

HEPATITA AUTOIMUNĂ

1. Conduita pacientului cu hepatită autoimună

Pași obligatorii în conduita pacientului cu hepatită autoimună

1. Stabilirea diagnosticului în stadiile precoce ale bolii.
2. Investigarea oblicatorie pentru confirmarea patologiei hepatice autoimune, evaluarea activității procesului și gradului de afectare a ficatului.
3. Alcătuirea planului de tratament (individualizat) în funcție de forma HAI, activitatea procesului, prezența manifestărilor extrahepatice și a complicațiilor hepatitei autoimune.
4. Monitorizarea evoluției bolii, compliancei la tratament, eficacității tratamentului.

2. Diagnosticul 2.1. Anamneza

- Vârsta
- Absența transfuziilor de sânge sau produse de sânge în antecedente
- Absența expunerii la medicamente și compuși hepatotoxici
- Consum de alcool < 25g/zi pentru femei și < 35g/zi pentru bărbați
- Afecțiuni autoimune extrahepatice prezente concomitent
- Alte maladii hepatice cu mecanism autoimun

2.2. Examenul clinic

Manifestări clinice ale hepatitei autoimune

Manifestarea clinică	Frecvența (%)	Manifestarea clinică	Frecvența (%)
Simptome		Semne fizice	
Fatigabilitate	85	Hepatomegalie	78
Icter	77	Icter	69
Disconfort/durere abdominală	48	Splenomegalie	32
Prurit (blând)	36	Angioame stelate	58
Anorexie	30	Ascită	20
Diaree	28	Encefalopatie	14
Polimialgii, poliartralgii	30	Afecțiuni/manifestări autoimune prezente concomitent	48

Febră (<40°)	18	Aspect cushingoid	19
--------------	----	-------------------	----

Manifestări autoimune extrahepatice întâlnite în hepatita autoimună

- Artralгии și artrite interesând articulațiile mici și mari (63,6%), au caracter tranzitoriu și reflectă activitatea bolii;
- Eruptions cutanate maculo-papulare sau acneiforme (20%);
- Aspect cushingoid și vergeturi abdominale violacee, anterior inițierii corticoterapiei;
- Capilarită alergică;
- Crioglobulinemie esențială.

Afecțiuni autoimune extrahepatice asociate cu HAI

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tiroidita autoimună; • Boala Graves; • Glomerulonefrită; • Vitiligo; | <ul style="list-style-type: none"> • Lichen plan; • Boala celiacă; • Alveolită fibrozantă. • Sindrom Sjögren; |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabelul 1. Criterii de diagnostic HAI (conform recomandărilor AASLD)

	HAI definită	HAI probabilă
Fără boală hepatică genetică	Fenotip $\alpha 1$ antitripsină normal Ceruloplasmina, cuprul seric, sideremia, feritina serică normală	Deficit parțial de $\alpha 1$ antitripsină Anomalii nespecifice ale cuprului seric, sideremiei, feritinei
Fără boală hepatică infecțioasă	Markerii virali negativi	Markerii virali negativi
Fără boală hepatică toxică	Alcool < 25g/zi Fără utilizare recentă de medicamente hepatotoxice	Alcool < de 50g/zi Fără utilizare recentă de medicamente hepatotoxice
Indici de laborator	Aminotransferaze anormale Gamaglobuline/IgG $\geq 1,5$ x valoarea normală	Aminotransferaze anormale Hipergamaglobulinemie (orice valoare)

Autoanticorpi	ANA, ASMA, LKM1 \geq 1/80 la adulți și \geq 1/20 la copii Anticorpi antimitocondriali (AMA) negativi	ANA, ASMA, LKM1 \geq 1/40 Alți autoanticorpi
Histologie	Hepatită de interfață (inflamație periportală, infiltrat inflamator plasmocitar); Fără leziuni biliare, granulomatoase sau modificări specifice altor afecțiuni	Hepatită de interfață (inflamație periportală, infiltrat inflamator plasmocitar); Fără leziuni biliare, granulomatoase sau modificări specifice altor afecțiuni

3. Investigații paraclinice

Obligatoriu:

- Hemoleucograma, trombocite, reticulocite
- ALT, AST, bilirubina, protrombina, proteina totală și fracțiile ei, GGTP, fosfataza alcalină (pentru evaluarea gradului de activitate și de insuficiență hepatică)
- Gamaglobulinele; Ig A, Ig M, Ig G
- Autoanticorpi: ANA, ASMA, anti-LKM1, anticorpi antisialoglicoprotein receptor (ASGPR), anti-antigen solubil hepatic (SLA); Anticorpi antimitocondriali
- Ureea, colesterolul total, β -lipoproteide, glicemia
- Screening serologic al hepatitelor virale (AgHBs, anti-HBcor, AgHBe, anti-HBe, anti-VHC, anti-VHD și alt. după indicații)
- α -fetoproteina (pentru screening-ul cancerului hepatic primar)
- USG organelor abdominale
- FGDS sau R-scopia esofagului și stomacului (pentru aprecierea prezenței sau lipsei varicelor esofagiene/gastrice)
- Sumarul urinei; ECG; Microradiografia cutiei toracice
- Biopsia ficatului; Examen histopatologic

Lista intervențiilor și procedurilor diagnostice recomandate	
Diagnostic de laborator suplimentar: <ul style="list-style-type: none"> • ADN-VHB, ARN-VHC, ARN-VHD prin PCR - după indicații) • Autoanticorpi: anti-hepatopancreatici (LP); anticitozolici hepatice tip 1 (LC 1); antifosfolipidici, anticardiolipinici, anti-TPO; anti-TG, anti-dsADN, ANCA • Crioglobuline, • CIC • Sideremia, transferina, feritina serică • Ceruloplasmina, Cu seric și urinar • Alfa-1-anti-tripsina • Anticorpi anti-CMV, anti-EBV, anti-HSV sau ADN CMV, EBV, HSV • Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide • HLA (B8-DR3 și DR4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea unei posibile asocieri dintre patologia autoimună și virală cu VHB, VHC, VHD • Asocierea altor manifestări autoimune extrahepatice • Excluderea unor boli ereditare (hemocromatoza, bolii Wilson, deficitul de alfa-1-anti-tripsina) • Excluderea hepatitei cu virus CMV, EBV, HSV • Evaluarea fenotipului HLA.
<ul style="list-style-type: none"> • Calciul, Magniziul, Fosforul seric • Fibrinogenul 	Precizarea funcției hepatice, diagnosticarea complicațiilor
<ul style="list-style-type: none"> • Proteina totală și fracțiile ei • Acid uric 	
<ul style="list-style-type: none"> • Statutul imunologic celular: CD₃, CD₄, CD₈, CD₂₅, limfocitele B 	Excluderea patologiei glandei tiroide
<ul style="list-style-type: none"> • Nivelul hormonilor glandei tiroide (T₃, T₄). • TSH. 	
USG Doppler a sistemului portal	Aprecierea gradului de hipertensiune portală

Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de Tc ⁹⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei și splenomegaliei; dintre proces difuz și de focar în ficat • Confirmarea sau excluderea cancerului hepatic primar sau metastatic
Endoscopia digestivă superioară	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea hipertensiunii portale
Laparoscopia	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, ascitei, icterului, colestazei, limfadenopatiei etc. de genă neclară, când metodele neinvazive nu permit diagnosticul de certitudine • Pentru efectuarea biopsiei hepatice țintite
Tomografia computerizată simplă sau spiralată	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, ascitei, icterului, colestazei, limfadenopatiei etc. de genă neclară • Confirmarea sau excluderea proceselor de focar (cancer etc.)
Rezonanța magnetică nucleară	
Colangiografia endoscopică retrogradă	Diagnostic diferențial al icterului și/sau colestazei de genă neclară

4. Diagnosticul diferențial

Excluderea afecțiunilor cu tablou clinico-paraclinic asemănător HAI:

- Boala Wilson: cupremie, cuprurie, ceruloplasminemie;
- Hemocromatoza ereditară: feritina, saturația transferinei, PBH;
- Deficit de alfa-1 antitripsină: dozare serică;
- Hepatite virale: A, B, C, D sau cauzată de alți viruși hepatotropi (markeri virali specifici)
- Hepatite medicamentoase (izoniazidă, nitrofurantoin, propilthiouracil, metildopa, etc)
- Steatohepatita hoh-alcoolică
- Boala hepatică alcoolică

5. Criterii de spitalizare

- HAI depistată pentru prima dată (pentru precizarea diagnosticului și elaborarea tacticii de tratament adecvat)
- Hepatită autoimună cu debut acut sau fulminant
- Inițierea tratamentului imunosupresiv în hepatita autoimună asociată cu HVB, HVC sau HVB asociată cu HVD (evaluarea indicațiilor și contraindicațiilor pentru terapia etiologică).
- Evoluția progresivă a bolii, apariția manifestărilor extrahepatice și autoimune.
- Necesitatea intervențiilor și procedurilor diagnostice care nu pot fi executate în condițiile de ambulator (laparoscopia, biopsia ficatului, colangiografia endoscopică retrogradă etc.)
- Pacienții cu răspuns terapeutic incomplet, lipsă de răspuns sau recădere
- Pacienții cu complicații severe ale terapiei imunosupresive (pentru corecția tratamentului)

6. Tratamentul hepatitei autoimune

Pacienții care necesită tratament imunosupresiv

1. Pacienții cu aminotransferaze crescute > 10 x valoarea normală.
2. Pacienții cu aminotransferaze crescute > 5 x valoarea normală și gamaglobulina > 2 x valoarea normală
3. HAI cu semne histologice de necroze în punte sau multiacinară
4. Atunci când trăsăturile biochimice sau histologice mai sus-menționate nu sunt îndeplinite, decizia terapeutică este relativă și trebuie individualizată (tabelul 2)
5. Prezența hepatitei de interfață fără necroze în punte sau multiacinară, nu necesită tratament
6. Tratamentul nu este indicat la pacienții cu ciroză inactivă, afecțiuni comorbide severe sau intoleranță la tratament

Indicații terapeutice în hepatita autoimună

Indicații absolute	Indicații relative	Tratamentul nu este indicat
<ul style="list-style-type: none"> • Manifestări clinice severe • Elemente clinice de progresie • AST > 10 x normalul • AST ≥ 5 x normalul și gamaglobulina > 2 x valoarea normală • Necroze în punte sau multiacinară 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestări clinice blânde • Pacienții asimptomatici cu modificări biochimice moderate: <ul style="list-style-type: none"> ✓ AST = 3-9 x normalul ✓ AST = 5 x normalul și gamaglobuline < 2 x normalul • Hepatită de interfață (periportală) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții asimptomatici cu modificări biochimice ușoare • Intoleranță/reacții adverse la Prednisolon/Azatioprină • AST < 3 x normalul • Citopenii severe • Ciroză inactivă • Ciroză hepatică decompensată cu hemoragie variceală, ascită, encefalopatie hepatică

Schemele de tratament pentru hepatita autoimună

Regimuri terapeutice de bază la adult		Monoterapie	Regim combinat	
		Prednisolon (mg/zi)	Prednisolon (mg/zi)	Azatioprină (mg/zi)
Inducție	Saptamana 1	60	30	50
	Saptamana 2	40	20	50
	Saptamana 3	30	15	50
	Saptamana 4	30	15	50
Menține	(pâna la end-point)	20	10	50
Se prefera dacă		<ul style="list-style-type: none"> • Citopenie • Deficit de tiopurinmetiltransferaza • Sarcină • Neoplazie • Termen scurt (< 6 luni) 	<ul style="list-style-type: none"> • Postmenopauză • Osteoporoză • Diabet • Obezitate • Acnee • Labilitate emoțională • Hipertensiune arterială 	

Tratamentul după indicații al hepatitei autoimune

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Silimarină	Pentru efect hepatoprotector, antioxidant	280-420 mg zilnic, 3 luni, 2 ori/an
Acid ursodeoxicolic	Efect hepatoprotector, La pacienții cu rezistență parțială la glucocorticosteroizi sau toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului	10-15mg/kg, 3 luni, 2 ori/an

Pentoxifilină	Inhibă eliberarea TNF-alfa , are acțiune antifibrotică, ameliorează microcirculația	100-200 mg x 3 ori/zi sau 400 mg (forma retard) x 1-2 ori/zi, 2 luni, 2 ori/an
Tocoferol Retinol Acid ascorbic Seleniu	Efect antioxidant	100-300 mg/zi, 1-2 luni, de 2 ori/an 10000 U/zi, 1-2 luni, de 2 ori/an 500 mg/zi, 1 lună, 2 ori/an 0,04 mg/zi, 1 lună, 2 ori/an
Aminoacizi: • Acid aspartic, Arginină	Efect hepatoprotector și corecția disechilibrului aminoacizilor	Hepasol 500 ml perfuzii i/v 1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile)
• Aminoplasmal Hepa 10%		500 ml perfuzii i/v
Ademetionină	Efect hepatoprotector	400-800 mg/zi i/v sau i/m, apoi per os 400-1600 mg/zi
Calciu și vitamina D ₃	Profilaxia osteoporozei cauzată de tratamentul îndelungat cu glucocorticosteroizi	Ca – 1,5 g/zi, câte 2 luni, de 3 ori/an Vitamina D ₃ – 50000 UI/ săptămână

Recomandări pentru tratament

- Tratamentul trebuie continuat până la atingerea remisiunii / eșecului terapeutic / răspunsului incomplet sau apariției toxicității medicamentoase
- Odată atinsă remisiunea, trebuie încercată oprirea tratamentului
- In cazul eșecului la terapia standard trebuie utilizați glucocorticosteroizi în doză mare sau combinația glucocorticosteroizi plus Azatioprină.

- La pacienții cu ciroză decompensată poate fi utilizată terapia cu glucocorticosteroizi.

Măsuri preventive adiționale care asigură succesul terapiei:

- Evitarea creșterii în greutate și a aportului hipercaloric;
- Administrarea de suplimente de Ca (1,5 g/zi) și vitamina D (50000 Ui/săptămânal);
- Administrarea de suplimente hormonale și bifosfonați;
- Monitorizarea hemogramei, a testelor hepatice și amilazemiei la pacienții care primesc Azatioprină (la 1-3 luni);
- Monitorizarea tensiunii arteriale;
- Investigarea și tratamentul precoce al infecțiilor;
- Examen anual pentru depistarea diabetului zaharat, cataractei, osteoporozei în cazul pacienților care primesc Prednisolon

7. Supravegherea pacienților

Intervenții și proceduri diagnostice	Frecvența
Obligatoriu	
Control la medic gastroenterolog, hepatolog	4 ori/an
Hemoleucograma, trombocite, reticulocite	odată/în 8-12 săptămâni
ALT, AST, bilirubina, protrombina, albumina, GGTP, fosfataza alcalină, amilaza (pentru evaluarea eficacității tratamentului și complicațiilor terapiei imunosupresive)	odată/în 8-12 săptămâni
Gamaglobulinele	4 ori/an
Ig A, Ig M, Ig G ANA, ASMA, anti-LKM1, ADN, AMA	odată/an
USG organelor abdominale	odată/an
FGDS sau R-scopia esofagului și stomacului (pentru aprecierea varicelor esofagiene/gastrice și evaluarea	odată/an

riscului de hemoragie)	
ECG, microradiografia cutiei toracice, analiza generală a urinei	
Fe seric, transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar urea, colesterol, glucoză	odată/an
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Autoanticorpi: ASGPR, SLA/LP, LC 1, anti-TPO; anti-TG, etc. ✓ Crioglobuline 	După indicații
<p>Diagnostic de laborator suplimentar: α-fetoproteina (pentru screening-ul cancerului hepatic primar) Markeri virali suplimentari:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ AgHBe, anti-HBe, anti-HBs, anti-HBcor IgM, ADN-VHB (calitativ sau cantitativ), ✓ anti-VHD sum și IgM, ARN VHD prin PCR (calitativ sau cantitativ), ✓ anti-VHC sum și IgM, ARN VHC (calitativ sau cantitativ), anti-HSV1,2 IgG și IgM, anti-CMV IgG și IgM, anti-EBV IgG și IgM sau ADN HSV, CMV, EBV 	După indicații
T și B limfocite	
USG Doppler a sistemului portal	odată/an
Scintigrama hepatosplenică cu izotopii de Tc ⁹⁹	
Biopsia ficatului transcutanată „oarbă” sau sub controlului USG	după indicații
Tomografia computerizată	
Rezonanța magnetică nucleară	