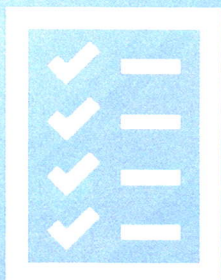




MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”



**PROTOCOL CLINIC
INSTITUȚIONAL**

Hepatita Autoimună la adult

PCN-73



2024

APROBAREA PROTOCOLULUI CLINIC INSTITUȚIONAL „HEPATITA AUTOIMUNĂ LA ADULT”

Ședința Consiliului Calității din 21.12.2023 proces verbal nr.11

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al IMSP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga” conform ord. 161 din 07/10/2022”Cu privire la elaborarea Protocoalelor Clinice Naționale”.

Elaborat de colectivul de autori: Numele	Funcția
<i>Eugen Tcaciuc</i>	dr.hab.șt.med., profesor universitar, Șef Disciplină de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Burda Tatiana</i>	medic specialist-gastroenterolog, secția Hepatologie IMSP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”
<i>Liuba Mitrofan</i>	medic farmacolog clinician, IMSP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”
<i>Irina Croitor</i>	farmacist diriginte, IMSP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”
<i>Svetlana Franco</i>	șef Departament investigații de laborator, IMSP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”
<i>Tatiana Guțan</i>	medic statistician, secția Statistică medicală IMSP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”
<i>Mihai Ouș</i>	șef secție Internare, IMSP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”
<i>Vasile Godoroja</i>	Șef Secție Consultativă, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
SUMARUL RECOMANDĂRILOR	5
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	7
A1. Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic.....	7
A.2. Codul bolii (CIM 10)	7
A.3. Utilizatorii	7
A.4. Scopul protocolului.....	7
A.5 Elaborat (anul) – 2008, reactualizat 2022	7
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare.....	7
A.8. Definițiile folosite în document	8
A.9. Informația epidemiologică[1,2,4]	8
B. PARTEA GENERALĂ	9
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	13
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	13
C.2.1. Clasificarea hai	14
C.2.2. Conduita pacientului cu hai.....	15
C.2.2.1. Anamneza.....	15
C.2.2.2. Examenul clinic.....	15
C.2.2.3. Investigații paraclinice	18
C.2.2.3.1. Scheme de investigații paraclinice	18
C.2.2.3.2. Descrierea metodelor si tehnicilor.....	20
C.2.2.4. Diagnosticul diferențial al hai.....	23
C.2.2.5. Criteriile de spitalizare	24
C.2.2.6. Evaluarea pre-terapeutică	24
<i>Tabelul 8. Evaluarea pretratament</i>	24
C.2.3.6. Tratamentul hepatitei autoimune.....	25
C.2.3.6.1. Modificarea comportamentului	25
C.2.3.6.2. Terapia medicamentoasă.....	25
C.2.3.7. Schemele de tratament în hai [2], [4], [5], [20], [21].....	26
C.2.3.8. Supravegherea pacienților	32
C.2.4 COMPLICAȚIILE (SUBIECTUL PROTOCOALELOR SEPARATE)	34
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	34
D.2. Instituții/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu.....	34
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	36

F. ASPECTE MEDICO-ORGANIZAȚIONALE.....	37
Anexa 1.....	39
Anexa 2.....	40

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (<i>American Association for the Study of the Liver Diseases</i>)
ADN	acid dezoxiribonucleic
AgHBe	antigenul <i>e</i> al virusului hepatitic B
AgHBs	antigenul superficial (<i>s</i>) al virusului hepatitic B
ALT	alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali (<i>antimitochondrial antibodies</i>)
ANA	anticorpi antinucleari (<i>antinuclear antibodies</i>)
Anti-dsADN	anticorpi către ADN nativ dublu catenar
anti-HBcor	anticorpi către antigenul HBcor
anti-HBs	anticorpi către antigenul HBs
Anti-LC1	anticorpi către citozol hepatic
Anti-TG	anticorpi către tirioglobulina
Anti-TPO	anticorpi către tireoperoxidaza
anti-VHC	anticorpi către virusul hepatic C
anti-VHC	anticorpi către virusul hepatic C ai clasei imunoglobuline M
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatic D
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatic D ai clasei imunoglobuline M
ARN	acid ribonucleic
ASGPR	receptor al asialoglycoproteinei
ASMA	anticorpi anti-fibră musculară netedă (<i>smooth muscle antibodies</i>)
AST	aspartataminotransferază
AZA	azatioprina
CIC	imunocomplexe circulante
CMV	citomegalovirus
EASL	Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului
EBV	virusul Epstein-Barr
ECG	electrocardiogramă
FGDS	fibrogastroduodenoscopie
GGT	gamaglutamiltranspeptidază
HAI	hepatită autoimună
HDLC	colesterol al lipoproteinelor cu densitatea înaltă (<i>high density lipoprotein cholesterol</i>)
HLA	antigen major de histocompatibilitate
HSV	virusul <i>Herpes simplex</i>
HVB	hepatită virală B
HVC	hepatită virală C
IFN	interferon
Ig A	imunoglobulina A
Ig G	imunoglobulina G
Ig M	imunoglobulina M
IMC	indice de masă corporală
LDLC	colesterol al lipoproteinelor cu densitatea joasă (<i>low density lipoprotein cholesterol</i>)

LKM 1	anticorpi antimicrosomal (hepatici/renali tip 1; antibodies to liver/kidney microsome)
LSN/ULN	limita superioară a valorii de referință (upper limit norma)
MMF	mofetil micofenolat
6-MP	6-mercaptopurina
pANCA	anticorpi anticitoplasmă perinucleară a neutrofilelor (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody)
PCR	reacție de polimerizare în lanț (polymerase chain reaction)

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Diagnosticul prompt al HAI este crucial deoarece boala netratată se asociază cu o rată crescută a mortalității (~ 40%).
- Aproximativ 1/3 dintre pacienții adulți și aproximativ 1/2 dintre copiii cu HAI sunt diagnosticați primar în stadiul de ciroză hepatică.
- Prezentarea acută a HAI poate fi o formă de exacerbare a HAI nediagnosticată anterior sau debut de HAI fără modificări histologice care sugerează o boală cronică.
- Diagnosticul de hepatită autoimună se bazează pe modificările histologice (hepatită de interfață), semnele clinice și biologice caracteristice (hipertransaminazemie și creșterea concentrației serice de IgG), cu prezența unuia sau mai multor autoanticorpi caracteristici.
- HAI trebuie considerată în cazul oricărui pacient cu semne și simptome clinice de hepatită acută sau cronică, îndeosebi în prezența unor manifestări/afecțiuni autoimune extrahepatice, hipergamaglobulinemiei și în absența unor cauze frecvente de hepatită (virală, alcoolică, steatoză/steatohepatită non-alcoolică).
- Prezența nivelurilor crescute de IgG, în special în absența cirozei, este o trăsătură distinctivă a HAI. O creștere selectivă a IgG în absența creșterii IgA și IgM sugerează în special HAI.
- Anticorpii circulanți non-specifici sunt prezenți la marea majoritate a pacienților cu HAI.
- Profilurile de autoanticorpi au fost utilizate pentru subclasificarea HAI.
 - HAI -1 (pozitiv ANA și/sau SMA)
 - HAI -2 (LKM1, LKM3 și/sau LC-1 pozitiv)
 - HAI -3 (SLA/LP pozitiv).
- Demonstrarea histologică este o condiție prealabilă pentru diagnosticul HAI și trebuie să facă parte din evaluarea diagnostică inițială.
- Nu există caracteristici morfologice care să fie patognomonice pentru HAI, dar hepatita de interfață, necroza periportală, emperipoleza și rozetarea hepatocitelor sunt sugestive pentru HAI. Aceste caracteristici trebuie raportate de către patolog pe lângă gradarea (indicele de activitate a hepatitei) și stadializarea bolii.
- Sistemele de scorificare a diagnosticului trebuie utilizate numai pentru a susține diagnosticul în cazurile incerte de HAI.
- Elastografia poate fi utilizată pentru a evalua neinvaziv etapele fibrozei hepatice.
- HAI este asociată cu o varietate largă de alte boli autoimune, deaceia toți pacienții cu HAI trebuie testați pentru boala celiacă și tiroidită autoimună la debut iar pentru alte boli autoimune în funcție de simptomatologia clinică.
- Toți copiii cu diagnostic de HAI trebuie să fie supuși colangiografiei prin RM pentru a exclude colangita sclerozantă autoimună.
- Pacienților adulți cu HAI și modificări de laborator colestatice se recomandă RM colangiografia pentru a recunoaște colangita sclerozantă.

- Deoarece este recunoscută coexistența caracteristicilor HAI și a bolilor hepatice colestatice, atât la diagnostic, cât și în timpul urmăririi, la pacienții care prezintă caracteristici de coleastăză, trebuie efectuate testele de diagnostic pentru colangita biliară primitivă și CSP (AMA, IgM, anti-pANCA, colangiografia RM).
- Caracteristicile histologice ale FGMA sunt prezente în 17% -30% dintre pacienții adulți cu HAI și prezența FGMA poate influența răspunsul la terapie.
- Toți pacienții cu *HAI activă* au *indicație de tratament imunosupresiv*. Numai pacienții aflați în remisie (spontană) nu necesită terapie, dar se recomandă supraveghere strictă (la fiecare 3-6 luni).
- Tratamentul imunosupresor este indicat pacienților cu transaminaze >3 ori normalul, gamaglobuline serice >2 ori normalul, hepatită de interfață cu activitate moderată (index de activitate histologică IAH>4/18), în prezența simptomelor, fibrozei avansate/cirozei autoimune cu activitate inflamatorie (indiferent de gradul de activitate), precum și în cazul copiilor cu HAI.
- *Tratamentul este opțional* în cazul pacienților cu forme ușoare de HAI (asimptomatici/cu simptome nespecifice, transaminaze < 3 ori normalul, hepatită de interfață cu IAH<4/18); în aceste cazuri decizia terapeutică este individualizată în raport cu vârsta, co-morbiditățile, raportul dintre beneficiu și riscul reacțiilor adverse la terapie, serologie și preferința pacientului.
- *Tratamentul nu este indicat* la pacienții cu ciroză autoimună inactivă (transaminaze normale, absența inflamației), *ciroză autoimună decompensată* (ascită, hemoragie variceală, encefalopatie hepatică etc.) – datorită riscului reacțiilor adverse și contraindicații/intoleranță la corticosteroizi sau azatioprină.
- Testarea activității TPMT înainte de inițierea tratamentului cu azatioprină este recomandată la toți.
- Prednisolonul și azatioprina sau Budesonida și AZA sunt recomandate ca tratament de primă linie la adulții și copiii cu HAI care nu au ciroză, hepatită acută severă sau insuficiență hepatică acută.
- Predniso(lo)nul ca terapie inițială urmat de adăugarea azatioprinei după două săptămâni este tratamentul de primă linie pentru HAI.
- Doza inițială de predniso(lo)n trebuie să fie între 0,5 și 1 mg/kg/zi. Azatioprina poate fi inițiată când nivelurile de bilirubină sunt sub 6 mg/dl (< 100 μmol/L) sau în mod ideal la două săptămâni după inițierea tratamentului cu steroizi. Doza inițială de azatioprina trebuie să fie de 50 mg/zi și crescută în funcție de toxicitate și de răspuns până la doza de întreținere de 1-2 mg/kg/zi.
- AZA poate fi continuată pe tot parcursul sarcinii, dar utilizarea MMF este contraindicată în sarcina.
- Biopsia hepatică cu examen histologic al țesutului hepatic înainte de stoparea tratamentului imunosupresor la pacienții cu remisiune biochimică ≥ 2 ani este preferabilă, dar nu obligatorie la adulți și obligatorie la copii.
- MMF sau TAC pot fi utilizate ca tratament de linia a doua la adulții și copiii cu HAI care nu au răspuns la terapie de primă linie.
- Pacienții cu HAI severă acută ar trebui să primească predniso(lo)na urmată de transplant hepatic dacă nu există nici o îmbunătățire timp de 2 săptămâni, în timp ce pacienții cu HAI și insuficiență hepatică acută trebuie evaluați direct pentru TH.
- Glucocorticoizii pot fi sistați după transplant hepatic la pacienții cu HAI și se recomandă monitorizare pentru reapariția HAI.
- Pacienții cu ciroză autoimună trebuie să fie supuși ecografiei hepatice la intervale de șase luni pentru screeningul carcinomului hepatocelular.
- Se recomandă consilierea pentru măsurile de protecție ultraviolete și monitorizarea dermatologică pentru cancerul de piele non-melanomic pentru pacienții care primesc imunosupresoare (azatioprina) pe termen lung.

A. PARTEA INTRODUCTIVĂ

A1. Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic.

1. Hepatita autoimună
 - Complicații: fără complicații
2. Exemple de diagnostic clinic:
 - Hepatită autoimună, tip I (autoanticorpi ANA pozitivi), grad maxim de activitate.
 - Hepatită autoimună, tip II, (LKM 1 pozitivi), grad moderat de activitate.

A.2. Codul bolii (CIM 10)

K73 – Hepatita autoimună

A.3. Utilizatorii

Secția gastroenterologie și hepatologie a Spitalului Clinic Republican (gastroenterologi, hepatologi), secția Consultativă IMSP SCR.

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopul protocolului

1. A facilita depistarea pacienților cu hepatită autoimună.
2. Îmbunătățirea calității examinării și a tratamentului pacienților cu hepatită autoimună.
3. A intensifica măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresiei hepatitei autoimune.
4. Aplicarea unei monitorizări adecvate pacienților cu hepatită autoimună supuși tratamentului imunosupresiv.
5. A reduce ponderea complicațiilor și rata mortalității la pacienții cu hepatită autoimună.

A.5 Elaborat (anul) – 2008, reactualizat 2022

A. 6 Revizuire

Data următoarei revizii nu mai târziu de la momentul ultimei revizii a PCN.

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare.

Elaborat de colectivul de autori: Numele	Funcția
<i>Eugen Tcaciuc</i>	dr.hab.șt.med., profesor universitar, Șef Disciplină de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Burda Tatiana</i>	medic specialist-gastroenterolog, secția Hepatologie IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"
<i>Liuba Mitrofan</i>	medic farmacolog clinician, IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"
<i>Irina Croitor</i>	farmacist diriginte, IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"
<i>Svetlana Franco</i>	șef Departament investigații de laborator, IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"
<i>Tatiana Guțan</i>	medic statistician, secția Statistică medicală IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"
<i>Mihai Ous</i>	șef secție Internare, IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"

Protocolul a fost discutat, avizat și aprobat.**A.8. Definițiile folosite în document**

Hepatita autoimună (HAI): afecțiune inflamatorie hepatică progresivă, de etiologie necunoscută, care afectează în principal femeile, caracterizată prin inflamație periportală și prin infiltrat plasmocitar la examenul histologic, hipergamaglobulinemie, prezența de autoanticorpi și prin răspuns favorabil la terapia imunosupresoare în majoritatea cazurilor [1,2,4,11].

HAI acută severă – Prezența icterului, $\text{INR} > 1.5 < 2$, absența encefalopatiei, absența bolii hepatice precedente.

Insuficiența hepatică acută – $\text{INR} \geq 2$, prezența encefalopatiei hepatice în decurs de 26 săptămâni de la debutul bolii, absența afectării precedente a ficatului.

Remisia biochimică – normalizarea în ser ale valorilor aminotransferazelor serice și IgG. Pacienții cu ciroza hepatică și remisie biochimică pot prezenta creșterea persistentă a IgG.

Remisia histologică – absența inflamației în țesutul hepatic în urma tratamentului.

Eșecul tratamentului – agravarea parametrilor clinici, paraclinici și histologici în condițiile unei bune compliance la tratament.

Răspuns incomplet – ameliorarea nesemnificativă a parametrilor clinici, biochimici și histologici sau imposibilitatea de a atinge remisiunea după 3 ani de tratament, dar fără agravarea bolii.

Recidivă – exacerbaria activității bolii în urma inducerii remisiei sau stoparea tratamentului medicamentos.

Intoleranța la tratament – imposibilitatea de a continua tratamentul medicamentos din cauza prezenței efectelor adverse a medicamentului.

A.9. Informația epidemiologică**Incidența generală:**

- Incidența bolii în toată lumea variază între 0.7 (partea de sud a Israelului) pînă la 2 (Canterbury, Noua Zelandă) la 100,000 de populație.
- În studii efectuate în Europa incidența bolii variază: 0.9 - 25/100.000 locuitori.
- HAI se consideră o boală destul de rară, prevalența constituie 11-25 cazuri per 100,000 populației Europei. Rata de prevalență variază de la 4 (Singapur) pînă la 25 (Canterbury, Noua Zelanda) la 100,000 de populație [2]□
- Prevalența maladiei este de 17 cazuri la 100 000 de persoane, înregistrîndu-se mai frecvent în grupurile etnice nord-europene și caucaziene cu genotipul HLA-DR3 și HLA-DR4[3].
- HAI constituie 20% din numărul total al hepatitelor cronice.
- Se determină preponderent la persoanele de sex feminin (70-80%), sex rație femei/bărbați pentru HAI tip 1 fiind de 4:1 și HAI de tip 2 – 10:1
- Boala poate afecta persoanele de orice vîrstă, incidența maximă este situată între 10-30 de ani și între 45-70 de ani .
- Pot fi afectate persoane de orice etnie

B. PARTEA GENERALĂ		
B.2. NIVEL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATORIU, SECȚIA CONSULTATIVĂ, IMSP SCR „T. Moșneaga,,		
Descriere (măsurile) I	Motive (repere) II	Pași (modalități și condiții de realizare) III
1.1. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară este direcționată spre diminuarea progresiei maladiei și a riscului dezvoltării complicațiilor	Obligatoriu: • Măsurile pentru diminuarea progresiei maladiei la pacienții cu hepatită autoimună: ✓ evitarea consumului de alcool; ✓ evitarea administrării de medicamente hepatotoxice (fără prescripția medicului); ✓ vaccinarea contra hepatitelor A, B; ✓ menținerea masei corporale optime (IMC 18,5-24,9 kg/m²); ✓ regimul terapeutic adecvat.
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de HAI C.2.2.	Diagnosticul de hepatită autoimună se confirmă prin datele anamnestice, rezultatele examenului clinic și de laborator și prin investigații imagistice [1, 2, 5].	Obligatoriu: • Anamneza (caseta 3). • Examenul clinic (casetele 4,5, tabelul 2). • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (caseta 7). • Cercetarea autoanticorpilor specifici obligatori (caseta 6; tabelul 7). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (caseta 10). • Aprecierea gradului de activitate, a caracterului de evoluție și a prognosticului (tabelul 3). • Evaluarea manifestărilor extrahepatice și a complicațiilor HAI (tabelul 4,5) • Este necesară evaluarea pre-terapeutică pentru a estima severitatea fibrozei și a altor factori de referință care pot afecta tratamentul HAI (caseta 13)
2.2. Luarea deciziei privind spitalizarea sau consultația altor		• Evaluarea preterapeutică a bolii hepatice • Evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta 12).

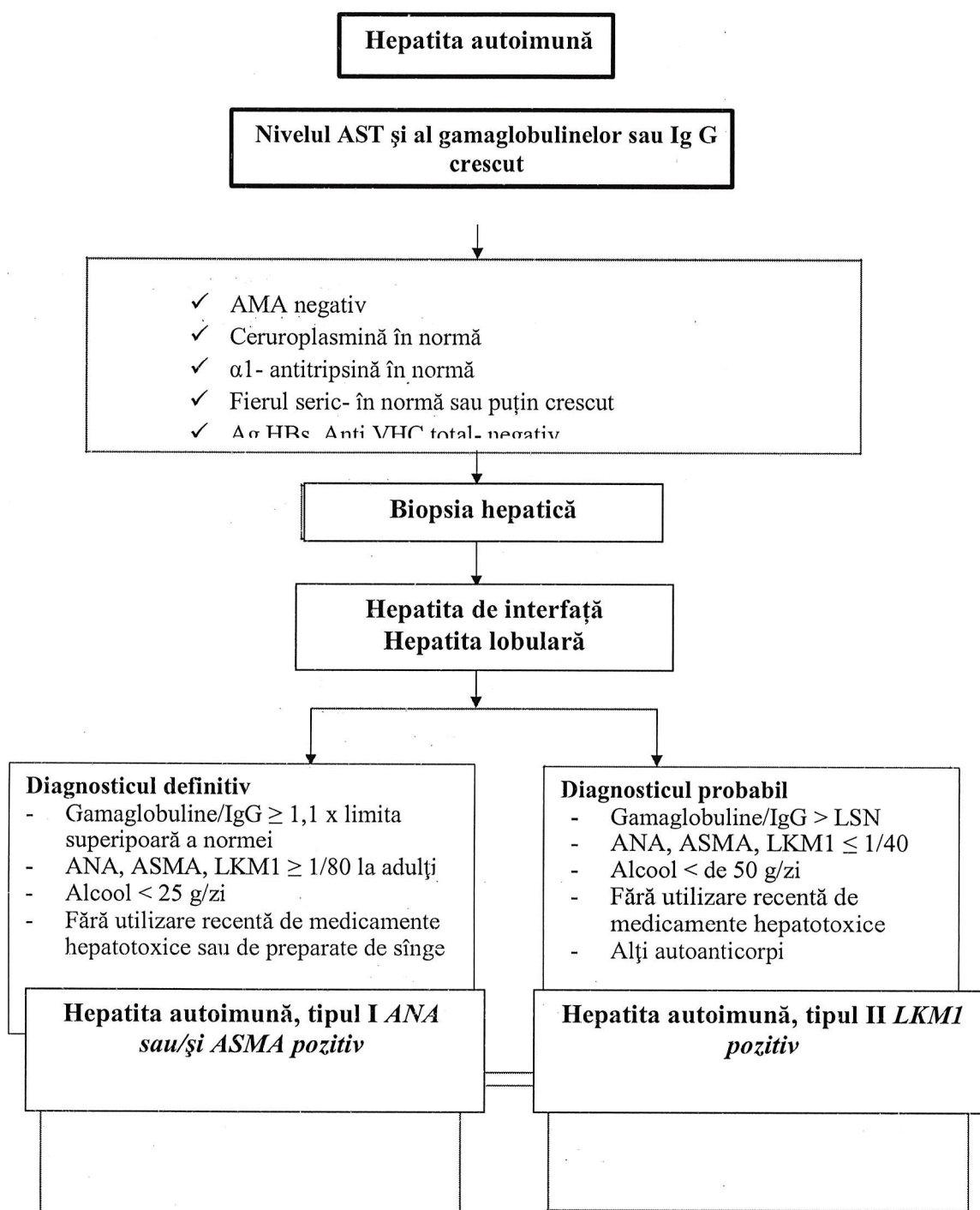
specialiști C.2.2.5.		
3. Tratatamentul HAI		
3.1. Tratatamentul nemedicamentos C.2.3.1.	Optimizarea regimului și a alimentației diminuează progresia procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea de complicații.	Obligatori: ✓ Recomandări privind modificarea de comportament (<i>caseta 13</i>).
3.2. Tratatamentul medicamentos C.2.3.2.	Tratatamentul medicamentos este indicat cu scop de: profilaxie și de control al semnelor maladiei; ameliorare a funcției hepatice;	Obligatori: - Decizia de inițiere de a tratamentul imunosupresor se efectuează decătre medicul specialist gastroenterolog/hepatolog; - Monitoringul și evaluarea tratamentului imunosupresiv se face de către
	diminuarea progresiei procesului patologic în ficat; și prevenire a complicațiilor HAI [13, 19].	medicul de familie sub supravegherea medicilor specialiști. - Terapia imunosupresivă individualizată (<i>tabelele 8,9, 11; figura 4; casetele 15, 16</i>): <i>Prednisolonum.</i> <i>Azatioprinum.</i> - Recomandări vizând abordarea/tratatamentul manifestărilor extrahepatice HAI - În caz de ciroză hepatică: recomandări vizând tratamentul patogenetic al cirozei hepatice și a complicațiilor CH (vezi protocoalele respective) - Recomandări vizând tratamentul complicațiilor terapiei imunosupresive Recomandabil (<i>conform indicațiilor – tabelul 12</i>): - terapia de linia 2 (<i>tabelul 9, 10</i>).
4. Supravegherea /monitorizare C.2.3.4.	Supravegherea se va efectua în colaborare cu medicul de familie.	- Se recomandă examinarea complexă o dată la 3 luni (<i>tabelul 19</i>). Obligatori la toți bolnavii: - Monitorizarea eficacității tratamentului imunosupresiv, se va face decătre medicul specialist gastroenterolog/hepatolog în colaborare cu medicul de familie conform prevederilor - Estimarea siguranței tratamentului imunosupresiv la pacienții cu HAI. - Identificarea efectelor adverse ale terapiei imunosupresive pentru HAI

		stadiului de fibroză, a severității bolii, caracterului de evoluție a bolii (<i>tabelul 4, 5</i>). • Evaluarea pre-terapeutică - scopul evaluării pre-terapeutice a pacienților cu HAI este pentru a limita complicațiile legate de tratament și să asigure un răspuns terapeutic optim. Recomandabil: La necesitate, se recomandă consultația reumatologului, a endocrinologului.
3. Tratamentul HAI		
3.1 Tratamentul nemedicamentos C.2.3.1.	Optimizarea regimului de viață și alimentar ameliorează procesul patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [18].	Recomandat: • Regim de staționar, care implică restricția activității fizice pentru bolnavii cu un grad de activitate înalt sau cu complicații pe fondal de ciroza hepatică. • Regim alimentar individualizat, conform gradului de activitate, prezenței complicațiilor, comorbidităților, manifestărilor extrahepatice
3.2 Tratamentul medicamentos C.2.3.2.	Obiectivele terapiei de primă linie sunt: • inducerea și menținerea remisiunii complete (clinice, biochimice și histologice); • controlul inflamației hepatice; • prevenirea progresiei bolii; • promovarea regresiei fibrozei; • micșorarea riscului de complicații induse de tratamentul imunosupresor [2], [4], [5].	Obligativ: • Decizia de inițiere sau de prelungire a tratamentului imunosupresor individualizat (conform indicațiilor terapeutice) (<i>tabelul 12, caseta 13</i>) • Evaluarea eficacității tratamentului și ghidarea medicației imunosupresoare. • Abordarea/tratamentul manifestărilor extrahepatice ale HAI și recomandări concrete de tratament la etapa de ambulatoriu • În caz de ciroză hepatică: tratamentul patogenetic, simptomatic al cirozei hepatice și complicațiilor CH (vezi protocoalele respective) • Evaluarea și tratamentul complicațiilor induse de tratamentul imunosupresor Recomandabil (conform indicațiilor): • tratament alternativ.
4. Externarea	La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul specialist gastroenterolog/hepatolog și pentru medicul de	Extrasul obligatoriu va conține: • diagnosticul complet detaliat; • rezultatele investigațiilor și ale tratamentului efectuat;

	familie tactica ulterioară de management al pacientului.	- recomandările explicite pentru pacient; - recomandările pentru medicul specialist gastroenterolog/hepatolog și pentru medicul de familie.
--	--	--

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

Figura 1. Algoritmul general de conduită a pacientului cu hepatită autoimună



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea hai

Caseta 1. Clasificarea clinică a hepatitei autoimune [3, 4, 6,7]

Hepatita autoimună, tipul 1 (cel mai frecvent):

- Sunt prezenți ANA și/sau SMA.
- Afectează toate grupurile de vârstă.

Hepatita autoimună, tipul 2:

- Sunt prezenți LKM 1/anti-LC1.
- Posibil asociată cu endocrinopatiile autoimune, cu o evoluție mai severă a bolii hepatice în cazul acestei asocieri.

Hepatita autoimună, tipul 3:

- prezența anti-SLA/LP (formă cu prognostic nefavorabil).

Tabelul 1. Caracteristici principale a HAI tip 1 și 2 [4]

<i>Caracteristici</i>	<i>HAI tip 1</i>	<i>HAI tip 2</i>	<i>HAI tip 3</i>
Vârsta debutului	În perioada pubertății și la maturi	De obicei vârsta mai mică de 14 ani	Adulții (30-50 ani)
Modul de prezentare	Manifestări cronice frecvent întâlnite Ascita și hemoragii digestive rare Asimptomatic în 25-34% cazuri Acută în 25-75% cazuri Acută severă în 2-6% cazuri	Debutul acut (aprox. 40%) Posibil dezvoltarea insuficienței hepatice acute Recidive frecvente	Similar cu HAI tip 1
Caracteristici de laborator	Hipergammaglobulinemia	Nivel redus de IgA	IgG crescută
Anticorpi	ANA SMA, anti-actin SLA	Anti-LKM1 [anti-LC1, anti-LKM3]	SLA/LP pozitivi Frecvent anti- Ro52
Boli autoimune asociate	Tiroidita autoimună Boala reumatismală Boli inflamatorii intestinale	Tiroidita autoimună Diabet zaharat Vitiligo	Tiroidita autoimună Boala reumatismală Boli inflamatorii intestinale
Overlap-ul cu colangita sclerozanta primară	Întilnită des la copii Atipic pANCA -pozitiv	Rar Atipic pANCA - negativ	
Overlap-ul cu colangita biliară primară	Se întâlnește la adulți (nu la copii)	Nu este raportat	
Ciroza la prezentarea	La adulți – 28-33% (în special la bătrâni) La copii < de 33%	Rar	Progresează la ciroza hepatică în 75%
Remisie după stoparea medicației	Posibil	Rar, de obicei e nevoie de tratament imunosupresor pe termen lung.	Evoluție mai severă decât HAI tip 1 Sunt mai frecvente

			recăderile după sistarea tratamentului
--	--	--	---

C.2.2. Conduita pacientului cu hai

C.2.2.1. Anamneza

Caseta 2. Factori de risc:

Sexul feminin: 70 % dintre persoanele care dezvoltă boala sunt femei cu vârsta cuprinsă între 15-40 ani.

Expunerea la medicamente: unele au fost incriminate ca factori declanșatori în producerea HAI: interferon, alpha-metildopa, nitrofurantoin, diclofenac, izoniasida, atorvastatin, ketokonazol etc.;

Istoric de anumite infecții: HAI poate să se dezvolte după infecții cu virusul rujeolei, herpes simplex sau Epstein-Barr. Boală poate fi asociată și cu hepatitele cronice virale A, B sau C.

Ereditate: Predispoziția familială.

Alta boala autoimună: Frecvent se asociază cu alte boli autoimune (diabetul de tip I, boala celiacă, boli inflamatorii intestinale, artrita reumatoidă, vitiligo, tiroidită, etc).

Caseta 3. Momente-cheie în evaluarea antecedentelor personale

- Vârsta
- Absența transfuziilor de sânge sau de produse de sânge în antecedente
- Absența expunerii la medicamente și la compuși hepatotoxici
- Consumul de alcool < 20 g/zi, pentru femei, și < 30 g/zi, pentru bărbați
- Afecțiunile autoimune extrahepatice prezente concomitent
- Alte maladii hepatice cu mecanism autoimun

C.2.2.2. Examenul clinic

HAI este un sindrom distinct clinic caracterizat printr-o mare heterogenitate a manifestărilor clinice, de laborator și histologice (Tabelul 2,3, Figura 2). Prin urmare, HAI trebuie luată în considerare la orice pacient cu boală hepatică acută sau cronică, în special dacă este prezentă hipergamaglobulinemie și dacă pacientul are caracteristici ale altor boli autoimune (tabelul 3; casetele 4,5).

Tabelul 2. Manifestări clinice ale hepatitei autoimune [3]

Manifestarea clinică	Frecvența (%)	Manifestarea clinică	Frecvența (%)
Simptome		Semne fizice	
Fatigabilitate	85	Hepatomegalie	78
Icter	77	Icter	69
Disconfort/durere abdominală	48	Splenomegalie	32
Prurit (blînd)	36	Angioame stelate	58
Anorexie	30	Ascită	20
Polimialgii, poliartralgii	30	Encefalopatie	14
Diaree	28	Afecțiuni/manifestări autoimune prezente concomitent	48
Febră (< 40°)	18	Aspect cushingoid	19

Caseta 4. Manifestări autoimune extrahepatice înregistrate în hepatita autoimună

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

Caseta 5. Afecțiuni autoimune extrahepatice asociate cu HAI

Bolile autoimune concomitente sunt prezente la 14-44% dintre pacienții cu AIH și au fost recunoscute cu frecvență similară la pacienții cu tip 1 și tip 2 de boală [4].

- | | |
|--------------------------------|------------------------|
| • Tiroidita autoimună. | • Alopecia areata. |
| • Diabet tip 1 | • Urticaria. |
| • Boala Graves. | • Sindrom Sjogren |
| • Glomerulonefrită. | • Lichenul plan |
| • Vasculita leucocitoclastică. | • Boala celiacă |
| • Vitiligo. | • Alveolita fibrozantă |

Recomandări

- Pacienții cu HAI trebuie testați pentru boala celiacă și tiroidită autoimună la stabilirea diagnosticului primar de HAI.
- Pacienții cu HAI trebuie evaluați pentru artrită reumatoidă, boli inflamatorii intestinale, anemie hemolitică autoimună, diabet și alte boli autoimune extrahepatice pe baza simptomatologiei și/sau suspiciunii clinice

Tabelul 3. Sistem scorificat de diagnostic al HAI, elaborat de IAIHG [4]

	HAI definită	HAI probabilă
Fără boală hepatică genetică	Fenotip α 1-antitripsină – în normă Ceruloplasmina, cuprul seric, sideremia, feritina serică – în normă	Deficit parțial de α 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 50 g/zi Fără utilizare recentă de medicamente hepatotoxice
Indici de laborator	Aminotransferaze anormale Gamaglobuline/IgG $\geq 1,5 \times$ valoarea normală	Aminotransferaze anormale Hipergamaglobulinemie (orice valoare)
Autoanticorpi	ANA, ASMA, LKM 1 $\geq 1/80$, la adulți, și $\geq 1/20$ la copii Anticorpi antimitocondriali (AMA) negativi	ANA, ASMA, LKM 1 $\geq 1/40$ Alți autoanticorpi
Histologie	Hepatită de interfață (inflamație)	Hepatită de interfață (inflamație)

	periportală, infiltrat inflamator plasmocitar) Fără leziuni biliare, granulomatoase sau modificări specifice altor afecțiuni	periportală, infiltrat inflamator plasmocitar) Fără leziuni biliare, granulomatoase sau modificări specifice altor afecțiuni
--	---	---

Tabelul 4. Sistemul simplificat de scorificare al HAI, utilizat clinic

Parametru	Discriminator	Scorul
Anticorpi(max 2 puncte)		(0-2 puncte în total)
ANA sau SMA+	$\geq 1:40$	+1
ANA sau SMA+	$\geq 1:80$	+2
Sau LKM+	$\geq 1:40$	+2
Sau SLA/LP+	Orice titru	+2
IgG sau nivelul de y-globulina	> LSN	+1
	> 1.1* LSN	+2
Histologia ficatului (evidența de hepatita e necesara)	Compatibilă cu HAI	+1
	Tipic pentru HAI	+2
	Atipic	0
Absența hepatitei virale	Nu	0
	Da	+2

Notă: Scorul ≥ 7 = HAI definită; Scorul ≥ 6 = HAI probabilă (EASL)

Tabelul 5. Scor de diagnostic aplicabil cazurilor atipice de HAI la adulți [12]

Parametru	Factor	Scor	Parametru	Factor	Scor
Sex	feminin	+ 3	HLA	DR3, DR4	+ 1
Raport fosfatază alcalină/amino-transferază	> 3 > 1,5	- 2 + 2	Anticorpi anti-SLA/LP, actină, pANCA	Da	+ 2
Gamaglobuline/IgG x valoarea normală	> 2 1,5 – 2 1 – 1,5 < 1	+ 3 + 2 + 1 0	Histologie	Hepatită de interfață Infiltrat plasmocitar Rozete Nici una precedente Leziuni biliare Leziuni atipice	+ 3 + 1 + 1 - 5 - 3 - 3
AMA	pozitivi	- 4	Altă acțiune autoimună	Da	+ 2
ANA, ASMA, LKM1	> 1/80 1/40 < 1/40	+ 3 + 1 0	Răspuns terapeutic	Remisiune Remisiune plus recăderi	+ 2 + 3
Marcheri virali	Pozitiv Negativ	- 3 + 3		Diagnostic definit	Probabil
Hepatotoxice	Da Nu	-4 + 1	Scor pretratament	> 15	10 – 15
Alcool	<25 g/zi	+ 2	Scor	> 17	12 – 17

	>60 g/zi	- 2	posttratament		
--	----------	-----	---------------	--	--

C.2.2.3. Investigații paraclinice

C.2.2.3.1. Scheme de investigații paraclinice

Biopsia hepatică este considerat standardul de aur al diagnosticului de HAI. Hepatita de interfață este markerul histologic al HAI, fiind însoțită cu infiltrația plasmocitară în 66% și hepatită lobulară în 47%.[13]. Necroza centrilobulară poate fi prezentă în 29% [14-17] fiind înregistrată cu o frecvență similară la pacienți cu sau fără ciroza hepatică.

Tabelul 6. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel consultativ specializat

Intervențiile și de procedurile de diagnostic la nivel consultativ specializat	
Intervențiile și procedurile de diagnostic efectuate la nivelul de asistență medicală primară se repetă doar dacă sunt efectuate cu mai mult de 1 lună anterior; markerii virali efectuați anterior nu se mai repetă	
Obligatoriu	Recomandabil
- Hemoleucogramă, trombocite, reticulocite, VSH - Teste hepatice de rutină: ALT, AST, Fosfataza alcalină (FA), GGT, bilirubina totală, albumina - Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei: Scorul APRI * și scorul FIB-4** - Protrombina, INR - Proteina totală și fracțiile proteice/ Gamaglobulinele - Amilaza, lipaza - Imunoglobulinele serice: IgA, IgM, IgG - Autoanticorpii: ANA, ASMA, anti-LKM - Creatinina, - Indice de greutate și masă corporală - Măsurarea rigidității ficatului folosind tehnologii noninvazive: elastografia tranzitorie (FibroScan®) sau elastografie cu undă de forfecare acustică***.	- Bilirubina conjugată și bilirubina liberă - Colinesteraza, LDH - ADN-VHB, test cantitativ pentru persoanele cu AgHBs pozitiv - ARN-VHC, test cantitativ pentru persoanele cu anti VHC pozitiv - anticorpi anti-VHD (la pacienții cu AgHBs pozitiv), - anticorpi anti-VHA de clasa IgG; - Insulina și glucoza, cu calcul HOMA-IR - Crioglobulinele (în caz de vasculită) - α-fetoproteina - Fierul seric, feritina, indice de saturație a transferinei - Ceruloplasmina, Cu seric și urinar - IgE[^] - Autoanticorpii: SLA-LP, AMA - Hormonii tiroidieni: TSH, T3 liber, T4 liber - Anticorpii anti-transglutaminaza tisulară IgA (tTG) - Anticorpi anti-tireoglobulină (Anti-TG), Anticorpi anti-peroxidază tiroidiană (Anti-TPO), Ac anti-receptor TSH - USG <i>Doppler Duplex color</i> a sistemului portal - EDS sau R-scopia stomacului și esofagului - Imagistica prin rezonanță magnetică a organelor abdominale sau tomografia computerizată abdominală, pentru ambele: la necesitate - cu contrast, în diferite regimuri - Osteodensiometria - Anticorpi anti-CMV, anti-EBV, anti-HSV sau ADN CMV, ADN EBV, ADN HSV

- Radiografia cutiei toracice

Notă:

* <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>

** <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>

*** se recomandă după cel puțin 6 luni de tratament eficient imunosupresiv pentru a evita efectele confuze ale inflamației hepatice.

^ Pentru persoanele care menționează expunere recentă și/sau alergie la medicamente în anamneză, în cazuri speciale (eozinofilie)

Tabelul 7. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel de staționar

Intervențiile și procedurile de diagnostic la nivel spitalicesc	
Intervențiile și procedurile de diagnostic efectuate la la nivelul de asistență medicală specializată se repetă la necesitate, markerii virali efectuați anterior nu se mai repetă*	
Obligatoriu	Recomandabil
• Hemoleucogramă, trombocite, reticulocite, VSH • Teste hepatice de rutină: ALT, AST, Fosfataza alcalină (FA), GGT, bilirubina totală, albumina • LDH, bilirubina conjugată și liberă, colinesteraza • Proteina totală și fracțiile ei, inclusiv gamaglobulinele • Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei: Scorul APRI * și scorul FIB-4** • Creatinina, urea, acidul uric • Electroliții: Calciu, Magneziu, Sodiu, Potasiu • Coagulograma: protrombina după Quick, INR, fibrinogenul, timp de tromboplastină partial activat • Imunoglobulinele serice: IgA, IgM, IgG • Autoanticorpii: ANA, anti-LKM, SLA-LP, ASMA, AMA • Amilaza, lipaza • Anticorpii către transglutaminaza tisulară IgA (anti-tTG) ✓ Hormonii tiroidieni: TSH, T3 free, T4 free, Anticorpi anti-peroxidază tiroidiană (Anti-TPO), ✓ Măsurarea rigidității ficatului folosind elastografia (FibroScan®)*** sau ecografia abdominală cu imagistică prin forță de radiație acustică. • Biopsia ficatului: ✓ Transcutanată, sub controlul ecografic	• Echilibru acido-bazic • Insulina și glucoza, cu calcul HOMA-IR • Lipidograma: HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, apo-lipoproteide, fosfolipide, lipide serice totale • Crioglobuline serice • IgE • α-fetoproteina, CEA, CA-19-9 • Fe seric, feritina, indice de saturație a transferinei • Ceruloplasmina, Cu seric și urinar • Autoanticorpii: anticorpi <i>antisialoglicoprotein receptor</i> (ASGPR), anti-antigen solubil hepatic (SLA), AMA, pANCA, anti-citozol hepatic tip 1 (LC 1); anti-fosfolipidici, anti-cardiolipinici • HLA (B8-DR3 și DR4) • USG <i>Doppler Duplex color</i> a sistemului portal • EDS sau R-scopia stomacului și esofagului • Imagistica prin rezonanță magnetică a organelor abdominale sau tomografia computerizată abdominală, pentru ambele: la necesitate - cu contrast, în diferite regimuri • RM colangiografie pentru a exclude colangita primitivă sclerozantă (autoimună) • Laparoscopia diagnostică

- ✓ prin laparoscopie.
- Examenul histopatologic

Notă:

* <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>

** <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>

*** se recomandă după cel puțin 6 luni de tratament eficient imunosupresiv pentru a evita efectele confuze ale inflamației hepatice.

Pentru persoanele care menționează expunere recentă și/sau alergie la medicamente în anamneză, în cazuri speciale (eozinofilie)

C.2.2.3.2. Descrierea metodelor și tehnicilor

Tabelul 8. Semnificație diagnostică a autoanticorpilor în hepatita autoimună

Markeri	Subtipul bolii	Semnificație diagnostică	Caracteristici suplimentare
Anticorpi antinucleari (ANA)	Tipul 1	ANA- markerul serologic caracteristic al HAI, fiind prezent singur (13%) sau în asociere cu ASMA (54%) la 67% dintre pacienții cu HAI [18]. În HAI, ANA reacționează cu diverși antigeni nucleari (ribonucleoproteine, antigeni centromerice). Tipul reactivității antinucleare a ANA în HAI este nespecific și lipsit de semnificație clinică sau prognostică [19].	Cei mai frecvenți anticorpi în HAI tip 1
Anticorpi antifibră musculară netedă (ASMA)	Tipul 1	ASMA sunt atestați la 87% dintre pacienții cu HAI, fie singuri (33%), fie în asociere cu ANA (54%) [19]. Reprezintă markeri serologici tradiționali pentru HAI și sunt îndreptați împotriva proteinelor citoscheletului (actina, vimetina, tubulina, desmina, scheletina)[18].	Titrurile ASMA de 1:320 sau mai mari reflectă în general prezența HAI
Anticorpi anti-mitosomali (LKM 1)	Tipul 2	Anticorpul LKM 1 se înregistrează în absența ANA sau ASMA, ceea ce justifică evaluarea lor după testarea primară a ANA și ASMA. Reacționează specific cu antigenul CYP2D6 (P450 IID6), situat la nivelul monooxigenazei citocromului P450[18], [19]. Datorită omologiei între CYP2D6 și genomul virusului hepatic C, anticorpul LKM 1 pot fi atestați și în cadrul infecției cu VHC. Anticorpul LKM 1 sunt mai frecvenți în populația pediatrică cu HAI și, mai rar, la adult (4-20%) [19].	Apare mai ales în boala de tip 2
Anti-antigen solubil hepatic/ficat-pancreas (SLA/LP)	Tipul 1 și 3	Anticorpul către antigenul solubil hepatic (anti-SLA) sunt prezenți la 7%-22% dintre pacienții cu HAI de tip 1 și au specificitate ridicată (99%) pentru diagnostic. Anti-SLA au fost singurii indicatori ai HAI la 14%-20% dintre pacienți, și au fost asociați cu forme mai severe de boala și recidivă după	Tip 1 HAI HAI severă Prezice recăderea după tratament Asociat cu un rezultat slab la

		sistarea tratamentului imunosupresiv.	tratament
Anti-citozol hepatic, tipul 1 (LC 1)	Tipul 2	Anticorpii împotriva citosolului hepatic tip 1 (anti-LC1) sunt prezent la 32% dintre pacienții cu anti-LKM1 și apar în principal la copiii cu boală hepatică severă. Antigenul țintă este formiminotransferase cyclodeaminase (FTCD)	Poate apărea împreună cu LKM-1
Anticorpi anti-actină (AAA)	Tipul 1	Anticorpi împotriva filamentului actinei (F) (anti-actină) sunt un subset al ASMA și sunt prezenți la 86%-100% dintre pacienții cu HAI și ASMA. Anticorp la alfa-actină (anti- α -actina) prezent la 42% pacienții cu HAI și 66% cu anti-actină. Reactivitate dublă la anti-actină și anti- α -actina asociată cu HAI acută severă, răspuns incomplet la tratament și recidivă a bolii.	Testarea anticorpilor anti-actină și anti- α -actină nu este recomandată în mod obișnuit
Anticorp antimitocondrial (AMA)	Tipul 1	Antigenul țintă este subunitatea E2 a complexului pyruvate dehydrogenase. AMA sunt utilizați pentru diagnosticul CBP sau sindromului de overlap HAI-CBP	Mai specific pentru colangita biliară primară
Anticorpi anti-citoplasmă perinucleară neutrofilică (p-ANCA)	Tipul 1	Anticorpi anti-citoplasmă perinucleară neutrofilică (pANCA) prezenți la pacienții cu HAI de tip 1 (50%-92%), dar lipsește specificitatea diagnosticului. Se asociază cu CSP, sindromul de suprapunere HAI-CSP, colita ulceroasă (CU). Ocazional pANCA atipic pot fi singurii autoanticorpi detectați.	De asemenea, întâlnit la pacienții cu colangită sclerozantă primară
Anti - asialoglicoprotein-receptor - ASGPR (50%); antiRo52;	Tipul 1 și 2	Autoanticorpi asociați, utili pentru diagnostic în absența autoanticorpilor convenționali.	
Anticorpi anti-ADN simplu catenar și dublu catenar ssADN, dsAD	Tipul 1 și 2		Anticorpul anti-dsDNA este asociat în mod obișnuit cu lupusul eritematos sistemic
• La adulți, titrurile de autoanticorpi corelează aproximativ cu activitatea bolii, cursul clinic sau răspunsul la tratament și prin urmare, nu trebuie monitorizate regulat, cu excepția cazului în care apare o modificare semnificativă a fenotipului clinic. • La copii și adolescenți, titrurile de autoanticorpi pot fi biomarkeri utili ai activității bolii și pot fi folosiți pentru monitorizarea răspunsului la tratament; în special anti-LC1 corelează bine cu activitatea HAI, demonstrând o scădere semnificativă a titrului (>50%) sau dispariție în timpul remisiunii și reapariția în timpul recidivei. • Metoda de imunofluorescență (IF) indirectă este testul de elecție pentru detectarea ANA, SMA, LKM și LC-1.			



IMSP SCR „TIMOFEI MOȘNEAGA”

SECȚIA CONSULTATIVĂ

Protocolul clinic al locului de lucru al medicului specialist- gastroenterolog

„HEPATITA AUTOIMUNĂ LA ADULT-73”

Hepatita autoimună (HAI): afecțiune inflamatorie hepatică progresivă, de etiologie necunoscută, care afectează în principal femeile, caracterizată prin inflamație periportală și prin infiltrat plasmocitar la examenul histologic, hipergamaglobulinemie, prezența de autoanticorpi și prin răspuns favorabil la terapia imunosupresoare în majoritatea cazurilor

Codul bolii (CIM-10): K73 – Hepatita autoimună

Clasificarea clinică a hepatitei autoimune

• Hepatita autoimună, tipul 1 (cel mai frecvent):

Sunt prezenți ANA și/sau SMA.

Afectează toate grupurile de vîrstă.

• Hepatita autoimună, tipul 2:

Sunt prezenți LKM 1/anti-LC1.

Posibil asociată cu endocrinopatiile autoimune, cu o evoluție mai severă a bolii hepatice în cazul acestei asocieri.

Hepatita autoimună, tipul 3: prezența anti-SLA/LP (formă cu prognostic nefavorabil).

Momente-cheie în evaluarea antecedentelor personale

- Vîrsta
- Absența transfuziilor de sînge sau de produse de sînge în antecedente
- Absența expunerii la medicamente și la compuși hepatotoxici
- Consumul de alcool < 20 g/zi, pentru femei, și < 30 g/zi, pentru bărbați
- Afecțiunile autoimune extrahepatice prezente concomitent
- Alte maladii hepatice cu mecanism autoimun

Manifestări autoimune extrahepatice înregistrate în hepatita autoimună

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

Afecțiuni autoimune extrahepatice asociate cu HAI

Bolile autoimune concomitente sunt prezente la 14-44% dintre pacienții cu AIH și au fost recunoscute cu frecvență similară la pacienții cu tip 1 și tip 2 de boală.

Tiroidita autoimună. Alopecia areata. Diabet tip 1 Urticaria. Boala Graves. Sindrom Sjögren.

Glomerulonefrită. Lichenul plan. Vasculita leucocitoclastică. Boala celiacă. Vitiligo. Alveolita fibrozantă

Recomandări: Pacienții cu HAI trebuie testați pentru boala celiacă și tiroidită autoimună la stabilirea diagnosticului primar de HAI. Pacienții cu HAI trebuie evaluați pentru artrită reumatoidă, boli inflamatorii intestinale, anemie hemolitică autoimună, diabet și alte boli autoimune extrahepatice pe baza simptomatologiei și/sau suspiciunii clinice.

Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel consultativ specializat

Intervențiile și de procedurile de diagnostic la nivel consultativ specializat

Intervențiile și procedurile de diagnostic efectuate la nivelul de asistență medicală primară se repetă doar dacă sunt efectuate cu mai mult de 1 lună anterior; marcherii virali efectuați anterior nu se mai repetă

Hemoleucogramă, trombocite, reticulocite, VSH

Teste hepatice de rutină:

ALT, AST, Fosfataza alcalină (FA), GGT, bilirubina totală, albumina

• Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de precizie a cirozei:

Scorul APRI * și scorul FIB-4**

Protrombina, INR

Proteina totală și fracțiile proteice/

Gamaglobulinele

Amilaza, lipaza

Imunoglobulinele serice: IgA, IgM, IgG

Autoanticorpii: ANA, ASMA, anti-LKM

Creatinina,

ARN-VHC, test cantitativ pentru persoanele cu anti VHC pozitiv

anticorpi anti-VHD (la pacienții cu AgHBs pozitiv), anticorpi anti-VHA de clasa IgG;

Insulina și glucoza, cu calcul HOMA-IR

Crioglobulinele (în caz de vasculită)

α -fetoproteina

Fierul seric, feritina, indice de saturație a transferinei

Ceruloplasmina, Cu seric și urinar

IgE

Autoanticorpii: SLA-LP, AMA

Hormonii tiroidieni: TSH, T3 liber, T4 liber

Anticorpii anti-transglutaminaza tisulară IgA (tTG)

Anticorpi anti-tireoglobulină (Anti-TG), Anticorpi anti-

peroxidază tiroidiană (Anti-TPO), Ac anti-receptor

TSH

USG Doppler Duplex color a sistemului portal

EDS sau R-scopia stomacului și esofagului

Imagistica prin rezonanță magnetică a organelor

abdominale sau tomografia computerizată abdominală,

pentru ambele: la necesitate - cu contrast, în diferite

regimuri

Osteodensiometria

Indice de greutate și masă corporală Bilirubina conjugată și bilirubina liberă Colinesteraza, LDH ADN-VHB, test cantitativ pentru persoanele cu AgHBs pozitiv	Anticorpi anti-CMV, anti-EBV, anti-HSV sau ADN CMV, ADN EBV, ADN HSV Radiografia cutiei toracice		
Criteriile de spitalizare • HAI primar depistată (pentru precizarea diagnosticului și pentru elaborarea tacticii de tratament adecvat). • Hepatită autoimună cu debut acut sau fulminant. • Hepatita autoimună cu insuficiență hepatică acută • Pacienții cu răspuns terapeutic incomplet, lipsă de răspuns la terapia imunosupresorie sau cu recădere. • Exacerbările severe ale HAI • Pacienții depistați cu ciroză la momentul diagnosticului sau cu complicațiile cirozei hepatice autoimune • Inițierea tratamentului imunosupresiv în hepatita autoimună asociată cu HVB, HVC sau cu HVB asociată cu HVD. • Evoluția rapid progresivă a bolii, apariția manifestărilor extrahepatice și autoimune. • Necesitatea intervențiilor și a procedurilor diagnostice care nu pot fi executate în condițiile de ambulatoriu • Pacienții cu complicații severe ale terapiei imunosupresive (pentru corecția tratamentului).			
Modificări de comportament la pacienți cu HAI • Sistarea consumului de alcool • Excluderea fumatului (pentru fumători) • Menținerea unei mase corporale optime (IMC = 18,5-25,0) • Excluderea surmenajului fizic și psihic • Excluderea medicamentelor hepatotoxice, • Excluderea fizioterapiei, cu încălzirea regiunii ficatului, a tratamentului balnear • Alimentația rațională, cu suplimentare de vitamine și minerale, evitarea meselor abundente, alimentare fracționată de 4-5 ori/zi			
Terapia medicamentoasă.			
Tratamentul imunosupresiv este indicat tuturor pacienților cu HAI activă: transaminaze >3 ori normalul, gamaglobuline serice >2 ori normalul, hepatită de interfață cu activitate moderată (index de activitate histologică IAH > 4/18), în prezența simptomelor clinice, fibrozei avansate/cirozei autoimune cu activitate inflamatorie (indiferent de gradul de activitate), și în cazul copiilor cu HAI.	Tratamentul este opțional în cazul pacienților cu forme ușoare de HAI: asimptomatici/cu simptome nespecifice, transaminaze < 3 ori normalul, hepatită de interfață cu IAH<4/18); În aceste cazuri decizia terapeutică este individualizată în raport cu vârsta, co-morbiditățile, raportul dintre beneficiu și riscul reacțiilor adverse la terapie, serologie și preferința pacientului.	Tratamentul nu este justificat: pacienților vârstnici asimptomatici, cu activitate histologică ușoară Supraviețuirea pe termen lung a acestor pacienți este similară cu sau fără tratament. Pacienții cu forme asimptomatice/ușoare care nu sunt tratați sau pacienții în remisiune spontană trebuie să fie monitorizați la 3-6 luni interval (clinic, ALT, nivelul IgG), iar biopsia hepatică să fie repetată la 2-5 ani.	Tratamentul nu este indicat: în ciroză autoimună inactivă (transaminaze normale, absența inflamației), ciroză autoimună decompensată (ascită, hemoragie variceală, encefalopatie hepatică etc.) – datorită riscului reacțiilor adverse, contraindicații/intoleranță la corticosteroizi sau azatioprină, afecțiuni comorbide severe

Tratamentul de prima linie

Inducerea remisiunii

Prednisolonum 0.5-1 mg/kg/zi (40 - 60 mg/zi),

Azathioprinum 50 mg/zi; adăugată, după 2 săptămâni de terapie cu steroizi.

Azathioprinum nu trebuie inițiată dacă nivelul bilirubinei este > 6 mg/dl (100 μmol/L).

Doza de Azathioprinum va fi crescută progresiv, în funcție de toleranță și răspuns, până la 1-2 mg/kg/zi.

Concomitent, doza de prednisolonum se scade progresiv la 10 mg/zi pe parcursul a 10 săptămâni de tratament.

Ulterior, prednisolonum poate fi redus la 7,5 mg/zi dacă transaminazele sunt normale, la 5 mg/zi după 3 luni și oprit după 3 luni în funcție de răspuns și de prezența factorilor de risc.

Mentținerea remisiunii

Azathioprinum în monoterapie este medicamentul de elecție pentru menținerea remisiunii

doză ajustată, de regulă, 1-2 mg/kg/zi, pentru menținerea remisiunii (valori normale ale transaminazelor și IgG).

Rata de recăderea după sistarea prednisolonului poate fi redusă prin aplicarea de azatioprină în doză de până la 2 mg/kg/zi

Alternativ,

Tratament combinat Azathioprinum 1-2 mg/kg/zi în asociere cu Prednisolonum, doză cât mai mică (5-10 mg/zi), pentru a menține nivelurile normale de aminotransferaze

Azathioprinum 1-2 mg/kg/zi în asociere cu Budesonidum, 3 mg x 3/zi (corticosteroizi cu metabolizare rapidă (90% eliminare la prima trecere prin ficat, sunt lipsiți de reacțiile adverse ale corticoterapiei sistemice) se recomandă în formele de HAI non-cirolice.

În cazul intoleranței la azatioprină, prednisolonum (5-10 mg/zi) în asociere cu Mycophenolate mofetil 2 g/zi este tratamentul de elecție sau prednisolonum (5-10 mg/zi) în monoterapie. Se recomandă ca doza de întreținere să se administreze într-o singură priză, dimineața.

Strategia ar trebui să fie individualizată în raport cu vârsta, sexul, starea fiziologică (copii, sarcină, menopauză), potențialul reacțiilor adverse, afecțiuni co-morbide asociate (diabet zaharat, obezitate, osteopenie/osteoporoză, hipertensiune arterială etc.), capacitatea de metabolizare a azatioprinei și ghidat de răspunsul terapeutic.

Tratamentul de linia a doua

Terapiile de linia a doua sunt propuse pentru a gestiona:

Eșecul tratamentului - agravarea parametrilor clinici, de laborator și histologici în condițiile unei bune complianțe la tratament standard.

Răspuns incomplet – ameliorarea insuficientă a parametrilor biochimici și histologici pentru a satisface criteriile de remisie (îmbunătățirea rezultatelor de laborator, dar fără normalizarea completă a nivelurilor serice de AST, ALT sau IgG).

Intoleranța la tratament – imposibilitatea de a continua tratamentul medicamentos din cauza prezenței efectelor adverse ale medicamentului.

Eșecul tratamentului apare la 7%-9% dintre adulți și este asociat cu risc crescut de progresie spre ciroză și insuficiență hepatică, cu rate de mortalitate ridicate 30%.

Terapii de linia a doua pentru eșecul tratamentului includ Micofenolat Mofetil (MMF), inhibitori ai calcineurinei (ciclosporina (CsA), tacrolimus (TAC); mercaptopurina și preparatele biologice (rituximab, infliximab) sunt rezervate terapiei de linia a treia

Recomandări pentru tratament

- Tratamentul trebuie continuat până la atingerea remisiunii / a eșecului terapeutic / a răspunsului incomplet sau până la apariția toxicității medicamentoase.

- Odată atinsă remisiunea, trebuie încercată sistarea tratamentului.

- În cazul eșecului la terapia standard, trebuie utilizați glucocorticosteroizi în doză mare sau combinația glucocorticosteroizi + Azathioprinum.

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

Măsurile preventive adiționale care asigură succesul terapiei:

- Evitarea creșterii în greutate și a aportului hipercaloric; exercițiu fizic regulat.

- Administrarea de suplimente de Ca (1,5 g/zi) și de vitamina D (50000 Ui/săptămânal).

- Administrarea de suplimente hormonale și de bifosfonați la pacienții cu osteoporoză.

- Monitorizarea hemogramei, a testelor hepatice, amilazei, lipazei la pacienții care administrează Azathioprinum (la 3-6 luni).

- Monitorizarea tensiunii arteriale, glicemiei.

- Investigarea și tratamentul precoce al infecțiilor.

- Examenul anual pentru depistarea diabetului zaharat, a cataractei, a osteoporozei/osteopeniei (densitometria osoasă) în cazul pacienților care administrează corticosteroizi pe termen lung.

- Vaccinarea anti-hepatită A, B anterior inițierii terapiei și vaccinare anti-gripală anual;

- Protecție UV și examen dermatologic anual pentru riscul neoplaziilor cutanate la pacienții care primesc tratament imunosupresor (azatioprină, 6-mercaptopurină).

Terapia de a treia linie

Terapia	Doza la adult	Particularități
Tacrolimus	0,1 mg/kg de 2 ori/zi sau formula cu eliberarea prelungită în doze mai mici. Nivelul seric < 8 ng/ml.	Răspuns nul sau incomplet la tratamentul combinat cu prednisolon/AZA sau MMF
Cyclosporin	2 mg/kg de 2 ori/zi. Nivelul seric <120 ng/ml	Intoleranță la azatioprină
Infliximab ^{m*}	5 mg/kg/zi; La săptămâna 0, 2, 6 și ulterior fiecare 4-8 săptămâni.	Anticorpi monoclonali la TNF- α cu efect terapeutic în HAI; Heterogenitatea populației și numărul insuficient de pacienți în studiile efectuate nu au dovedit cert rolul agenților anti-TNF- α în HAI. Dovezile slabe privind eficacitatea și riscul crescut de infecție, în special la pacienții cu ciroză, nu justifică utilizarea agenților anti-TNF- α ca tratamente de linia a doua.
Rituximab ^{m*}	1,000 mg la săptămâna 0 și 2, să fie repetat la fiecare creșterea a transaminazelor (după 6-12 luni)	Anticorpi monoclonali îndreptați împotriva receptorului de suprafață al celulelor B CD20, A fost folosit pentru tratamentul pacienților cu HAI care nu au răspuns la glucocorticoizi/AZA sau MMF cu obținerea remisiunii biochimice în 67%; Dovezile care favorizează utilizarea anticorpilor contra celulelor B CD20 sunt limitate și nu justifică utilizarea lor ca tratamente de linia a doua. Anti-TNF și anti-CD20 sunt posibile terapii alternative după eșuarea regimurilor de linia întâi și a doua, dar datele care susțin utilizarea lor sunt limitate.

Durata tratamentului și tipurile de răspuns la tratament

Dovezi clare vizavi de durata optimă a tratamentului în HAI la moment nu sunt cunoscute. Conform recomandărilor internaționale, tratamentul trebuie continuat cel puțin trei ani și timp de cel puțin 2 ani după normalizarea nivelului transaminazelor serice și de IgG. Prin urmare, tratamentul de durată reduce frecvența recăderilor și necesită a fi luat în considerație.

Supravegherea pacienților cu HAI de către medicul de familie/medicul specialist gastroenterolog

Situația clinică	Teste efectuate	Indicații	Frecvența
Tratamentul imunosupresiv de inducere Săptămâna 1–4	ALT, AST, bilirubina, protrombina/INR, Hemoleucograma, trombocite, VSH Amilaza, lipaza, glucoza	Evaluarea răspunsului la medicația imunosupresivă și ghidarea terapiei ulterioare; Identificarea reacțiilor adverse ale terapiei imunosupresoare	Evaluare clinică și biologică la fiecare 7 zile
Tratamentul imunosupresiv de inducere Săptămâna 5–9	ALT, AST, bilirubina, fosfataza alcalină, GGT; protrombina/INR, Hemoleucograma, trombocite, VSH Amilaza, lipaza, glucoza Ig G/gamaglobuline	Evaluarea răspunsului la medicația imunosupresivă și ghidarea terapiei; Identificarea reacțiilor adverse ale terapiei imunosupresoare	Evaluare clinică și biologică la fiecare 2 săptămâni
Din săptămâna a 10 - 6 luni	ALT, AST, bilirubina, fosfataza alcalină, GGT; protrombina/INR, Hemoleucograma, trombocite, VSH Amilaza, lipaza, glucoza Ig G/gamaglobuline	Evaluarea eficacității tratamentului; Identificarea reacțiilor adverse ale terapiei imunosupresive	Evaluare clinică și biologică la fiecare 1-3 luni
Remisiune biochimică obținută Tratamentul imunosupresiv	ALT, AST, bilirubina, fosfataza alcalină, GGT; protrombina/INR, Hemoleucograma, trombocite, VSH Amilaza, lipaza, glucoza, Ig G/ gamaglobuline	Evaluarea eficacității tratamentului; Identificarea reacțiilor adverse ale terapiei imunosupresive	Evaluare clinică și biologică la fiecare 3 - 4 luni

v de menținere			
Dupa remisia biochimică de durată îndelungată (24 de luni) Tratamentul imunosupresi v de menținere	ALT, AST, bilirubina, fosfataza alcalina, GGT; protrombina/INR, Hemoleucograma, trombocite, VSH Amilaza, lipaza, glucoza, Ig G/gamaglobuline Albumina, colesterol, trigliceride, Analiza generală a urinei Scrineengul infecțiilor	Evaluarea gradului de activitate și screeningul complicațiilor	Evaluare clinică și biologică la fiecare 4-6 luni pe toată durata tratamentului
	ANA, ASMA, LKM 1		odată/an
	α-fetoproteina	Screeningul cancerului hepatic primar	odată/an
	USG organelor abdominale + Dopler Duplex color a sistemului portal	Screeningul cancerului hepatic primar Evaluarea evoluției bolii	odată/an
	Fibroscan/puncția hepatică ghidată ecografic	Evaluarea activității neroinflamatorie și fibrozei hepatice	Odată în an și/sa necesitate
	EGDS	Screeningul complicațiilor și depistarea patologiei concomitente	odată/an
	ECG, microradiografia cutiei toracice		odată/an
	Intervențiile și procedurile diagnostice recomandabile		
	proteina totală și fracțiile proteice, Fe seric, transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar, ureea, creatinine, Ca seric		o dată/an
	Autoanticorpii: SLA/LP, LC 1, anti-TPO; anti-TG etc. Criglobuline		conform indicațiilor
	AgHBs, anti-HBcor sum, anti-VHC și alt. conform indicațiilor		o dată/an
	Osteodensiometria		
	Tomografia computerizată		conform indicațiilor
	Rezonanța magnetică nucleară		conform indicațiilor
Nu este indicat tratament	ALT, IgG Efectuați biopsia dacă cresc în continuare.		Fiecare 3 luni
După stabilirea remisiei	ALT, AST, IgG, bilirubina		Fiecare 3 săptămâni în primele 3 luni
Complicațiile HAI: • Ciroza hepatică cu complicațiile sale. • Cancerul hepatocelular			