind experiența limitată. Pentru demersul diagnostic al acestui sindrom de overlap este necesar un mare grad de „suspiciune“ al pediatrului sau histologului.

La copil (5) într-un prim studiu efectuat în 1995 Wilschanski și colab. Pe 32 de copii cu CSP a observat că la pacienții pediatrici fosfataze alcaline pot fi normale în timp ce la adult sunt constant crescute (15/32 cazuri au valori normale), 55% dintre copiii cu CSP au colită ulcerativă, mai puțin

decât la adult unde proporția de asociere este de 70%, iar colangiograma arată neregularități minime ale ductelor biliare, fără stricturi, predominant fiind forma intrahepatică. Din punct de vedere histopatologic fibroza concentrică periductală este rară, se observă frecvent pierderea ductelor biliare interlobulare care par „dispărute fără urmă“, spațiul port prezintă infiltrat inflamator mononuclear, picemeal necrosis, plasmocite, aspect foarte asemănător HAI.

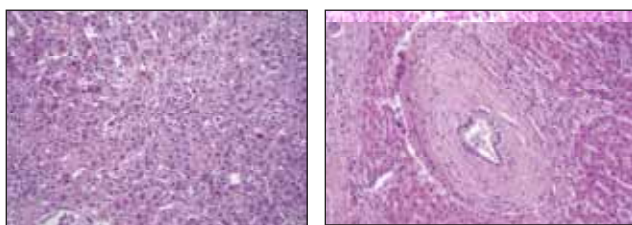
Un alt studiu retrospectiv efectuat de Gregorio și colab. timp de 16 ani, incluzând 55 copii cu HAI, evidențiază faptul că 27 copii dezvoltă modificări colangiografice de CSP (6). Acest fapt determină autorii să introducă un nou termen de definire a fenomenului de overlap HAI-CSP la copil: colangită sclerozantă autoimună (ASC). Pacienții cu colangită sclerozantă autoimună prezintă o serie de caractere, și anume: boală inflamatorie intestinală (BII) mai frecvent, anticorpi pANCA pozitivi mai frecvent, sunt pacienți tineri la momentul diagnosticului, în special de sex masculin, supraviețuirea este mai îndelungată până la momentul transplantului, răspunsul la tratamentul cu acid ursodeoxicolic (UDCA) și imunosupresor este mai bun. La acest tip de overlap caracteristic copilului, asocierea HAI-CSP poate apare „secvențial“. Concluzia acestui studiu este că HAI și CSP au prevalență similară în populația pediatrică, dar aceste afecțiuni pot reprezenta „finaluri“ diferite ale unei boli autoimune hepatice la copil.

Factori predictivi pentru fenomenul de overlap cu CSP în HAI tip 1 ar fi reprezentați de vârstă sub 35 ani, ANA negativ, încadrarea HAI că „probabilă“, răspunsul suboptimal la terapie, aspect histologic de coleastăz (7). Nici creșterea nivelului seric al  $\gamma$ -GT, nici creșterea nivelului seric al fosfatazei alcaline nu pot fi considerați factori discriminatori ai prezenței sau absenței colangiopatiei în HAI (1).

Recomandarea AASLD este de a efectua colangiografie în scopul depistării leziunilor de colangită la pacienții pediatrici cu hepatită autoimună asociată cu boala inflamatorie intestinală sau la pacienții cu HAI refractari la 3 luni de terapie cortizonică convențional (1).

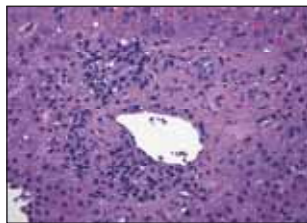
În Fig. 2 se poate observa aspectul histopatologic în HAI, CSP sau overlap HAI-CSP.

Tratamentul sindromului de overlap HAI-CSP presupune administrarea unor medicamente utilizate în ambele tipuri de afecțiuni. Astfel, se folosește UDCA 15-20 mg/kg/zi ca terapie de lungă durată pentru componenta colangitică și se introduce terapie cu imunosupresoare de tip Prednisolon 0,5 mg/kg/zi, cu reducere progresivă a dozelor în 4-6 săptămâni la 5-10 mg/zi, asociat cu Azathioprin 1-2



a) b)

**FIGURA 2.** a) HAI. Activitate necro-inflamatorie lobulară; b) CSP. Fibroza concentrică periductală cu distrugere ducte biliare; c) CSP–HAI overlap. Lezarea ductelor biliare, infiltrat plasmocitar, hepatită focală de interfață (2)



c)

mg/kg/zi. Caracteristic la copil, se notează răspuns bun la terapie. Studiile menționează încă inexistența datelor suficiente privind eficiența terapiei combinate. Transplant hepatic este terapia rezervată stadiilor finale ale bolii.

Prognosticul sindromului de overlap HAI-CSP este mai bun decât pentru CSP, dar mai prost decât pentru HAI fără altă asociere imună.

#### Overlap hepatită autoimună – ciroză biliară primitivă (HAI-CBP)

În urmă cu 30 ani era descris primul caz de „ciroză biliară primitivă formă hepatică” (2). Până în prezent diagnosticul pozitiv de sindrom de overlap HAI-CBP și diagnosticul diferențial între sindromul de overlap și cele două tipuri de afecțiuni autoimune rămâne dificil din cauza faptului că din punct de vedere histologic în CBP infiltratul inflamator portal conține adesea numeroase plasmocite, dar și infiltratul periductal cu limfocite și leziunile ductelor pot fi prezente în HAI. Imunologic există, de asemenea, elemente de confuzie care îngreunează acuratețea diagnosticului, astfel: în CBP ANA pot fi pozitivi uneori, în timp că în HAI pot exista AMA pozitivi. Un alt element de confuzie este acela că uneori prin tehnica imunofluorescenței LKM pot fi confundați cu AMA. Pentru evitarea acestui inconvenient anticorpii LKM1 pot fi determinați prin metoda ELISA măsurând anticorpii anticitocrom P4502D6, ținta moleculară majoră pentru anticorpii anti LKM1 (1).

De obicei caracterele de overlap se mențin în cursul evoluției afecțiunii, rar se „secvențializează” în una din cele două afecțiuni, deși unii autori consideră fenomenul de overlap tranzitor.

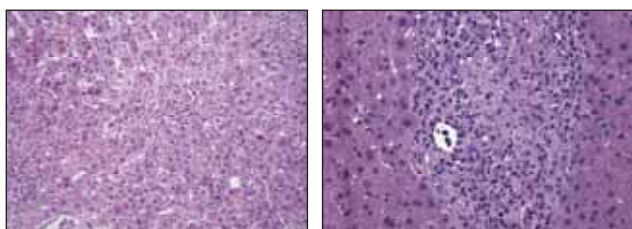
Pentru definirea mai cu strictețe a fenomenului de overlap HAI-CBP, au fost identificate o serie de criterii de diagnostic, cunoscute drept criteriile Paris (8), a căror specificitate și sensibilitate în

stabilirea diagnosticului sunt ridicate de 97%, respectiv 92% (9). Diagnosticul pozitiv poate fi susținut la prezența a minimum 2 din 3 criterii pentru fiecare tip de afecțiune. Pentru HAI sunt folosite ca și criteriile: valoarea transaminazelor serice (ALT) de minimum 5 ori valoarea normală, nivel seric de IgG de minimum 2 ori valoarea normală, anticorpi ASMA pozitiv și din punct de vedere histologic prezența elementelor caracteristice hepatitei autoimune. Pentru CBP sunt recunoscute ca și criterii necesare: valoarea serică a fosfatazei alcaline de minimum 2 ori valoarea serică normală, prezența autoanticorpilor AMA pozitivi și histologic leziuni active ale ductelor biliare.

Prevalența sindromului de overlap HAI-CBP variază în funcție de centrul medical care raportează studiile. Folosind criteriile clasice de diagnostic se consideră că peste 10% dintre pacienții cu HAI sau CBP au sindrom de overlap (2). Din ce în ce mai mulți specialiști consideră, însă, că prezența ANA la pacienții cu CBP nu reprezintă un criteriu de overlap. În realitate s-a observat un exces de diagnostic al sindromului de overlap HAI-CBP, cazurile de real overlap, diagnosticate prin aplicarea strictă a criteriilor Paris sunt rare, reprezentând doar 1% din HAI (10). În plus se menționează, de asemenea, că excesul de diagnostic provine și din interpretarea histopatologică, în prezent considerându-se că nu toate CBP cu hepatită de interfață sunt considerate overlap cu HAI. Pe viitor, criteriul de răspuns inechivoc la tratamentul cu prednisolon va fi considerat criteriu important de diagnostic, chiar dacă pacientul nu îndeplinește criteriile Paris (10). Ca factori „de alarmă” se consideră că se poate suspeciona sindrom de overlap HAI-CBP atunci când în CBP crește inexplicabil nivelul seric al transaminazelor sau nivelul IgG serice (11) în CBP dau la creșterea nivelului  $\gamma$ -GT în HAI (1). Nu există date clinice sugestive pentru fenomenul de overlap, dar se descrie dispoziție genetică astfel: HLA DR7 pare să fie mai frecvent la pacienții cu overlap CBP-HAI, în timp ce HLA DR3 și HLA DR1 nu diferă ca frecvență la pacienții cu HAI sau la cei cu overlap HAI-CBP (12).

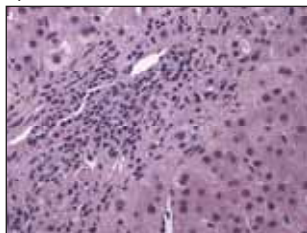
În Fig. 3 se observă elementele histopatologice importante pentru diagnosticul de HAI, CBP sau overlap HAI-CBP.

Terapia sindromului de overlap HAI-CBP nu este standardizată prin consensuri terapeutice datorită prezenței unui număr mic de cazuri, ceea ce face imposibile trialurile clinice (4). Se consideră utilă administrarea UDCA minimum 24 de luni, asociat cu terapie de imunosupresie cu Prednisolon



a)

b)



c)

**FIGURA 3.** a) HAI. Activitate necroinflamatorie lobulară; b) CBP. stadiul I, distrucție ducte biliare fără fibroză portală; c) CBP-HAI overlap sindrom. Pierderea ductelor biliare cu hepatită ușoară de interfață (2)

0,5 mg/kg/zi, doză ce va fi redusă doză la remiterea citolizei sau Budesonid (terapie posibilă în viitor). În sindromul de overlap HAI-CBP s-a observat ameliorare sub terapie cu steroizi (13). UDCA și Budesonidul au fost propuse de American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) în „Practice guidelines“ pentru HAI din 2010 și ca terapie „de rezervă“ de lungă durată, budesonidul eliminându-se la primul pasaj hepatic se leagă mai puțin de receptorii corticosteroizi și are mai puține efecte adverse (1). Ca terapie imunosupresoare se poate folosi, de asemenea, Azothioprina care are rol neclar ca terapie de atac, dar poate fi folosită ca terapie de întreținere timp îndelungat pentru a evita efectele adverse ale corticoterapiei. Ciclosporina A poate fi încercată la rezistență la steroizi, dar nu există studii suficiente care să o impună ca terapie alternativă.

Istoria naturală, evoluția clinică, serologică, biologică și histologică a sindromului de overlap CBP-HAI este aceeași cu a HAI (14).

### Colangită autoimună (CAI)-HAI

A fost descris până în prezent un singur caz descris de overlap HAI-CAI, cu aspect histologic asemănător CBP, dar răspuns impredecibil la terapia cu steroizi și UDCA.

## CONCLUZII

„Sindroamele de overlap“ hepatic sunt afecțiuni rare și reprezintă variante de asociere a hepatopatiilor majore autoimune sau secvențe temporale diferite ale unei boli autoimune hepatice precum hepatită autoimună (HAI), ciroză biliară primitivă (CBP), colangită sclerozantă primitivă (CSP), colangită autoimună.

Pacienții cu sindrom hepatic de overlap prezintă caractere comune biochimice și histopatologice pentru cel puțin două din afecțiunile autoimune hepatice.

Stadializarea și criteriile de diagnostic, scorurile de prognostic sau de predicție pentru apariția sindroamelor de overlap nu sunt încă pe deplin stabilite.

Diagnosticul este dificil de stabilit și se bazează pe un mare grad de „suspiciune“ al clinicianului sau histologului, presupune asocierea elementelor imunologice, histologice și evolutive.

Terapia sindromului de overlap este cel mai adesea empirică, individualizată în funcție de forma clinică, imunologică și histologică.

## Overlap syndromes in pediatric hepatology

Daniela Pacurar, Gabriela Lesanu, Cristina Becheanu, Dumitru Oraseanu  
 “Grigore Alexandrescu” Emergency Children’s Hospital, Bucharest

### ABSTRACT

In hepatology, the term “overlap syndrome” describes different forms of hepatobiliary autoimmune disease: autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC), autoimmune cholangitis (AIC). Patients with hepatic overlap syndrome present with both biochemical and histological features of at least two of AIH, PBC, PSC. In the absence of appropriate treatment, the course of the disease in autoimmune hepatitis and overlap syndromes is towards cirrhosis and liver failure. It remains unclear whether these overlap syndromes are distinct entities or variants of the major autoimmune hepatopathies. Standardization and diagnostic criteria for overlap syndromes are not yet established and the term “overlap syndrome” is common in clinical practice, but not always used correctly. Empiric medical treatment of overlap syndromes includes anticholestatic therapy with ursodeoxycholic acid and immunosuppressive therapy with corticosteroids and azathioprine in a case to case based therapy schedule. In end-stage disease, liver transplantation is the treatment of choice.

**Key words:** hepatitis, child, overlap

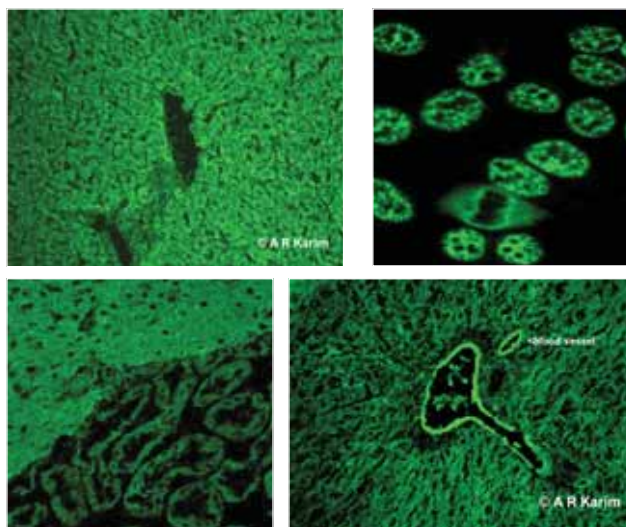
The term “overlap syndrome” describes different forms of hepatobiliary autoimmune disease associating common features for at least two of the following: autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC), autoimmune cholangitis (AIC) (1).

Patients with hepatic overlap of AIH-PSC, AIH-PBC, AIH-AIC present with biochemical (hepatic cytolysis and cholestasis) and histological features of both autoimmune hepatic diseases. It remains unclear whether these overlap syndromes are distinct entities, variants of the major autoimmune hepatopathies or time sequences in the course of one disease. Shifting from one autoimmune hepatopathy to another, for instance from PSC to AIH or from AIH to PSC, during the course of the disease justifies the term “sequential syndromes” also used for this pathology (2).

The serologic diagnosis of autoimmune hepatopathies and overlap syndromes relies on determination of antibodies: antinuclear antibodies (ANA), antimithochondrial antibodies (AMA), anti-smooth muscle antibodies (ASMA), antiliver-kidney microsome antibodies (LKM1).

These antibodies (Fig. 1), specifically elevated over 1:40, are used in the diagnosis of different types of autoimmune hepatitis, but they may be falsely positive in healthy children with no family history of autoimmune disease. The prevalence of a false positive result (3) in healthy children is 3% for ANA, 2.6% for ASMA and 1.1% for AMA.

The mechanisms implicated in the initiation and maintenance of the overlap phenomenon in hepatic disease is still unclear, a few hypothesis being considered at this time (4): coexistence of two



**FIGURE 1.** Immunofluorescence staining of antibodies AMA, ANA, LKM1, ASMA

independent autoimmune diseases in the same patient, a particular genetic predisposition for developing different autoimmune diseases, time sequences in the course of two autoimmune diseases.

As previously mentioned, the hepatic overlap syndrome emerges when biochemical, immunological and histopatological features of at least two distinct hepatic diseases are present, at least one having a recognized autoimmune mechanism.

### Overlap autoimmune hepatitis – primary sclerosing cholangitis (AIH-PSC)

Overlap syndrome AIH-PSC occurs in young patients with autoimmune hepatic disease (4).

On average, up to 6% of patients with AIH fulfil some of the criteria for PSC. Regarding patients

diagnosed with PSC that come to associate criteria for AIH, the data varies from 1.4% in USA (4) to 8% in Netherlands.

The diagnosis of overlap AIH-PSC syndrome requires coexistence of clinical, biochemical and histological features of AIH: score > 15, ANA positive or ASMA positive > 1:40, histology: piecemeal necrosis, rosette lymphocytes, periportal, periseptal inflammation and PSC specific cholangiographic changes.

The diagnosis of AIH-PSC overlap syndrome is difficult in pediatrics; the experience is limited to a number of case reports published. In order to reach this diagnosis, a high degree of suspicion is required from both the pediatrician and the pathologist.

The first study published in 1995 by Wilschanski et al (5) included 32 children with PSC; alkaline phosphatase was normal in children (15 out of 32 patients), 55% associated ulcerative colitis as opposed to adult findings where the alkaline phosphatase is constantly elevated and up to 70% of patients associate ulcerative colitis. The cholangiogram described minimal irregularities of the biliary ducts, no strictures, predominantly for the intrahepatic ducts.

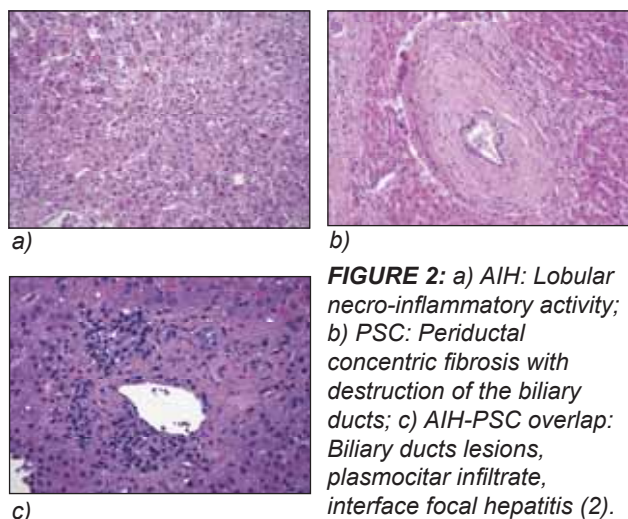
On pathology: periductal concentric fibrosis was rare, the loss of interlobular biliary ducts was frequent, the portal space was filled with mononuclear inflammatory infiltrate, piecemeal necrosis and plasmocites, similar findings as in AIH.

Another study conducted by Gregorio et al (6) included 55 children with AIH and observed that 27 of them developed cholangiographic changes specific in PSC. This discovery led to the introduction of a new term to define the overlap phenomenon between AIH and PSC in children: autoimmune sclerosing colangitis (ASC). Patients with ASC present with inflammatory bowel disease (IBD) and pANCA antibodies more frequently, are young at the time of diagnosis, predominantly male, survival time until liver transplantation is longer, the response to ursodeoxycholic acid and immunosuppressive therapy is better. For this type of overlap the association of AIH and PSC can occur sequentially. The conclusion of the study was that AIH and PSC have similar prevalences in pediatric population, but may represent different outcomes of the same hepatic autoimmune disease in children.

Predictive factors for AIH type 1-PSC overlap can be: age < 35 years, ANA negative, AIH graded as probable, suboptimal response to therapy, histology suggestive for cholestasis (7). Neither elevation of gammaGT, nor elevation of the seric alkaline phosphatase may be regarded as discriminating factors for cholangiopathy in AIH (1).

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recommends cholangiography in pediatric patients with autoimmune hepatitis and inflammatory bowel disease or AIH with no improvement after 3 months of conventional corticotherapy (1).

Figure 2 illustrates the histopathologic aspect of AIH, PSC and overlap AIH-PSC.



**FIGURE 2:** a) AIH: Lobular necro-inflammatory activity; b) PSC: Periductal concentric fibrosis with destruction of the biliary ducts; c) AIH-PSC overlap: Biliary ducts lesions, plasmocytic infiltrate, interface focal hepatitis (2).

The treatment for AIH-PSC overlap syndrome combines drugs used for both diseases. Ursodeoxycholic acid is used at 15–20 mg/kg/day in long term therapy and immunosuppressive therapy is started: Prednisolon 0,5 mg/kg/day, with progressive reduction of doses in 4–6 weeks to 5–10 mg/day in association with Azathioprine 1–2 mg/kg/day. Typically in children the response to therapy is good, but the literature mentions that there are insufficient data to support combined therapy. Liver transplantation is reserved for end-stage disease.

The prognosis in AIH-PSC overlap syndrome is better than in PSC, but worse than in AIH without other autoimmune disease associated.

#### **Overlap autoimmune hepatitis – primary biliary cirrhosis (AIH-PBC)**

Thirty years ago the first case of “primary biliary cirrhosis-hepatic form” was described<sup>2</sup>. Up to the present day the diagnosis of AIH-PBC overlap and the differential diagnosis with each of the two entities remains difficult. In PBC the pathology reveals periportal plasmocite inflammatory infiltrate, but periductal lymphocyte infiltrate and lesions of the biliary ducts may be present in AIH. There are also confusing immunological findings possible: in PBC ANA may be positive at times, while in AIH, AMA may be positive. Another difficulty stands in immunofluorescent staining when LKM1 may be taken for AMA. To overcome

this shortcoming, ELISA technique is used to identify LKM1 by measuring anticitocrom P4502D6, the major target of LKM1 antibodies.

Usually the overlap characters remain during the course of the disease; still some authors consider the overlap phenomenon to be transient.

In order to clearly identify the AIH-PBC overlap, the Paris criteria was imagined (8) (specificity 97%, sensitivity 92%) (9). Two out of three criteria for each disease are required for diagnosis. For AIH are used: seric transaminases (ALT) five times the normal value, IgG two times the normal value, ASMA positive and autoimmune hepatitis on pathology. For PBC are used: seric alkaline fosfatase two times the normal value, AMA positive and active lesions of the biliary ducts on pathology.

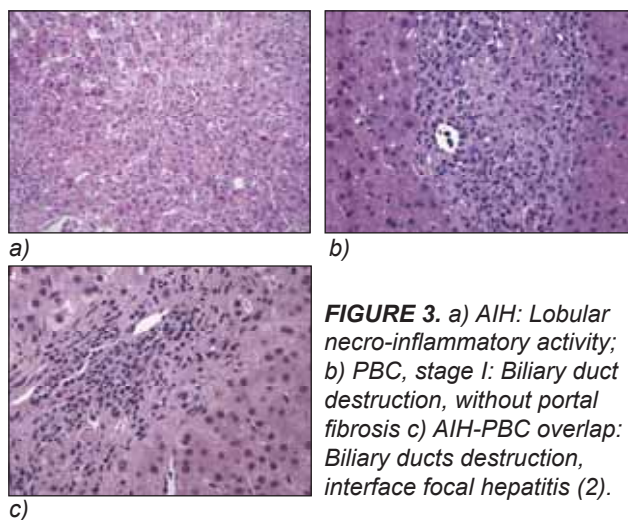
The prevalence of the AIH-PBC overlap varies in different centers. Using the classical diagnosis criteria, more than 10% of AIH or PBC patients have overlap syndrome (2). Increasingly more authors consider ANA positive in patients with PBC not to be a criteria for overlap. In reality AIH-PBC overlap is overdiagnosed, the real overlap syndrome, according to Paris criteria, having a prevalence of only 1% of AIH (10). The histological interpretation contributes to this excessive diagnosis; at present it is considered that not all PBC with interface hepatitis is AIH-PBC overlap. For the future, inappropriate response to Prednisolon will be considered diagnostic criteria even if the Paris criteria are not met (10).

AIH-PBC overlap may be taken into consideration as a possible diagnosis when a patient diagnosed with PBC experiences an inexplicable increase in seric transaminase or IgG level (11) or when a patient with AIH experiences an increase in gammaGT (1).

A genetic predisposition is described as follows: HLA DR7 seems to be more frequent in patients with AIH-PBC overlap, while HLA DR3 and HLA DR1 is equally frequent in patients with AIH and AIH-PBC overlap (12).

Figure 3 illustrates the histopathologic aspect of AIH, PBC and overlap AIH-PBC.

The therapy of the AIH-PBC overlap syndrome is not standardized because a very small number of cases makes randomized control trials impossible to realize (4). Ursodeoxycholic acid is considered useful when administered at least 24 months and associated with Prednisolon 0.5 mg/kg/day, with progressive reduction of the dose with normalization of liver enzymes or Budesonide (possible in the future). Corticotherapy was observed to improve outcome (13). Ursodeoxycholic acid and Budeso-



**FIGURE 3.** a) AIH: Lobular necro-inflammatory activity; b) PBC, stage I: Biliary duct destruction, without portal fibrosis c) AIH-PBC overlap: Biliary ducts destruction, interface focal hepatitis (2).

nide were proposed by AASLD in their practice guidelines for AIH in 2010 and as reserve long term therapy; Budesonide is eliminated at the first hepatic passage, binds less to corticosteroid receptors and has less adverse effects (1). Immunosuppressive therapy may include Azathioprine; its role in induction therapy is not clear, but in long term therapy is a good alternative to corticotherapy. Ciclosporine A may be an option when steroid resistance develops, but there is not sufficient data to support it as alternative therapy.

Natural course of the disease, clinical, serological, biological and histological outcome of the AIH-PBC overlap syndrome are similar to those described in AIH (14).

#### **Overlap autoimmune hepatitis – autoimmune cholangitis (AIH-AIC)**

To the present day, only one case of AIH-AIC overlap was described; the histology is similar to PBC findings, but the response to steroids and ursodeoxycholic acid is unpredictable.

### **CONCLUSIONS**

The hepatic overlap syndromes are rare diseases and they represent either an association between major autoimmune hepatopathies or sequences in time of one of the following: autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC), autoimmune cholangitis (AIC).

Patients with hepatic overlap syndrome present with both biochemical and histological features of at least two autoimmune hepatic diseases. Staging, diagnostic criteria, prognostic or predictive scores for overlap syndromes are not yet established.

The diagnosis is difficult, implies immunology, histology and requires a high degree of suspicion from both the pediatrician and the pathologist.

The therapy is usually empiric, but individualized based on clinical form, immunological and histological findings.

## REFERENCES

1. **Michel P. Manns, Albert J. Czaja, James D. Gorham, Edward L. Krawitt, Giorgia Mieli-Vergani, Diego Vergani, John M. Vierling** – Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis- AASLD Practice Guidelines, *Hepatology*, June 2010
2. **Mary K.** – Washington Autoimmune liver disease: overlap and outliers- *Modern Pathology* (2007) 20, S15-S30. doi:10.1038/modpathol.3800684
3. **Martini A., Lorini R., Zanaboni D., Ravelli A., Burgio R.G.** – Frequency of autoantibodies in normal children. *Am J Dis Child.* 1989;143:493-6
4. European Association for the study of the Liver-Journal of Hepatology 51, 2009
5. **Wilschanski M., Chait P., Wade J.A., et al.** – Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995; 22:1415-1422.
6. **Gregorio G.V., Portmann B., Karani J., et al.** – Autoimmune hepatitis/ sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33:544-553.
7. **Liana Gheorghe, Speranta Iacob, Cristian Gheorghe** – Frequency and predictive factors for overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary cholestatic liver disease – *European journal of Gastroenterol and Hepatol*, 2004
8. **Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L., et al.** – Primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28:296-301.
9. **Edith M.M. Kuiper, Pieter Zondervan, Henk R. van Buuren** – Paris Criteria Are Effective in Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 8, Issue 6, Pages 530-534, June 2010
10. **Alan Bonder, Alexandra Retana, Diana M Winston, John Leung, Marshall M. Kaplan** – Prevalence of Primary Biliary Cirrhosis – Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome *Clinical Gastroenterology and Hepatology* Volume 9, Issue 7, Pages 609-612, July 2011
11. **Zhu G.J, Chen** – Clinical and pathological characterization of the overlap syndrome PBC and AIH-*PubMed.gov*, 2009
12. **Coss Adame, Granados J., Uribe, Torre A.** – Does HLA DR7 differentiate the overlap syndrome of AIH-PBC from those with AIH type 1- *Ann Hepatol* 2011, Jan-Mar;10(1):28-32
13. *E Medicine* – Autoimmune hepatitis- 2011
14. **Zhu G.J., Chen** – Clinical and pathological characterization of the overlap syndrome PBC and AIH-*PubMed.gov*, 2009