



Protocolul clinic standardizat pentru medicii de familie HEPATITA AUTOIMUNĂ LA ADULT

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

Codul bolii (CIM 10): K 73

Clasificarea clinică

Hepatita autoimună, tipul 1 (cel mai frecvent):

- Sunt prezenți anticorpii: anticorpi antinucleari (ANA); anticorpi antifibră musculară netedă (ASMA); anticorpii anti-actin; anti antigen solubil hepatic/ficat-pancreas (SLA/LP).
- Afectează toate grupurile de vîrstă.

Hepatita autoimună, tipul 2:

- Sunt prezenți anticorpii: antimicrosomiali ficat/rinichi (LKM 1); anticitozol hepatic (LC-1).
- Posibil asociată cu endocrinopatiile autoimune, cu o evoluție mai severă a bolii hepatice în cazul acestei asocieri.

Profilaxia primară

- **Consilierea privind limitarea consumului de alcool:**
 - ✓ pentru bărbați 30 ml/zi, pentru femei 20 ml/zi (recalculat la etanol pur).
- **Consilierea privind modul sănătos de viață:**
 - ✓ menținerea masei corporale optime (IMC 18,5 – 25 kg/m²);
 - ✓ combaterea tabagismului;
 - ✓ alimentația sănătoasă;
 - ✓ consumul unei varietăți cît mai mari de alimente bogate în fibre vegetale, în special fructe, legume, pește și cereale, produse lactate;
 - ✓ reducerea consumului de grăsimi de origine animală, grăsimi hidrogenate și parțial hidrogenate, alimente cu densitate energetică și încărcătură glicemică mare, bucate prăjite, sare < 6 g/zi;
 - ✓ practicarea exercițiilor fizice zilnic, nu mai puțin de 30 de minute.

Profilaxia secundară

Profilaxia secundară este direcționată spre diminuarea progresiei maladiei, precum și spre diagnosticul precoce și tratamentul adecvat al pacienților cu HAI.

Măsurile pentru diminuarea progresiei maladiei la pacienții cu HAI

- Evitarea consumului de alcool.
- Evitarea administrării medicamentelor hepatotoxice (fără prescripția medicului).
- Vaccinarea contra hepatitelor A, B.
- Regimul terapeutic adecvat.

Screening-ul

- Examinare activă a pacienților din grupul de risc.
 - Examinare a pacienților cu acuze și simptome de patologie hepatică:
 - ✓ screening biochimic;
 - ✓ screening serologic;
 - ✓ USG abdominală.
- Excepție - pacienții cu afectare hepatică la care au fost excluse următoarele patologii:**
- Boala Wilson: cupremie, cuprurie, ceruloplasmie.
 - Hemocromatoza ereditară: feritina, saturația transferinei.
 - Deficitul de α 1-antitripsină: dozare serică.
 - Hepatitele virale: A, B, C, D sau cauzată de alți virusi hepatotropi (markeri virali specifici).
 - Hepatitele medicamentoase (Izoniazidă, Nitrofurantoină, Propiltiouracil, Metildopa etc.).
 - Steatohepatita non-alcoolică.

Grupul de risc

Persoanele cu:

- Febră de etiologie neprecizată.
- Sindrom articular de etiologie neprecizată.
- Crioglobulinemie esențială.
- Erupții cutanate vasculitice.

Manifestările clinice

În 25% din cazuri HAI evoluează fără manifestări clinice și se depistează în stadiul de ciroză hepatică.

Anamnezic

Momentele-cheie în evaluarea antecedentelor personale:

- Debutul bolii este, de regulă, insidios.
- Absența transfuziilor de sînge sau de produse sanguine în antecedente.
- Absența expunerii la medicamente și la compuși hepatotoxici.
- Consumul de alcool < 20 g/zi, pentru femei, și < 30 g/zi, pentru bărbați.
- Prezența concomitentă a afecțiunilor autoimune extrahepatice.
- Prezența altor maladii hepatice cu mecanism autoimun.

Acuze

- Fatigabilitate.
- Icter.
- Diaree.
- Prurit (blînd).
- Anorexie.
- Polimialgii.
- Poliartalgii.
- Disconfort/ durere abdominală.
- Febră (< 40°).

Examen clinic

- Hepatomegalie.
- Icter.
- Splenomegalie.
- Angioame stelate.
- Ascită.
- Encefalopatie.
- Aspect cushingoid.

Manifestări autoimune extrahepatice asociate cu HAI

- Artralgii și artrite, cu implicarea articulațiilor mici și mari (63,6%), caracter tranzitoriu, care reflectă activitatea bolii.
- Erupții cutanate maculo-papulare sau acneiforme (20%).
- Aspect cushingoid și vergeturi abdominale violacee, anterior inițierii corticoterapie.
- Capilarită alergică.
- Crioglobulinemie esențială.

Afecțiuni autoimune extrahepatice asociate cu HAI

- Tiroidita autoimună.
- Boala Graves.
- Glomerulonefrita.
- Vitiligo.
- Sindromul Sjögren.
- Lichenul plan.
- Boala celiacă.
- Alveolita fibrozantă.

Examenul paraclinic

- Analiza generală a sîngelui, trombocitele.
- Analiza biochimică a sîngelui: ALAT, ASAT, Bi, indexul protrombinic.
- Markerii virali: AgHBs.
- Determinarea anticorpilor anti-HBcor sumar, anti-HCV, anti-HDV sumar.
- Analiza generală a urinei.
- Ecografia organelor abdominale.
- Scintigrafia liniară a ficatului.
- Microradiografia cutiei toracice.
- **La necesitate:**
 - Determinarea proteinei totale și fracțiilor ei, dozarea glucozei, alfa - amilazei în lichidele biologice și a ureei.
 - EGDFS.

Referirea la specialist

- **Se recomandă consultul medicului gastroenterolog/hepatolog pacienților cu:**
 - ✓ suspjecție de HAI;
 - ✓ afecțiune hepatică mixtă (autoimună și virală); sindrom de overlap;
 - ✓ HAI cu alte maladii autoimune extrahepatice ale țesutului conjunctiv, manifestări cutanate, vasculare, endocrine, etc.);
 - ✓ progresie rapidă a bolii;
 - ✓ eșec al tratamentului, cu răspuns incomplet/recăderi după tratament.
- **Se recomandă de asemenea pentru:**
 - ✓ inițierea tratamentului cu glucocorticosteroizi;
 - ✓ expertiza vitalității.

Criteriile de spitalizare

- HAI primar depistată (precizarea diagnosticului, determinarea tacticii de tratament).
- HAI cu debut acut sau fulminant.
- Necesitatea inițierii tratamentului imunosupresiv în HAI asociată cu HBV, HCV sau cu HBV asociată cu HDV.
- Evoluția progresivă a bolii, apariția manifestărilor extrahepatice și autoimune.

- Necesitatea intervențiilor/procedurilor diagnostice care nu pot fi executate în condițiile de ambulator.
- Răspunsul terapeutic incomplet, lipsă de răspuns sau de recădere.
- Complicațiile severe ale terapiei imunosupresive (pentru corecția tratamentului).

Tratamentul

TRATAMENTUL NEMEDICAMENTOS	TRATAMENTUL MEDICAMENTOS
<p style="text-align: center;">Modificări de comportament la pacienți cu HAI</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Excluderea: consumului de alcool; fumatului; sumenajului fizic/psihic; medicamentelor hepatotoxice; fizioterapiei, cu încălzire a regiunii ficatului; tratamentului balnear. ● Menținerea unei mase corporale optime (IMC = 18,5-25,0). ● Alimentația rațională: cu suplimentare de vitamine și minerale, evitarea meselor abundente, alimentare fracționată de 4-5 ori/zi (masa 5, după Pevzner). 	<p style="text-align: center;">Recomandări pentru tratament</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tratamentul trebuie continuat pînă la atingerea remisiunii/a eșecului terapeutic/a răspunsului incomplet sau pînă 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 + Azatioprină. ● La pacienții cu ciroză decompensată, poate fi utilizată terapia cu GCS.

Schemele de tratament în HAI

Regimuri terapeutice de bază		Monoterapie	Regim combinat	
		Prednisolon (mg/zi)	Prednisolon (mg/zi)	Azatioprină (mg/zi)
Inducție	săpt. 1	60	30	50
	săpt. 2	40	20	50
	săpt. 3	30	15	50
	săpt. 4	30	15	50
Mentținere (pîna la end-point)		20	10	50
Se preferă dacă		Citopenie, deficit de tiopurinmetiltransferază, sarcină, neoplazie, termen scurt (< 6 luni).		Postmenopauză, osteoporoză, DZ, obezitate, acnee, labilitate emoțională, HTA.

Tratamentul de bază al HAI în condiții de ambulator

Metode	Indicații/ Efect	Posologie, durată, periodicitate
MONOTERAPIE PREDNISOLON	Antiinflamator, imunosupresiv.	Inițierea terapiei în condiții de staționar specializat: I săpt. – 60 mg/zi per os; II săpt. – 40 mg/zi per os; III - IV săpt. – 30 mg/zi per os; ulterior – 20 mg/zi per os, zilnic, 1-3 ani.
REGIM COMBINAT PREDNISOLON	Antiinflamator, imunosupresiv.	Inițierea terapiei în condiții de staționar specializat: I săpt. – 30 mg/zi per os; II săpt. – 20 mg/zi per os; III-IV săpt. – 15 mg/zi per os; ulterior 10 mg/zi, zilnic, 1-3 ani
AZATIOPRINĂ	Imunosupresiv.	50 mg/zi, zilnic, 1-3 ani.
SILIMARINĂ*	Hepatoprotector, antioxidant.	280-420 mg, zilnic, 3 luni, 2 ori/an
ACID URSODEOIXICOLIC*	Hepatoprotector. Rezistență parțială la GCS/ toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului.	10-15 mg/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*	Antioxidant.	100-300 mg/zi, 1-2 luni, de 2 ori/an
CALCIU ȘI VIT. D3	Profilaxie a osteoporozei cauzată de tratament îndelungat cu GCS	Ca – 1,5 g/zi, cîte 2 luni, de 3 ori/an; Vitamina D3 – 50000 UI/ săpt.

Tratamentul ambulatoriu recomandat al HAI

Metode	Indicații	Posologie, durată, periodicitate
Mofetil micofelonat	Recădere după finisarea tratamentului; Rezistență totală la GCS	2 g/zi, 12 luni
Budesonid	Rezistență parțială la GCS	3 mg x 3 ori/zi, 12 luni
Mercaptopurină	Rezistență totală la GCS Toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului	1,5 mg/kg/zi, 12 luni

⚠ Notă *- după indicațiile medicului gastrolog

Efectele adverse ale terapiei imunosupresive

Induse de Prednisolon	Induse de Azatioprină
Obezitate; DZ; modificări cosmetice – hirsutism, față „în lună plină”, acnee (la 80% pacienți tratați cu > 10 mg/zi, > 2 ani); osteopenie/osteoporoză; HTA; tahicardie, dereglări de ritm; cataractă; labilitate emoțională.	Citopenie; hepato-toxicitate (hepatită medicamentoasă colestatică); reacții adverse gastro-intestinale (greață, vomă); pancreatită; erupții cutanate; boală veno-oclusivă.

Supravegherea

Pacienții cu HAI sunt supravegheați de către medicul de familie în colaborare cu medicul gastroenterolog/hepatolog.

Regimul de supraveghere - obligatoriu pentru toți bolnavii care administrează un tratament imunosupresiv - o dată la 2-3 luni

Intervențiile și procedurile diagnostice	Frecvența
AGS, trombocitele; ALAT, ASAT, Bi, fosfataza alcalină, amilaza.	o dată în 8 săptămîni
AgHBs, anti-HBcor sum, anti-HCV și alt. conform indicațiilor USG organelor abdominale; ECG, MRF cutiei toracice.	o dată în an
Diagnosticul de laborator și instrumental suplimentar colesterolul, indexul protrombinc, ureea, glucoza, proteina totală și fracțiile ei; EGDFS.	o dată în an

Abrevierile folosite în document:

AgHBs – antigenul superficial (s) al virusului hepatic B
ALAT – alaninaminotransferaza
anti-HBcor – anticorpi către antigenul Hbcor
anti-HCV – anticorpi către virusul hepatic C
anti-HDV – anticorpi către virusul hepatic D

ASAT – aspartataminotransferaza
BH – boala hepatică
Bi – bilirubina
DZ – diabetul zaharat
ECG – electrocardiograma

EGDFS – esofagogastroduodenofibroscopia
GCS – glucocorticosteroizi
HAI – hepatita autoimună
HBV – HVB – hepatita virală B
HCV – HVC – hepatita virală C

HDV – VHD – virusul hepatic D
HTA – hipertensiunea arterială
IMC – indicele de masă corporală
MRF – microradiografia
USG – ultrasonografia