



MINISTERUL SĂNĂȚĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIAȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

HEPATITA AUTOIMUNĂ LA ADULT

Protocol clinic național
(ediția III)

PCN-73

Chișinău, 2022

Aprobat prin ședința Consiliului de Experți ai Ministerului Sănătății
al Republicii Moldova din 20.05.2022, proces verbal nr.3
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.897 din 29.09.2022 cu
privire la aprobarea Protocolului clinic național „Hepatita autoimună la adult”

Cuprins

SUMARUL RECOMANDĂRILOR	3
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	5
PREFAȚĂ	6
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	6
A.1. Diagnosticul	6
A.2. Codul bolii	6
A.3. Utilizatorii	6
A.4. Scopul protocolului	6
A.5. Elaborarea protocolului	7
A.6. Revizuirea protocolului	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	7
A.9. Informația epidemiologică	8
B. PARTEA GENERALĂ	9
B.1. Nivel de asistență medicală primară	9
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulatoriu	10
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	12
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ	15
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	16
C.2.1. Clasificarea HAI	16
C.2.2. Conduita pacientului cu HAI	17
C.2.2.1. Anamneza	17
C.2.2.2. Examenul clinic	17
C.2.2.3. Investigații paraclinice	21
<i>C.2.2.3.1. Scheme de investigații paraclinice</i>	21
<i>C.2.2.3.2. Descrierea metodelor și tehnicilor</i>	23
C.2.2.4. Diagnosticul diferențial al HAI	26
C.2.2.5. Criteriile de spitalizare	26
C.2.2.6. Evaluarea pre-terapeutică	27
C.2.3. Tratamentul hepatitei autoimune	28
C.2.3.1. Modificarea comportamentului	28
C.2.3.2. Terapia medicamentoasă	28
C.2.3.3. Schemele de tratament în HAI	29
C.2.3.4. Supravegherea pacienților	40
C.2.4. Complicațiile (subiectul protocoalelor separate)	41
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	42
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	42
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	42
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie ale spitalelor raionale, municipale	43

D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/ hepatologie ale spitalelor municipale și republicane; IMSP - Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneagă”	43
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	44
ANEXE	46
Anexa 1. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile din protocolul clinic național	46
Anexa 2. Principiile alimentației raționale și modificării regimului igienico-dietetic	48
Anexa 3. Ghidul pacientului cu HAI	49
BIBLIOGRAFIE	51

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-specfici 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, de aceea 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)
- Tratatamentul 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.
- *Tratatamentul 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.
- *Tratatamentul 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 pacienții.
- 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 intretinere de 1-2 mg/kg/zi.
- AZA poate fi continuată pe tot parcursul sarcinii, pe când utilizarea MMF este contraindicată în sarcina.
- Biopsia hepatică cu examinarea histologică a țesutului hepatic înainte de stoparea tratamentului imunosupresor la persoanele 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 terapia 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 reparația 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.

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 IgM	anticorpi către virusul hepatic C ai clasei imunoglobuline M
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatic D
anti-VHD IgM	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 antimicrosomali (<i>hepatici/renali tip 1; antibodies to liver/kidney microsome</i>)
LSN/ULN	limita superioară a valorii de referință (<i>upper limit norma</i>)
MMF	mofetil micofenolat
6-MP	6-mercaptipurina
pANCA	anticorpi anticitoplasmă perinucleară a neutrofilelor (<i>perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody</i>)
PCR	reacție de polimerizare în lanț (<i>polymerase chain reaction</i>)

RIBA	analiză prin imunoblot recombinant (<i>recombinant immunoblot assay</i>)
SLA/LP	anticorpi către antigenul solubil hepatic (<i>soluble liver antigen</i>)/ hepatopancreatic
T3	triiodotironina
T4	tiroxina
TAC	tacrolimus
TC	tomografie computerizată
TPMP	tiopurine metiltransferaza
tTG	anticorpii anti transglutaminază tisulară
TSH	tireotropină
USG	ultrasonografia
VHB	virus hepatitic B
VHC	virus hepatitic C
VHD	virus hepatitic D

PREFAȚĂ

Protocolul clinic național a fost elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale recente privind hepatita autoimună: Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (EASL) - 2015, Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (AASLD) - 2020 și va servi drept referință pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MSMPS pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A1. Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic.

- Hepatita autoimună
 - Complicații: fără complicații
- 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

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- Prestatorii serviciilor de AMSA (gastroenterologi, hepatologi, în lipsa lor – medici interniști);
- Prestatorii serviciilor de AMS (secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane (interniști); secțiile de gastroenterologie ale spitalelor raionale, municipale, republicane și secția de hepatologie a Spitalului Clinic Republican (gastroenterologi, hepatologi).

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) – 2009, reactualizat 2022

A.6. Revizuire (anul) – 2027

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>Elina Berliba</i>	dr.șt.med., conferențiar universitar, Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Liudmila Tofan-Scutaru</i>	dr.șt.med., conferențiar universitar, Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Lucia Cobâlțean</i>	dr.șt.med., conferențiar universitar, Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Liliana Groppa</i>	dr.hab.șt.med., profesor universitar, Șef Disciplină de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Alina Jucov</i>	dr.șt.med., asistent universitar, Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat, avizat și aprobat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă – semnătura
Disciplina de gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,	<i>Eugen Tcaciuc</i> , dr.hab.șt.med., profesor universitar
Comisia Științifico-Metodică de profil Medicină internă	<i>Sergiu Matcovschi</i> , dr.hab.șt.med., profesor universitar, președinte
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Anatolie Vișnevschii</i> , dr.hab.șt.med., profesor universitar, șef catedră
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Nicolae Bacinschi</i> , dr.hab.șt.med., profesor universitar, șef catedră
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr.hab.șt.med., profesor universitar, șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Lina Gudima</i> , director general adjunct
Consiliul de experți al MS RM	<i>Aurel Grosu</i> , dr.hab.șt.med., profesor universitar, președinte
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Doina-Maria Rotaru</i> , director general adjunct interimar

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, $INR > 1.5 < 2$, absența encefalopatiei, absența bolii hepatice precedente.

Insuficiența hepatică acută – $INR \geq 2$, 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 complianțe 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 – exacerbarea 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[1,2,4]

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.

Prevalența generală:

- HAI se consideră o boală destul de rară, prevalența constituie 11-25 cazuri per 100,000 populației Europei [2]
- Rata de prevalența variază de la 4 (Singapur) pînă la 25 (Canterbury, Noua Zelandă) la 100,000 de populație.
- Prevalența maladiei este de 17 cazuri la 100 000 de persoana, înregistrîndu-se mai frecvent în grupurile etnice nord-europene și caucaziene cu genotipul HLA-DR3 și HLA-DR4[3].

HAI în populație:

- HAI constituie 20% din numărul total al hepatitelor cronice.
- Se determină preponderent la persoanele de sex feminin (70-80%), sex rațio 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.1. NIVEL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ PRIMARĂ

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Profilaxia primară vizează evitarea factorilor cu risc potențial declanșator al HAI și informarea privitor la factorii de progresie a hepatitei cronice [1].	Prevenția HAI nu este posibilă în afara recomandării de a evita expunerea la agenții potențial inițiatori -medicamente, virusuri.
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară este direcționată spre diminuarea progresiei maladiei și a riscului dezvoltării complicațiilor	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Măsurile pentru diminuarea progresiei maladiei la pacienții cu hepatită autoimună: <ul style="list-style-type: none"> ✓ evitarea consumului de alcool; ✓ evitarea administrării de medicamente hepatotoxice (<i>fără prescripția medicului</i>); ✓ vaccinarea contra hepatitelor A, B; ✓ menținerea masei corporale optime (IMC 18,5-24,9 kg/m²); ✓ regimul terapeutic imunosupresor adecvat.
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hepatită autoimună C.2.2.	Diagnosticul de hepatită autoimună se confirmă prin datele anamnestice, rezultatele examenului clinic, de laborator și prin investigațiile imagistice [1, 2, 5].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>caseta 3</i>). • Examenul clinic (<i>casetele 4,5, tabelul 2</i>). • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (<i>caseta 6</i>). • Cercetarea autoanticorpilor specifici obligatori (<i>caseta 6; tabelul 7</i>). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (<i>casetele 10</i>). • Aprecierea severității și gradului de activitate, a caracterului de evoluție și a prognosticului (<i>Tabelul 5,6,7</i>). • Evaluarea complicațiilor HAI
2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului și/ sau spitalizarea C.2.2.5.	Vor fi luate in considerare activitatea și evoluția bolii.	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă consultația specialistului gastroenterolog/hepatolog al pacienților cu: • diagnosticul primar stabilit de HAI; • pentru constatarea severității bolii și recomandarea tratamentului; • afecțiune hepatică mixtă (autoimună și virală); • sindrom de overlap cu bolile colestatice;

		<ul style="list-style-type: none"> • HAI cu manifestări extrahepatice sau asociată cu alte maladii autoimune extrahepatice; • progresie rapidă a bolii; • cu complicații ale cirozei • pentru evaluarea criteriilor de spitalizare
3. Tratamentul hepatitei autoimune		
3.1. Tratamentul nemedicamentos C.2.3.1.	Optimizarea regimului și a alimentației diminuează progresia procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea de complicații.	Obligatoriu: ✓ Recomandări privind modificarea de comportament (<i>caseta 13</i>).
3.2. Tratamentul medicamentos C.2.3.2.	Tratamentul medicamentos este indicat cu scop de: prevenire, oprire sau chiar inversare a progresiei leziunilor hepatice spre ciroză, ameliorare a funcției hepatice și a leziunilor histologice; prevenire a complicațiilor.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea și evaluarea tratamentului imunosupresiv indicat de medicul specialist gastroenterolog/hepatolog (<i>figura 3,4, caseta 20, tabelul 12</i>). • Evaluarea și tratamentul complicațiilor terapiei imunosupresive (Tabelul 16). • Tratamentul patogenetic al cirozei hepatice (hipertensiunea portală, etc) și a complicațiilor CH (vezi Protocoale clinice naționale respective).
4. Supravegherea /monitorizarea C.2.3.4.	Se va efectua în colaborare cu medicul specialist gastroenterolog/hepatolog	Obligatoriu pentru toți bolnavii care administrează un tratament imunosupresiv: ✓ Primul an de tratament: o dată la 1-3 luni (tabelul 19). ✓ Pacienții în remisie biochimică stabilă de durată – la 4-6 luni (tabelul 19).
B.2. NIVEL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATORIU		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară este direcționată spre diminuarea progresiei maladiei și a riscului dezvoltării complicațiilor	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Măsurile pentru diminuarea progresiei maladiei la pacienții cu hepatită autoimună: ✓ evitarea consumului de alcool; ✓ evitarea administrării de medicamente hepatotoxice (<i>fără prescripția</i>

		<p><i>medicului);</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ vaccinarea contra hepatitelor A, B; ✓ menținerea masei corporale optime (IMC 18,5-24,9 kg/m²); ✓ regimul terapeutic adecvat.
2. Diagnostic		
<p>2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de HAI C.2.2.</p>	<p>Diagnosticul de hepatită autoimună se confirmă prin datele anamnestice, rezultatele examenului clinic și de laborator și prin investigații imagistice [1, 2, 5].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>caseta 3</i>). • Examenul clinic (<i>casetele 4,5, tabelul 2</i>). • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (<i>caseta 7</i>). • Cercetarea autoanticorpilor specifici obligatori (<i>caseta 6; tabelul 7</i>). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (<i>caseta 10</i>). • Aprecierea gradului de activitate, a caracterului de evoluție și a prognosticului (<i>tabelul 3</i>). • 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 (<i>caseta 13</i>)
<p>2.2. Luarea deciziei privind spitalizarea sau consultația altor specialiști C.2.2.5.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea preterapeutică a bolii hepatice • Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>caseta 12</i>).
3. Tratamentul HAI		
<p>3.1. Tratamentul nemedicamentos C.2.3.1.</p>	<p>Optimizarea regimului și a alimentației diminuează progresia procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea de complicații.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Recomandări privind modificarea de comportament (<i>caseta 13</i>).
<p>3.2. Tratamentul medicamentos C.2.3.2.</p>	<p>Tratamentul medicamentos este indicat cu scop de: profilaxie și de control al semnelor maladiei; ameliorare a funcției hepatice;</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decizia de inițiere de a tratamentului imunosupresor se efectuează de către medicul specialist gastroenterolog/ hepatolog; • Monitoringul și evaluarea tratamentului imunosupresiv se face de către

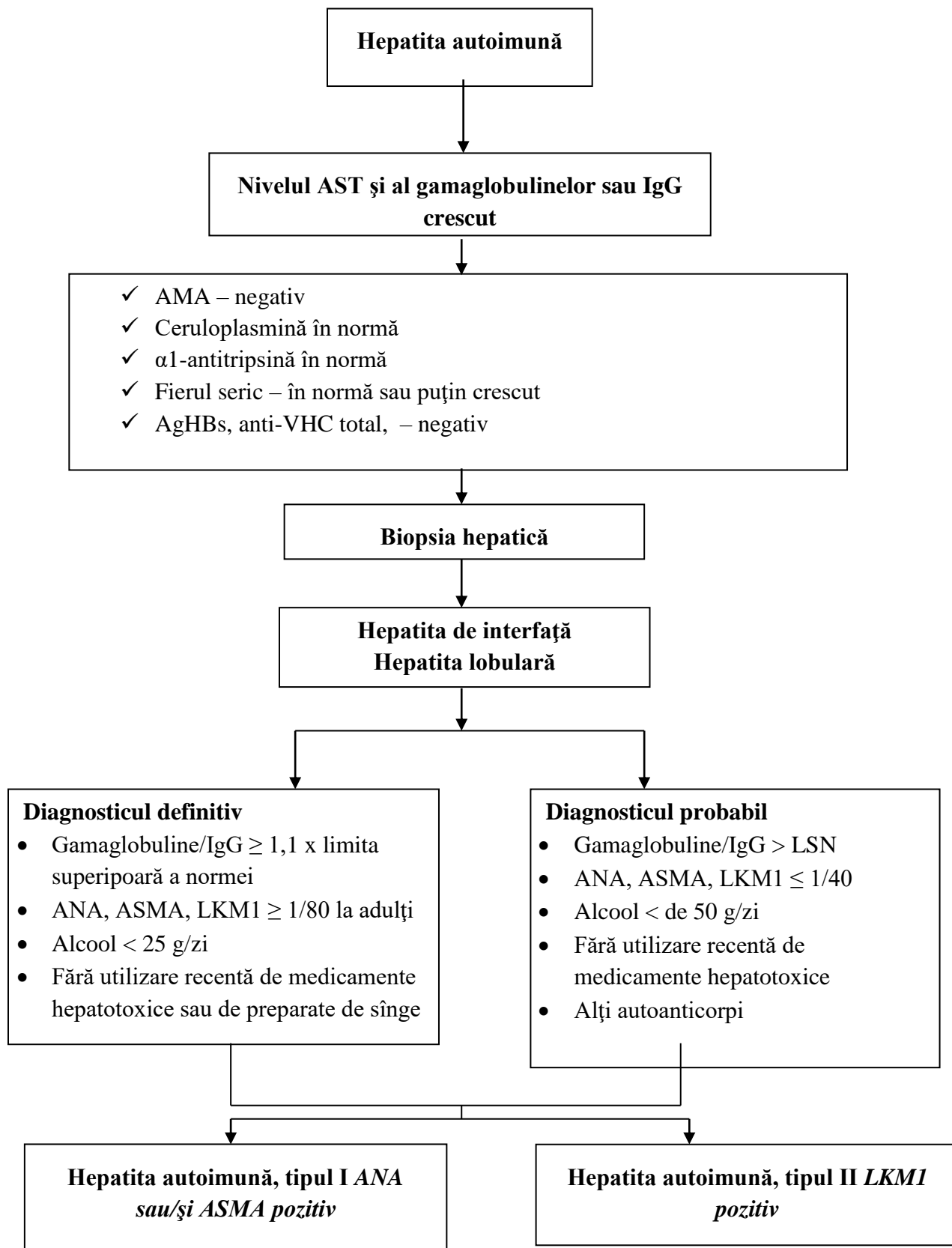
	diminuarea progresiei procesului patologic în ficat; și prevenire a complicațiilor HAI [13, 19].	<p>medicul de familie sub supravegherea medicilor specialiști.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia imunosupresivă individualizată (<i>tabelele 8,9, 11; figura 4; casetele 15, 16</i>): <ul style="list-style-type: none"> • <i>Prednisolonum.</i> • <i>Azatioprinum.</i> • Recomandări vizând abordarea/tratamentul 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 <p>Recomandabil (<i>conform indicațiilor – tabelul 12</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă examinarea complexă o dată la 3 luni (<i>tabelul 19</i>). <p>Obligatoriu la toți bolnavii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea eficacității tratamentului imunosupresiv, se va face de către 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 și spitalizarea, la necesitate, pentru stabilirea conduitei de tratament • Supravegherea <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La necesitate - în cazul pacienților cu ciroză, ce urmează tratamentul imunosupresiv. • La necesitate - în cazul pacienților cu exacerbare a HAI, cu manifestări extrahepatice
B.3. NIVEL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Scopul: stabilirea diagnosticului clinic și elaborarea tacticii terapeutice la pacienții cu HAI. Spitalizarea este rațională: ✓ pentru toți pacienții primar	<ul style="list-style-type: none"> • Criterii de spitalizare (<i>Caseta 12</i>)

	<p>diagnosticați cu HAI</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ pentru inițierea terapiei specifice, imunosupresive; ✓ pentru pacienți cu instalarea și cu progresia rapidă a manifestărilor clinice; ✓ pentru efectuarea procedurilor diagnostice și terapeutice, care nu pot fi executate în condițiile de ambulatoriu (biopsia ficatului, laparoscopia etc.). 	
2. Diagnostic		
<p>2.1. Confirmarea diagnosticului de HAI C.2.2.</p>	<p>Diagnosticul HAI se confirmă prin datele de anamneză, rezultatele examenului clinic, ale investigațiilor de laborator și imagistice, criteriile morfologice. [2], [4].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>caseta 3</i>). • Examenul clinic (<i>casetele 4, 5, table 2</i>). • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (<i>caseta 8; tabelele 6, 7</i>). • Cercetarea markerilor autoimuni (<i>tabelul 7</i>). • Criteriile de diagnosticare a HAI (<i>tabelul 4</i>). • Sistemul scorificat de diagnostic pentru HAI și, la necesitate, pentru cazurile atipice de HAI (<i>tabelul 5</i>). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (<i>casetele 10</i>). • Aprecierea tipului de hepatită autoimună, a gradului de activitate, stadiului de fibroză, a severității bolii, caracterului de evoluție a bolii (<i>Figura 2, tabelul 3, 4</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. <p>Recomandabil: La necesitate, se recomandă consultația reumatologului, a endocrinologului.</p>
3. Tratamentul HAI		
<p>3.1. Tratamentul nemedicamentos C.2.3.1.</p>	<p>Optimizarea regimului de viață și alimentar ameliorează procesul patologic în ficat și previne</p>	<p>Recomandat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regim de staționar, care implică restricția activității fizice pentru bolnavii cu un grad de activitate înalt sau cu complicații pe fondal de ciroza hepatică.

	dezvoltarea complicațiilor [18].	<ul style="list-style-type: none"> • Regim alimentar individualizat, conform gradului de activitate, prezenței complicațiilor, comorbidităților, manifestărilor extrahepatice
3.1. Tratamentul medicamentos C.2.3.2.	<p>Obiectivele terapiei de primă linie sunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ inducerea și menținerea remisiunii complete (clinice, biochimice și histologice), ✓ controlul inflamația hepatică, ✓ prevenirea progresiei bolii, ✓ promovarea regresiei fibrozei, ✓ micșorarea riscului de complicații induse de tratamentul imunosupresor [2], [4], [5]. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decizia de inițiere sau de prelungire a tratamentului imunosupresor individualizat (conform indicațiilor terapeutice) (<i>Figura 3,4, tabelele 8, 10, 11; casetele 14, 15</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 complicației induse de tratamentul imunosupresor <p>Recomandabil (conform indicațiilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ tratament alternativ (<i>tabelul 9, 10</i>).
4. Externarea	La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul specialist gastroenterolog/hepatolog și pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul complet detaliat; ✓ rezultatele investigațiilor și ale tratamentului efectuat; ✓ recomandările explicite pentru pacient; ✓ recomandările pentru medicul specialist gastroenterolog/hepatolog și pentru medicul de familie.

C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ.

Figura 1. Algoritm 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 adulti – 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: Aproximativ 70 % dintre persoanele care dezvoltă boala sunt femei cu vârsta cuprinsă între 15-40 ani.

Expunerea la medicamente: unele medicamente 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). Majoritatea pacienților cu HAI se adresează la medici în urma dezvoltării simptomelor nespecifice (fatigabilitatea, artralgiile, amenoreea). Fatigabilitatea ușoară este simptomul principal întâlnit la 85% din pacienți [8].

Tabelul 2. Spectrul clinic al hepatitei autoimune

Caracteristici	
Populația afectată	<ul style="list-style-type: none">• Orice vârstă (cu distribuție bimodală, de obicei cu vârfuri în jurul pubertății și între a 4-a și a 6-a decadă, deși o proporție semnificativă de pacienți sunt chiar mai în vârstă (peste 65 de ani))• Ambele sexe, cu predominarea femeilor (3:1)• Toate grupurile etnice
Prezentarea bolii la debut	<ul style="list-style-type: none">• Spectrul manifestărilor clinice este variabil, variind de la asimptomatic (25-34 %) până la forme acute severe sau chiar fulminante; Pacienții asimptomatici mai rar pot înregistra spontan îmbunătățirea biochimică, sau pot determina schimbări histologice similare cu pacienți simptomatici, frecvent dezvoltă simptome în decurs de 2-120 luni (intervalul mediu 32 luni; 26-70%) [9-11].• Debutul insidios, cel mai frecvent fenotip clinic al bolii (2/3 dintre pacienți), se caracterizează, fie fără nici un simptom aparent, fie cu unul sau mai multe dintre următoarele simptome nespecifice: oboseală, stare generală de rău, durere în hipocondrul drept, letargie, astenie, anorexie, scădere în greutate, greață, prurit blând, icter fluctuant și poliartralgia care implică articulațiile mici fără artrită, uneori datând de ani în urmă;• Debutul acut al HAI se atestă la aproximativ 25% dintre pacienți; există două entități clinice diferite:<ul style="list-style-type: none">✓ exacerbarea acută a HAI cronice (HAI nedagnosticată sau diagnosticată greșit)✓ HAI acută adevărată, fără constatări histologice de boală hepatică cronică: necroza zonei 3 centrilobulare (perivenulita centrală); autoanticorpii sau alte

	<p>caracteristici clasice pot lipsi; nu întotdeauna se atestă răspuns la corticosteroizi.</p> <p>✓ În unele cazuri rare, HAI acută poate evolua la insuficiență hepatică acută. Identificarea HAI ca etiologie a hepatitei acute și/sau a insuficienței hepatice fulminante este foarte importantă deoarece o întârziere a diagnosticului și, prin urmare, întârzierea inițierii terapiei duce la un prognostic nefavorabil al HAI, în timp ce administrarea imunosupresiei cu steroizi ar putea evita necesitatea transplantului hepatic (TH) [4].</p> <p>• Ciroza hepatică este identificată deja la debut la 1/3 dintre pacienții, indiferent de prezența sau lipsa simptomelor.</p>
Constatări fizicale obiective	<p>• Depind de starea clinică a bolii, variind de la complet normal la semne și simptome de boală hepatică cronică avansată și/sau hipertensiune portală.</p>
Complicații	<p>• Dezvoltarea CHC în HAI este mai puțin frecventă decât în alte boli hepatice, dar apare; este strict asociat cu ciroza, sugerând supraveghere la toți pacienții cirofici cu HAI;</p> <p>• Complicațiile legate de terapia imunosupresoare, semnificative la până la 25% dintre pacienți; acestea sunt cel mai frecvent legate de utilizarea pe termen lung a corticosteroizilor sau toxicitatea azatioprinei și/sau intoleranța la medicamente.</p>

<i>Manifestarea clinică</i>	<i>Frecvența (%)</i>	<i>Manifestarea clinică</i>	<i>Frecvența (%)</i>
<i>Simptome</i>		<i>Semne fizice</i>	
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

<ul style="list-style-type: none"> • Artralgii și artrite interesînd articulațiile mici și mari (63,6%), au caracter tranzitoriu și reflectă activitatea bolii. • Erupecii cutanate maculopapulare sau acneiforme (20%). • Aspect cushingoid și vergeturi abdominale violacee, anterior inițierii corticoterapiei. • Capilarită alergică. • Crioglobulinemie esențială.
--

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].	
<ul style="list-style-type: none"> • Tiroidita autoimună. • Diabet tip 1 • Boala Graves. • Glomerulonefrită. • Vasculita leucocitoclastică. • Vitiligo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia areata. • Urticaria. • Sindrom Sjögren. • Lichenul plan. • Boala celiacă. • Alveolita fibrozantă
Recomandări	<ul style="list-style-type: none"> • 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

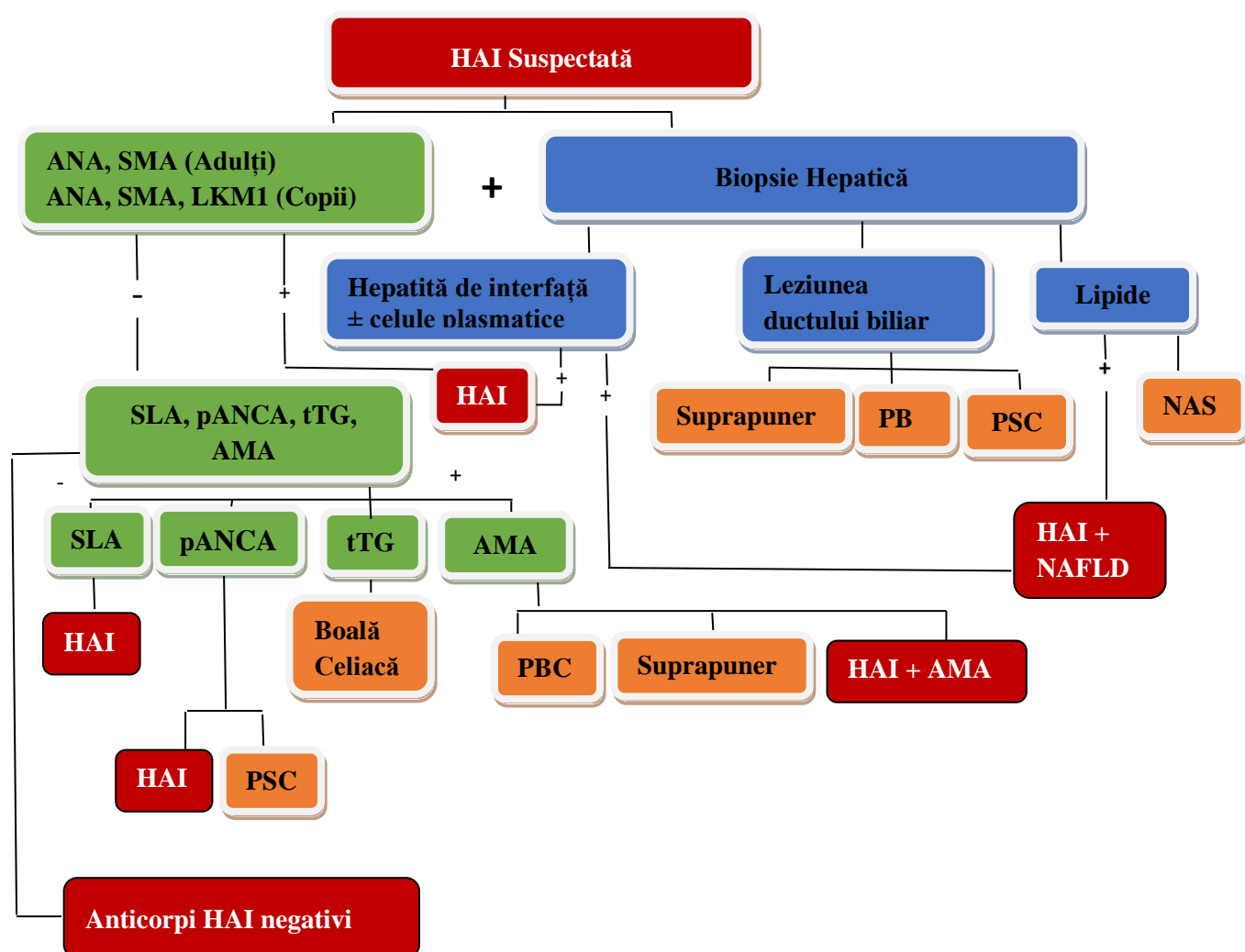


Figura 2. Algoritm de diagnostic pentru evaluarea HAI suspecte (Mack et all. *Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019*), în urma excluderii prezenței hepatitelor virale, hepatitelor induse de medicamente, bolilor ereditare și metabolice. ANA și SMA necesită să fie efectuate la adulți (panel verde), și anticorpi către LKM1 trebuie să fie efectuate mai târziu în caz că ANA și SMA sunt testați negativi. ANA, SMA și LKM1 trebuie să fie efectuate la debutul bolii la toți pacienții pediatrici (panel verde). Rezultatele biopsiei (panel albastru întunecat) pot confirma diagnostic de HAI (panel roșu întunecat) sau a sugera un diagnostic alternativ, precum sindromul de overlap, colangita biliară primară, colangita sclerozantă primară, HAI asociată cu steatoza hepatică sau steatohepatita nonalcoolică (panel cafeniu). Rezultatul seronegativ - ANA, SMA și LKM1 justifică necesitatea utilizării altor teste serologice (panel verde) precum anticorpi către SLA, pANCA atipice, transglutaminazei tisulare și AMA. Rezultatul seropozitiv către unul din aceste anticorpi poate susține diagnostic de HAI (panel roșu închis) la fel fiind sugestiv și pentru boala celiacă (panel cafeniu închis) [4]

Tabelul 4. 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	Markerii virali negativi	Markerii virali negativi

hepatică infecțioasă		
Fără boală hepatică toxică	Alcool < 25 g/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 ≥ 1,5 x valoarea normală	Aminotransferaze anormale Hipergamaglobulinemie (orice valoare)
Autoanticorpi	ANA, ASMA, LKM 1 ≥ 1/80, la adulți, și ≥ 1/20, la copii Anticorpi antimitocondriali (AMA) negativi	ANA, ASMA, LKM 1 ≥ 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

Tabelul 5. Sistemul simplificat de scorificare al HAI, utilizat clinic

Parametru	Discriminator	Scorul
Anticorpi(max 2 puncte)		(0-2 puncte în total)
ANA sau SMA+	≥1:40	+1
ANA sau SMA+	≥1:80	+2
Sau LKM+	≥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 6. 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 >60 g/zi	+ 2 - 2	Scor posttratament	> 17	12 – 17

C.2.2.3. INVESTIGAȚII PARACLINICE

C.2.2.3.1. Scheme de investigații paraclinice

Biopsia hepatică este considerat standartul 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 7. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel de asistență medicală primară

<i>Intervenții și proceduri de diagnostic la nivel de asistență medicală primară</i>	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> Hemoleucogramă, trombocite, VSH Teste hepatice de rutină: ALT, AST, Fosfataza alcalină (FA), GGT, bilirubina, 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/ IgG Amilaza, lipaza Markerii virali serologici: AgHBs, anti HBcor, anti HBs, anti-VHC; USG organelor abdominale Consultația medicului specialist gastroenterolog 	<ul style="list-style-type: none"> IgA, IgM, IgG Lactatdehidrogenaza (LDH) Lipidograma Glucosa Ureea, Creatinina Ionograma Colinesteraza Analiza generală a urinei Electrocardiograma (ECG) Radiografia cutiei toracice Indice de greutate și masă corporală

Notă:

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

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

Tabelul 8. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel consultativ specializat

<i>Intervențiile și de procedurile de diagnostic la nivel consultativ specializat</i>	
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	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> 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, 	<ul style="list-style-type: none"> 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)

<ul style="list-style-type: none"> 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***. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 rezonanța 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 alergii la medicamente în anamneză, în cazuri speciale (eozinofilie)

Tabelul 9. 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 nivelul de asistență medicală specializată se repetă la necesitate, markerii virali efectuați anterior nu se mai repetă*	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucogramă, trombocite, reticulocite, VSH • Teste hepatice de rutină: ALT, AST, Fosfataza alcalină (FA), GGT, bilirubina totală, albumina • LDH, GGT, bilirubina conjugată și liberă, colinesteraza • Proteina totală și fracțiile ei, inclusiv gamaglobulinele • Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de precizie 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 rezonanța 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

<ul style="list-style-type: none"> • Biopsia ficatului: ✓ Transcutanată, sub controlul ecografic ✓ 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 si tehnicilor

Tabelul 10. Semnificație diagnostică a autoanticorpilor în hepatita autoimună

Markeri	Subtipul bolii	Semnificație diagnostică	Caracteristici suplimentare
Anticorpi antinucleari (ANA)	Tipul 1	ANA reprezintă markerul serologic caracteristic al HAI, fiind prezent singur (13%) sau în asociere cu ASMA (54%) la 67% dintre pacienții cu hepatită autoimună [18]. În hepatita autoimună, ANA reacționează cu diverse antigene nucleare (ribonucleoproteine, antigene centromerice), antigenul nuclear-țintă rămânând încă necunoscut. 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 hepatită autoimună, 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	Anticorpii 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, anticorpii LKM 1 pot fi atestați și în cadrul infecției cu VHC. Anticorpii 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	Anticorpii 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 sistarea	Tip 1 HAI HAI severă Prezice recăderea după tratament Asociat cu un rezultat slab la tratament

		tratamentului imunosupresiv.	
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) este un marker investigațional care este prezent la 42% dintre pacienții cu HAI și 66% dintre pacienți cu anti-actină. Reactivitate dublă la anti-actină și anti- α -actina a fost 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) sunt frecvent prezenți la pacienții cu HAI de tip 1 (50%-92%), dar le 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-AND simplii catenar și dublu catenar ssADN, dsAD	Tipul 1 și 2		Anticorpul anti-dsDNA este asociat în mod obișnuit cu lupusul eritematos sistemic
		<ul style="list-style-type: none"> • La adulți, titrurile de autoanticorpi corelează numai 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-LCI 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. • Imunotestele (ELISA/Western blotting) sunt recomandate pentru detectarea 	

Rezultatele testelor biochimice ce reflectă funcțiile hepatice se încadrează în următoarele sindroame: **de citoliză, de coleastă, imunoinflamator, hepatopriv (vezi protocolul clinic național Hepatita cronică virală B).**

Metode imagistice (ecografia abdominală, ecografia Doppler, FGDS, examenul radiologic baritat, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară, angiografia, colangiografie, laparoscopia) – **vezi protocolul clinic național Hepatita cronică virală B.**

Caseta 6. Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice în HAI

Biomarkerii serici în evaluarea neinvazivă a fibrozei hepatice

- ***Scorul APRI** = Valoarea AST a pacientului (U/L) / Valoarea limitei superioare a normei pentru AST = 40 (U/L) x 100 / Conținutul de trombocite la pacient (x10⁹/L).
- ****Scorul FIB-4** = Vârsta pacientului (în ani) x Valoarea AST (în U/L) / Conținutul de trombocite la pacient (x10⁹/L) x √Valoarea ALT a pacientului (U/L). Este validat doar pentru fibroza și nu este validat pentru ciroză.
- **FibroTest** = estimează fibroza hepatică, folosind un algoritm care include vârsta și sexul pacientului împreună cu cinci markeri biochimici asociați cu fibroza hepatică: alfa-2-macroglobulină, haptoglobină, GGTP, apolipoproteină A1 și bilirubină totală.

Rolul markerilor serici în HAI și valoarea lor în evaluarea progresiei sau inversării fibrozei hepatice, în prognosticul imediat și pe termen lung, riscul de carcinom hepatocelular (CHC) și rezultatul tratamentului, rămân necunoscute [4].

- **FibroScan (Elastografia tranzitorie)** corelează cu stadiul histologic al fibrozei în HAI, dar acuratețea acesteia în cuantificarea fibrozei este afectată atunci când este efectuată în primele 3 luni de tratament. Deoarece rigiditatea ficatului estimată de VCTE este afectată atât prin inflamație, cât și prin fibroză, rezultatele VCTE la prezentare se corelează cu gradul histologic al inflamației, mai degrabă decât cu stadiul fibrozei.

După cel puțin 6 luni de terapie imunosupresoare de succes pentru a reduce inflamația hepatică, elastografia poate diagnostica cu precizie ciroza și poate distinge stadiile avansate de fibroză (F3, F4) de stadiile mai puțin severe (F0-F2).

Valorile limită care au prezis cel mai bine stadiile de fibroză (definite ca cea mai mare sumă de sensibilitate plus specificitate) au fost:

- 5,8 kPa pentru F ≥ 2 (fibroză moderată),
- 10,5 kPa pentru F ≥ 3 (fibroză severă)
- 16 kPa pentru F ≥ 4 (ciroză)***

Ameliorarea în rigiditatea ficatului corelează cu remisiunea biochimică, regresia fibrozei și prognostic favorabil când este evaluat după 6 luni de tratament.

Recomandare: *Elastografia poate identifica fibroza sau ciroza avansată la pacienții cu HAI cu o acuratețe rezonabilă, dar ar trebui efectuată după cel puțin 6 luni tratamentului eficace al HAI pentru a evita efectele confuze ale inflamației hepatice.*

Notă:

* **Scorul APRI** are utilitate pentru a prezice fibroza severă / ciroza sau riscul scăzut de fibroză semnificativă. Scor APRI ≥ 1,0 - sensibilitate de 61 - 76% și specificitate de 64 - 72% pentru detectarea fibrozei grave / cirozei (F3 - F4 Metavir). **APRI ≥ 2,0** - sensibilitate de 46% și **specificitate de 91% pentru detectarea cirozei.**

** **Scorul FIB-4 <1,45** a avut o valoare predictivă negativă de 90% pentru fibroza avansată. Scorul FIB-4 > 3.25 ar avea o specificitate de 97% și o valoare predictivă pozitivă de 65% pentru fibroza avansată.

*** **Persoanele cu rigiditate hepatică la FibroScan de F4 sau un scor APRI ≥ 1.0 pot avea ciroză hepatică și ar trebui să fie referite la un specialist.**

Caseta 7. Metoda histologică

- Diagnosticul de HAI nu poate fi stabilit fără biopsie hepatică și rezultate histologice compatibile.
- **Tabloul histologic distinctiv al hepatitei autoimune:** hepatita periportală sau hepatita de interfață, caracterizată prin distrugerea limitantei spațiului port și prin extensiunea infiltratului inflamator plasmocitar la periferia lobului hepatic (piecemeal necrosis), abundența plasmocitelor, necroza panacinară, rozetele de hepatocite sau hepatocitele gigante multinucleate.
- Examenul histologic la prezentare este esențial pentru a exclude diagnosticele alternative sau concurente, a grada severitatea activității inflamatorii și a indica stadiul fibrozei.
- Biopsia ficatului, cu examenul histologic al biopstatului, este metoda esențială pentru diagnosticul HAI. Se efectuează cu un ac special; poate fi „oarbă” sau dirijată ecoscopic, laparoscopic sau preluată în timpul investigației transjugulare sau transfemorale.
- Biopsia ficatului se efectuează numai în instituțiile medicale specializate și numai în lipsa contraindicațiilor: tulburări de coagulare, insuficiență severă pulmonară, cardiacă, patologia pleuropulmonară pe dreapta (pleurezii, empiem, abces, pleuropneumonie), colangită septică, icter mecanic, peritonită, ascită avansată, leucemii, trombocitopenie severă etc.

C.2.2.4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL HAI

Caseta 8. Diagnostic diferențial.

HAI necesită diferențierea la pacienții cu boli acute sau cronice ale ficatului la care se atestă creșterea gamaglobulinelor (IgG) și prezența manifestărilor clinice a altor boli autoimune:

Alte boli autoimune a ficatului:

Colangită biliară primară
Colangită asociată IgG4.
Hepatite cronice virale:
Hepatita cronică B+/- HDV
Hepatita cronică C

Alte condiții:

Colangiopatie în infecții HIV
Hepatita alcoolică
Afectarea medicamentoasă a ficatului.
Hepatita granulomatoasă
Steatohepatita metabolic asociată
Hemocromatoza
Deficiența α 1-antitripsinei
Boala Wilson
Lupus eritematos sistemic
Boala celiacă

Caseta 9. Recomandări practice

- Diagnosticul HAI este fundamentat pe:
 - ✓ Valori crescute ale aminotransferazelor serice.
 - ✓ Valori crescute ale gamaglobulinelor sau IgG.
 - ✓ Detectia ANA sau/și ASMA la adulți, LKM 1 la copii.
 - ✓ Hepatita de interfață/infiltrat limfoplasmocitar la examenul histopatologic.
- Criteriile de diagnostic sunt definite în *tabelul 3,4*, și se aplică tuturor pacienților cu suspiciune de HAI.
- Dacă diagnosticul de HAI nu este cert, se aplică metoda se scorificare conform *tabelului 5*.

C.2.2.5. CRITERIILE DE SPITALIZARE

Caseta 10. Criteriile de spitalizare

- HAI primar depistată (pentru precizarea diagnosticului și pentru elaborarea tacticii de tratament adecvat).
- Hepatită autoimună cu debut acut sau fulminant.
- Hepatită 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 (evaluarea indicațiilor și contraindicațiilor pentru terapia etiologică).
- 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 (laparoscopia, biopsia ficatului, colangiografia endoscopică retrogradă etc.).

Pacienții cu complicații severe ale terapiei imunosupresive (pentru corecția tratamentului).

C.2.2.6. EVALUAREA PRE-TERAPEUTICĂ

Caseta 11. Evaluarea pre-terapeutică

Activitatea metiltransferazei (TPMT)

Vaccinarea HAV, HBV

Detectarea și prevenția reactivării infecției HBV

Evaluarea densității osoase (osteodensiometria și nivelul vitaminei D)

Evaluarea sindromului metabolic

Tabelul 11. Evaluarea pretratament

Obiectivele evaluării pretratament a pacienților cu HAI sunt pentru a limita complicațiile legate de tratament și a asigura un răspuns terapeutic optim.

Evaluarea pre-terapeutică	Recomandări
<i>Activitatea thiopurine metiltransferazei (TPMT)</i>	De luat în considerare screeningul pacienților cu HAI pentru absența sau insuficiența activității TPMT înainte de inițierea tratamentului cu AZA pentru a preveni toxicitatea medulară
<i>Statul de vaccinare ar trebui revizuit și actualizat, în mod ideal înainte de instituirea terapiei imunosupresive</i>	Vaccinurile trebuie administrate tuturor pacienților cu HAI în funcție de vârstă. Pacienții cu HAI neprotejați împotriva infecției cu HVA și VHB trebuie supuși vaccinării împotriva hepatitei A și B și se recomandă vaccinare anuală împotriva gripei
<i>Detectia și prevenirea reactivării infecției cu VHB, deoarece agenții imunosupresivi cresc riscul de reactivare a infecției cu VHB</i>	Se recomandă screeningul de rutină pretratament al pacienților cu HAI pentru detectia HBsAg și anti-HBc Pacienți cu HAI care în perioada de diagnosticare au fost evaluați cu AgHBs negativ/anti-HBc pozitiv, pe durata terapiei imunosupresive cu prednison și/sau AZA, trebuie supuși periodic screeningului serologic (HBsAg, ADN VHB) pentru a detecta reactivarea VHB și necesitatea terapiei antivirale la necesitate. Pacienți cu dovezi serologice de infecție anterioară cu VHB (AgHBs pozitiv) și care sunt tratați cu glucocorticoizi în doze mari sau alți modulatori imuni, prezintă un risc moderat pentru reactivarea VHB și ar trebui luat în considerare tratamentul antiviral preventiv. Tratament antiviral profilactic, de preferință cu entecavir sau tenofovir, în timpul tratamentului imunosupresor și pentru cel puțin 6 luni după tratament (sau cel puțin 12 luni după tratament cu agenți anti-CD20), este recomandat persoanelor cu risc crescut până la moderat de reactivare a VHB.
<i>Evaluarea densității osoase</i>	Densitometria minerală osoasă trebuie efectuată inițial la toți pacienții adulți cu HAI care au factori de risc pentru osteoporoză și ar trebui repetată la fiecare 2-3 ani de tratament continuu cu glucocorticoizi. De determinat nivelurile serice de 25-hidroxitamina D la diagnostic și ulterior anual. Suplimentarea cu calciu elementar (1.000- 1.200 mg pe zi) și vitamina D (cel puțin 400-800 UI zilnic) se recomandă în timpul tratamentului cu

	glucocorticoizi și trebuie suplinită conform indicațiilor clinice la pacienții cu insuficiență de vitamina D.
	Terapia cu bifosfonați este indicată pacienților cu HAI și osteoporoză documentată.
HAI și sindromul metabolic	Caracteristicile histologice ale ficatului gras metabolic asociat (FGMA) sunt prezente în 17% -30% dintre pacienții adulți cu HAI și prezența FGMA poate influența răspunsul la terapie.
	Evaluarea tuturor caracteristicilor sindromului metabolic (HT arterială, hipertrigliceridemie, nivel scăzut de HDL colesterol, hiperglicemie a jeun și obezitate centrală) trebuie efectuat înainte și în timpul terapiei, iar prezența lui poate necesita un tratament individualizat
	Prezența sindromului metabolic la prezentare sau în timpul tratamentului poate necesita modificarea regimului de glucocorticoizi și/sau terapii suplimentare, ajustări ale stilului de viață (exerciții, scădere în greutate)

C.2.3. TRATAMENTUL HEPATITEI AUTOIMUNE

C.2.3.1. Modificarea comportamentului

Caseta 13. 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 (anexa 1), cu suplimentare de vitamine și minerale, evitarea meselor abundente, alimentare fracționată de 4-5 ori/zi

C.2.3.2. Terapia medicamentoasă.

Caseta 14. Oportunități de indicare a tratamentului imunosupresiv[10]

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

C.2.3.3. SCHEMELE DE TRATAMENT ÎN HAI [2], [4], [5], [20], [21]

Figura 3. Algoritm therapeutic în hepatita autoimună

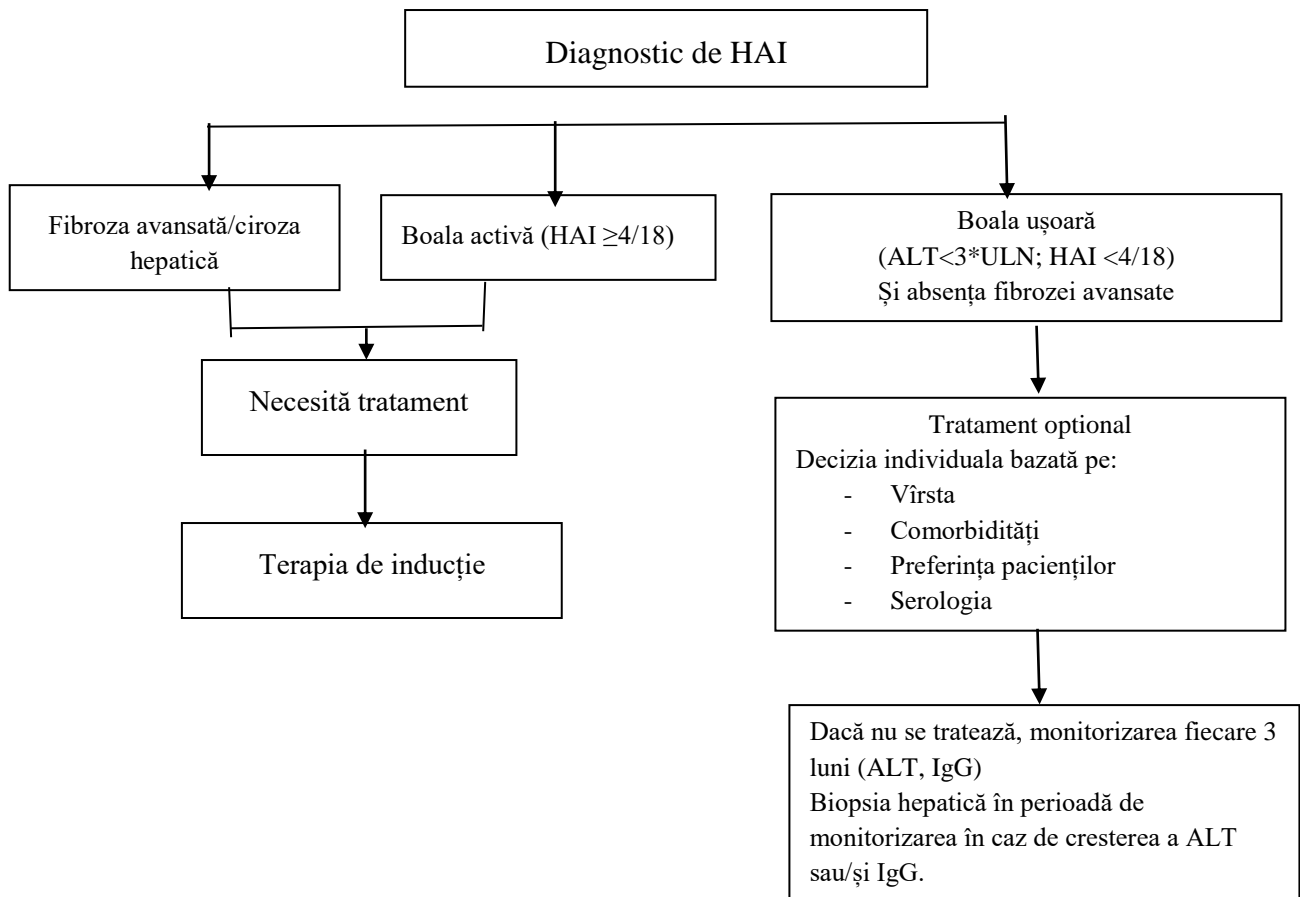
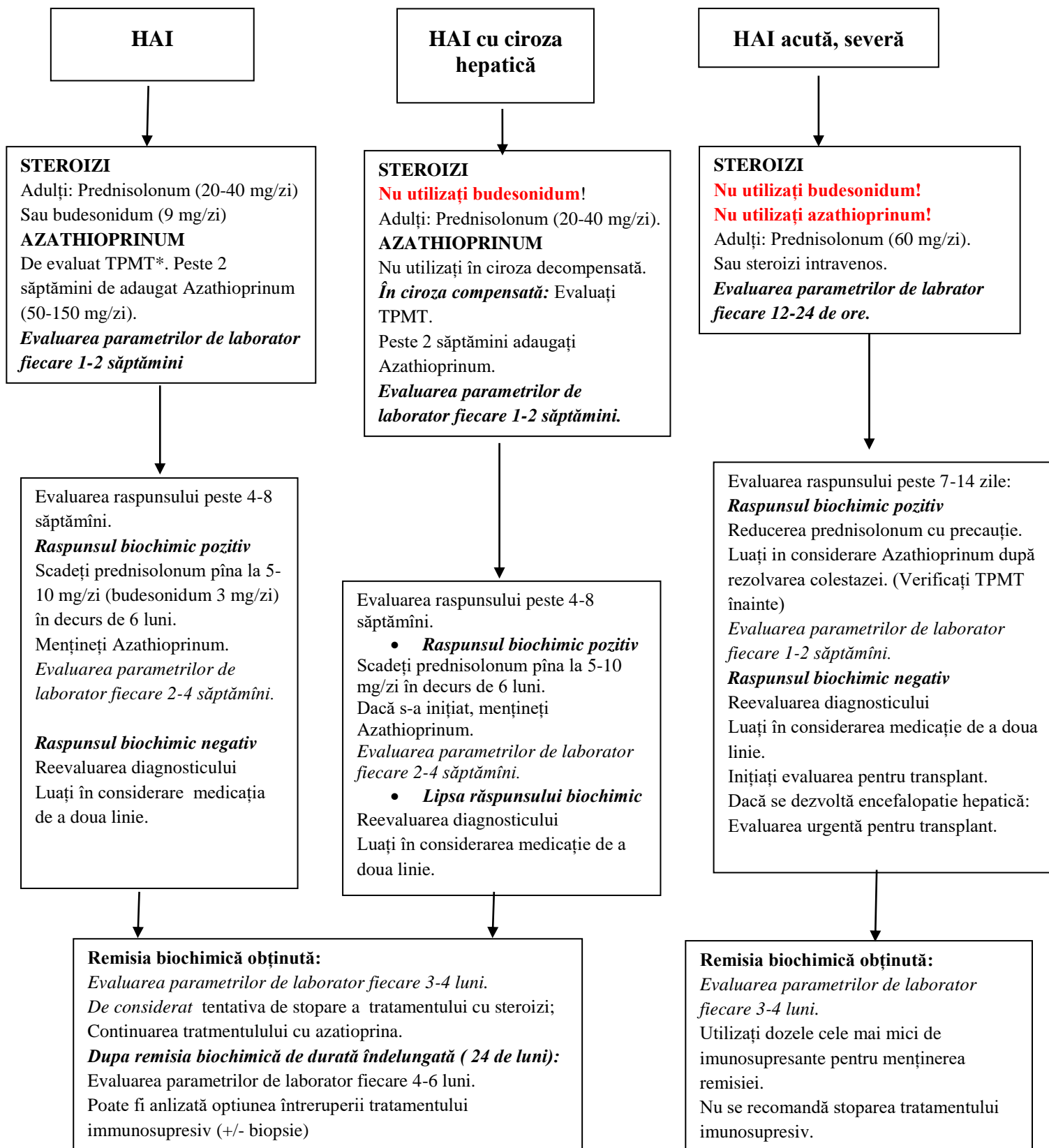


Figura 4. Tratament de prima linie a HAI



*Testarea activității metiltransferazei (TPMT) pînă la inițierea tratamentului oferă posibilitatea de a identifica pacienții cu activitate zero sau insuficientă a enzimei, și, care pot dezvolta mielosupresie severă pe fon de tratament cu azathioprinum sau mercaptopurinum [22,23].

Tratamentul de primă linie

Caseta. 16. Tratamentul de prima linie

- **Inducerea remisunii**

- ✓ **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 (Tabelul).

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 (Figura).

- **Menținerea remisunii**

- ✓ Azathioprinum în monoterapie este medicamentul de elecție pentru menținerea remisunii doză ajustată, de regulă, 1-2 mg/kg/zi, pentru menținerea remisunii (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 recomanda 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 therapeutic.*

Tabelul 12. Tratamentul recomandat în HAI

Săptămâna	Prednisolonum mg/zi	Azatioprina mg/zi	Monitorizarea pe durata tratamentului
1	60 (sau 1 mg/kg/masa corporală)	Nu	Evaluare clinică și biologică săptămânală (hemograma, teste hepatice)
2	50	Nu	
3	40	50	Evaluare clinică și biologică săptămânală (hemograma, teste hepatice, amilaza, lipaza)
4	30	50	
5	25	100*	Evaluare clinică și biologică la fiecare 2 săptămâni (hemograma, teste hepatice, amilaza, lipaza)
6	20	100*	
7 - 8	15	100*	
8 - 9	12,5	100*	
Din săptămâna 10	10	100*	Evaluare clinică și biologică la fiecare 1-3 luni (hemograma, teste hepatice, amilaza,

<p>Reducerea prednisolonului la 7,5 mg/zi dacă aminotransferazele ating niveluri normale și după trei luni la 5 mg/zi, diminuând la intervale de trei-patru luni, în funcție de factorii de risc și răspunsul pacientului.</p> <p>*Doza de azatioprină de 1–2 mg/kg în funcție de greutatea corporală.</p>	<p>lipaza, IgG)</p> <p>Monitorizare pe tot parcursul vieții</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma, teste hepatice, amilaza, lipaza, IgG • La fiecare 3 luni în primul an, ulterior la fiecare 6 luni
--	--

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 (Tabelul 14) .

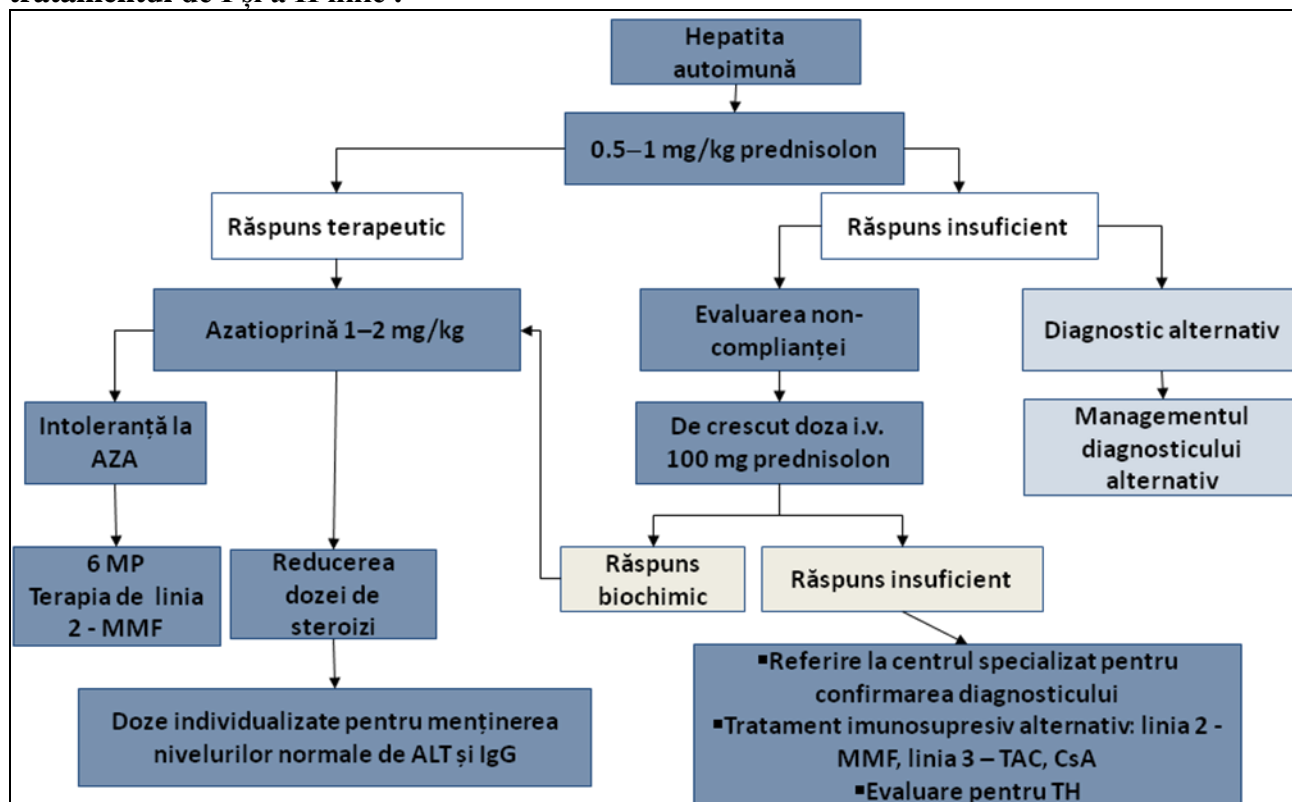
Tabelul 13. Terapia de linia a doua în HAI

Terapia	Indicații	Doze	Efect	Reacții adverse
Mycophenolate mofetil *	Intoleranță la azatioprină Răspuns nul sau incomplet la tratamentul combinat cu prednisolon/AZA	1 g x 2 ori/zi	MMF este un inhibitor de inozin monofosfat cu efect antiproliferativ a celulelor T și B	Diaree, Leucopenie, Efect teratogen, Risc de malignitate
Tacrolimus (TAC)	Răspuns nul sau incomplet la tratamentul combinat cu prednisolon/AZA	1 – 4 mg/zi	Inhibă calcineurina, care este implicată în producția de interleukină-2, moleculă ce promovează dezvoltarea și proliferarea celulelor T, ca parte a răspunsului imunitar - efect imunosupresiv marcat	renale, neurologice, diabet zaharat, HTA, dislipidemie, risc de malignitate
Cyclosporinum (CsA)	Intoleranță la azatioprină	2-6 mg/kg/zi La pacienții cu diabet zaharat concomitent, deoarece DZ se poate dezvolta ca efect secundar al TAC.		
Mercaptopurinum (6-MP)	Intoleranță la azatioprină	1,5 mg/kg/zi	6-MP este un produs al metabolizării non-enzimatice a AZA	Hematologice: citopenia ușoară, leucopenie severă, insuficiența maduvei osoase (rar). Gastrointestinale:

				grețuri, vome, pancreatita. Afectarea hepatică colestatică (rar)
--	--	--	--	---

*avantajul utilizării și profilul efectelor secundare, sugerează MMF ca agent inițial de linia a doua la pacienții cu HAI și răspuns nul la terapia standard

Figura 6. Algoritm de conduită terapeutică în caz de intoleranță/răspuns insuficient la tratamentul de I și a II linie .



Tabelul 14. Terapia de a treia linie [5]

Terapia	Doza la adult	Particularități
Tacrolimus	0,1 mg/kg de 2 ori/zi sau formula cu eliberarea prelungată în doze mai mici. Nivelul seric < 8 ng/ml.	Răspuns nul sau incomplet la tratamentul combinat cu prednisolon/AZA sau MMF
Cyclosporinum	2 mg/kg de 2 ori/zi. Nivelul seric <120 ng/ml	Intoleranță la azatioprină
Infliximabum*	5 mg/kg/zi; La săptămîna 0, 2, 6 și ulterior fiecare 4-8 săptămîni.	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.
Rituximabum*	1,000 mg la săptămîna 0 și 2, să fie repetat la fiecare creșterea a transaminazelor (după 6-12 luni)	Anticorpi monoclonali îndreptați împotriva receptorul 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. <i>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.</i>
--	--	--

Caseta 16. Transplant hepatic [25]		
<ul style="list-style-type: none"> - 4-6 % din transplanturile hepatice din SUA constituie pacienții cu HAI; - 3% din transplanturile hepatice din Europa și 1% constituie pacienții cu HAI din Japonia; - 17-41 % a fost raportată rata recurenței posttransplant în HAI 		
Indicații:		
<ul style="list-style-type: none"> ✓ lipsa de răspuns; ✓ ciroza hepatică; ✓ insuficiența hepatică 		

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 transaminazele serice și de IgG. Prin urmare, tratamentul de durată reduce frecvența recăderilor și necesită a fi luat în considerație.

Tabelul 15. Tipuri de răspuns la tratament [10, 26]

Tip de răspuns la tratament	Criterii	Recomandări
Remisiune completă	<ul style="list-style-type: none"> • clinic: dispariția simptomelor • biologic: normalizarea aminotransferazelor și a IgG* • histologic: tablou histologic normal sau minimă inflamație hepatică, fără hepatită de interfață 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistarea tratamentului și obținerea unei remisiuni pe termen lung fără tratament în HAI este posibilă la o minoritate de pacienți și ar trebui luată în considerare după cel puțin 3 ani de tratament și minimum 2 ani de la răspunsul biochimic (aminotransferaze și IgG normale). • Biopsia hepatică înainte de stoparea terapiei imunosupresoare este valoroasă pentru a exclude inflamația nebănuită și a reduce frecvența recidivelor, dar nu este obligatoriu la adulți. • Pacienții trebuie strict monitorizați pentru riscul de recidivă cu evaluare clinic și biologic lunară pe durata primului an după întreruperea tratamentului și anual ulterior pentru a acoperi riscul pe tot parcursul vieții. • Recidiva necesită reintroducerea tratamentului de inducere până la obținerea remisiunii biochimice și tranziția ulterioară la un regim de menținere pe termen lung.
Răspuns biochimic	Normalizarea transaminazelor și IgG	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul poate fi oprit la pacienții cu transaminaze sub nivelul mediu al intervalului de referință și IgG < 12g/l, menținute persistente pe o perioadă de minimum 2 ani. • Pacienții la care s-a decis oprirea tratamentului

		trebuie monitorizați clinic și biochimic pentru riscul de recădere (vezi mai sus).
Eșec al tratamentului (răspuns nul)	<ul style="list-style-type: none"> •agravarea parametrilor clinici, paraclinici și histologici în condițiile unei bune complianțe la tratament •apariția icterului, a encefalopatiei hepatice, a ascitei 	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisolonum – 60 mg/zi sau Prednisolonum – 30 mg + Azathioprinum – 150 mg/zi pentru cel puțin 1 lună, cu reducerea lunară a dozei (cu 10 mg pentru Prednisolon și cu 50 mg pentru Azathioprină) în funcție de răspuns pînă la dozele de întreținere
Răspuns incomplet	<ul style="list-style-type: none"> •ameliorarea ne semnificativă a parametrilor clinici, biochimici și histologici, dar insuficient pentru a satisface criteriile de remisie sau •imposibilitatea de a atinge remisiunea după 3 ani de tratament, dar fără agravarea bolii 	<ul style="list-style-type: none"> • reducerea dozelor pînă la dozele minime care împiedică agravarea bolii • durata tratamentului: indefinită
Intoleranță la tratament (Toxicitate medicamentoasă)	<ul style="list-style-type: none"> • Incapacitatea de a continua terapia de menținere din cauza unor efecte adverse legate de medicamente Efecte „cosmetice” intolerabile •osteopenie simptomatică •hipertensiune arterială necontrolată •diabet zaharat necontrolat •citopenie progresivă •labilitate emoțională importantă 	<ul style="list-style-type: none"> • reducerea sau discontinuarea medicamentului în funcție de intensitatea reacțiilor adverse • menținerea medicamentului tolerat în doze ajustate. <ul style="list-style-type: none"> ✓ în cazul intoleranței la azathioprină, se recomandă tratamentul alternativ de prima linie: <p><i>prednisolonum (5-10 mg/zi) în asociere cu mycophenolate mofetil 2 g/zi</i></p>
Recădere	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbarea activității bolii după inducerea remisiunii sau după sistarea terapiei (sau neaderarea la tratamentul imunosupresiv) • Reapariția simptomelor și creșterea amino-transferazelor > 5 x valoarea normală 	<ul style="list-style-type: none"> • Recăderea necesită re-introducerea tratamentului de inducere pînă la obținerea remisiunii biochimice și tranziția ulterioară la un regim de menținere pe termen lung.

***Pacienții cu ciroză în remisie biochimică pot prezenta o creștere persistentă a IgG.**

Caseta 17. Recomandări pentru tratament [4]

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

Caseta 18. Măsuri 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/săptăminal).
- 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 (densiometria 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).

Tabelul 16. Efecte secundare asociate tratamentului îndelungat de I linie al HAI [4].

Medicament	Reacții adverse	Management
Prednisolonum	<ul style="list-style-type: none"> • Cosmetice: fața în luna plină, hirsutism, alopecie, strie. • Sistemice: adaugarea în greutate, intoleranța la glucoza/diabet, hipertensiune arterială, steatoza hepatică, osteoporoză, compresia vertebrală, cataracta, glaucoma, infecții oportuniste. • Calitatea vieții: instabilitatea emoțională, psihoza, depresie, anxietate 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducerea activă la cea mai mică doză de steroizi necesară pentru menținerea remisiunii și încercați sistarea prednisolonului după obținerea remisiunii. • Examen oftalmologic pentru monitorizarea cataractei și/sau glaucomului • Intervenții în stilul de viață pentru sindromul metabolic. • Evaluarea densității osoase. • Administrarea de vitamina D și calciu; în cazul osteoporozei diagnosticate – bifosfonați. • Screeningul infecțiilor oportuniste • Screeningul activ și managementul calității vieții și a simptomelor bolilor mentale.
Budesonidum	<ul style="list-style-type: none"> • Intensitatea redusă a efectelor secundare ale prednisonului este posibilă în ciuda metabolismului primar în ficat • Imposibilitatea de a ajunge la ficat în cazul hipertensiunii portale și șunturilor portocavale • Tromboza venei portă la pacienții cu ciroză 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducerea la doza efectivă cea mai mică și sistarea după obținerea remisiunii. • Budesonida nu se recomandă pacienților cu ciroză hepatică sau hepatită autoimună acută cu evoluție severă
Azathioprinum	<ul style="list-style-type: none"> • Hematologice: citopenia ușoară, leucopenie severă, insuficiența maduvei osoase (rar). • Gastrointestinale: grețuri, vome, pancreatita. • Neoplazii: Cancerul pielii (non-melanomic) • Afectarea hepatică colestatică rar 	<ul style="list-style-type: none"> • De verificat activitatea TPMT înainte de inițierea azathioprinum. • Monitorizarea hemoleucogramei, testelor hepatice, amilazei, lipazei la fiecare 3-6 luni. • Reducerea dozei în cazul citopeniei ușoare. • De discontinuat în citopenia severă. • De discontinuat în intoleranța gastrointestinală. • Se recomandă evitarea razelor solare directe și efectuarea screeningului anual pentru cancerul de piele. • Nu se recomandă în ciroza decompensată și HAI acută cu evoluție severă.

Populații speciale de pacienți cu hepatită autoimună

Caseta 19. HAI și sarcina [4].	
Manifestare	HAI poate să se manifeste în câteva luni după sarcină/naștere și mai rar în perioada sarcinii. HAI controlată nu este nici o contraindicație pentru sarcină, nici pentru alăptare
Complicații fetale	Rata nașterii fețelor vii este de 73% la mamele cu HAI. Avortul spontan și rata nașterii fețelor morți (27%) este mai mare decât cea pentru populația generală (7%-15%), dar similară cu cea a femeilor cu boală cronică (24-29%). Anticorpii antifosfolipidici sunt puternic asociați cu HAI și pot fi o cauză separată, dar relatată, a nașterii premature. Nașterile premature apar în ~20% din sarcini, dar nu există defecte congenitale specifice asociate cu HAI.
Complicații materne	Rata generală a complicațiilor materne în timpul sarcinii sau în decurs de 12 luni de la naștere este de 38%. Prematuritatea se datorează în primul rând exaerbării HAI. Exacerbarea apare în principal la pacienții care nu sunt în terapie sau care nu au fost în remisie pe durata anului anterior concepției. Pacienții cu HAI care sunt însărcinate sau care plănuiesc să rămână însărcinate în următorul an trebuie să continue tratamentul pentru a reduce riscul de apariție a exaerbării și decompensării hepatice. Exacerbările sunt de 3 ori mai frecvente după naștere, iar rata scăzută de activare a HAI în timpul sarcinii poate fi legată parțial de efectele factorului de implantare a fătului. La pacientele gravide cu ciroză, creșterea progresivă a volumului sanguin poate duce la un risc crescut de sângerare variceală. Identificarea preventivă și eradicarea varicelor prin ligaturarea variceală endoscopică este necesară deoarece beta-blocantele și terlipresina au potențiale efecte adverse în sarcină (Tabelul 17)
Management	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-SLA/LP anticorpi și anti-Ro52 anticorpi poate fi asociat cu risc crescut de avort spontan/patologii cardiace congenitale • Terapia imunosupresivă cu Azatioprină +/- predniso(lo)n nu este o contraindicație pentru sarcina și pacienții necesită consiliere înainte de a concepe o sarcină cu evaluarea riscurilor, iar tratamentul de întreținere cu azatioprină plus/minus Prednisolonum ne trebuie continuat pe durata sarcinii • MMF este contraindicat în sarcină. • Riscul pentru mama și copil este mai mare în caz de stopare a tratamentului și reactivare a bolii, comparativ cu continuarea tratamentului. • Activitatea bolii de obicei e mai ușoară pe parcursul sarcinii (ca și în alte boli autoimune) și asta poate duce la reducerea imunosupresiei. • Reactivarea bolii este mai frecventă în ultimul trimestru de sarcină și/sau următoarele 3 luni după naștere, de aceea este recomandată monitorizarea și creșterea tranzitorie a medicației imunosupresoare în această perioadă. • Pacienții cu ciroză stabilită prezintă cel mai mare risc de rezultate adverse atât în timpul sarcinii, cât și în primul an după naștere și, prin urmare, acest grup necesită o supraveghere deosebită în această perioadă și managementul special conform protocolului cirozei hepatice.

Tabelul 17. Siguranța medicamentelor utilizate la pacientele gravide cu HAI

Mediamentul	Siguranța în sarcină
Terlipresinum	Ischemie uterină
Octreotide	Nu au fost observate efecte nocive
Beta-blocante	Bradycardie fetală, întârziere a creșterii fetale
Lactuloză	Nu au fost observate efecte nocive
Rifaximinum	Nu au fost observate efecte nocive, dar datele sunt limitate
Corticosteroizi	Asociere inconsistentă cu anomalii ale palatului dur
Azathioprinum	Naștere prematură
MMF	Malformații congenitale, avort spontan
Tacrolimus	Naștere prematură, disfuncție renală tranzitorie neonatală

Sindroamele de suprapunere sau variante colestatice

Sindromul de suprapunere HAI-CBP

Sindroamele de suprapunere (overlap) între HAI și CBP sau CSP sunt entități patologice nevalidate. Valoarea lor clinică majoră este identificarea persoanelor care ar putea să nu răspundă la tratamentul convențional pentru HAI.

Pentru a identifica pacienții cu caracteristici suprapuse ale HAI și CBP au fost propuse „Criteriile Paris”. Trebuie îndeplinite două dintre următoarele trei criterii pentru CBP:

- nivelul seric al fosfatazei alcaline ≥ 2 ori limita superioară normei (LSN) sau GGT ≥ 5 LSN,
- prezența anticorpilor antimitocondriali (AMA)
- leziuni floride ale căilor biliare la examenul histologic.

Criterii pentru HAI în cadrul CBP (în plus față de prezența hepatitei de interfață) sunt:

- nivelul seric de ALT ≥ 5 ori LSN
- nivelul seric de IgG ≥ 2 ori LSN sau prezența anticorpilor ASMA.

AMA sunt prezenți la 8%-12% dintre pacienții cu HAI în absența caracteristicilor histologice de leziuni ale căilor biliare sau ductopenie. Acești pacienți răspund bine la terapia cu glucocorticoizi și nu evoluează în CBP deaceia este necesară biopria hepatică pentru a exclude sindromul de suprapunere HAI-CBP.

Tratamentul sindromului de overlap HAI/CBP: asocierea tratamentului imunosupresor (predniso(lo)n/budesonidă sau azatioprină) la terapia cu acid ursodeoxicolic (UDCA) 13-15 mg/kg/zi și monitorizare specifică a celor două afecțiuni.

Sindromul de suprapunere HAI-CSP

Criteriile pentru diagnosticul sindromului de suprapunere HAI-CSP (cunoscut și ca colangită sclerozantă autoimună [CSA] la copii include:

- prezența caracteristicilor tipice ale HAI,
- absența AMA,
- dovezi de CSP a ducturilor biliare mari la colangiografie sau evidență de colangită sclerozantă a ducturilor biliare mici bazată pe fibroza periductală „în foi de ceapă” la examenul histologic.

Pacienții cu anomalii de laborator colestatice, absența AMA, caracteristici histologice compatibile cu CSP sau CBP și colangiografii normale pot avea CSP a ducturilor mici sau, respectiv, CBP AMA negativă.

Diagnosticul sindromului de suprapunere HAI-CSP ar trebui luat în considerare la toți pacienții cu HAI și colită ulceroasă, sindrom colestatic inexplicabil sau non-răspuns la terapia convențională cu glucocorticoizi.

Tratamentul sindromului de overlap HAI/CSP: asocierea tratamentului imunosupresor (predniso(lo)n/budesonidă sau azatioprină) la terapia cu acid ursodeoxicolic (UDCA) 13-15 mg/kg/zi și monitorizare specifică a celor două afecțiuni.

HAI la persoanele în vârstă

Vârșnicii sunt frecvent asimptomatici la diagnostic și răspund mai bine la tratamentul imunosupresor. Acest fenotip responsiv se asociază cu prezența alelei HLA DR4.

O monitorizare atentă a acestor persoane se impune datorită riscului reacțiilor adverse la prednis(ol)on sau/și azatioprina (osteoporoză, HTA, diabet zaharat, infecții oportuniste, neoplazii etc.).

Afectarea hepatică indusă de medicamente

Leziunile hepatice induse de medicamente pot imita HAI, și o reacție imprevizibilă idiosincronică sau de hipersensibilitate a fost implicată la 2%-17% dintre pacienții cu caracteristici clasice ale HAI. Minociclina, nitrofurantoin, și infliximab au fost cele mai frecvente medicamente incriminate; dar și alți mulți agenți au fost implicați .

Relația dintre hepatita medicamentoasă (HM) și HAI este complexă și nu pe deplin înțeleasă. În principiu, sunt posibile trei scenarii:

- HM cu component autoimun ce mimează HAI
- HAI ce mimează ca HM datorată administrării recente de medicamente și ameliorare spontană după sistarea medicamentului
- HAI declanșată de un factor trigger medicamentos (HAI indusă de medicament)

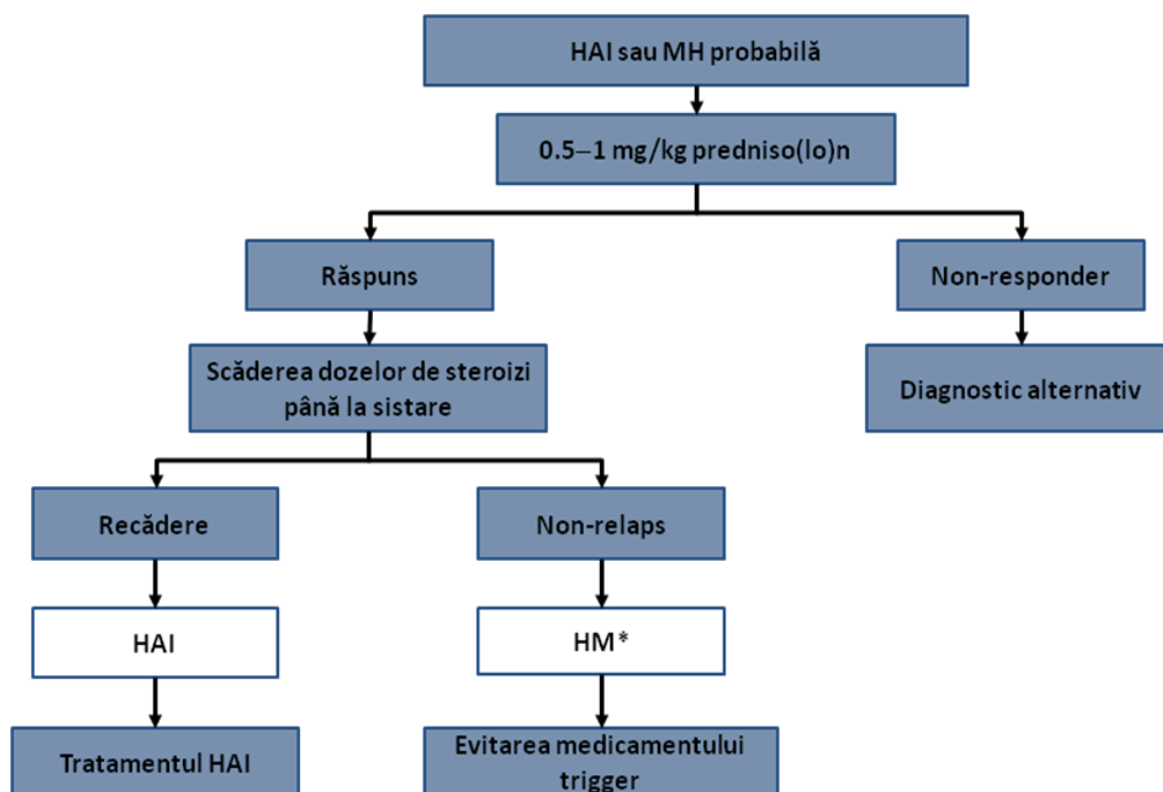
Leziunea hepatică indusă de medicamente trebuie întotdeauna luată în considerare în diagnosticul diferențial al HAI (tabelul 18).

Tabelul 18. Diagnostic diferențial a HAI și hepatitei medicamentoase.

<i>Hepatita autoimună și hepatita medicamentoasă</i>	
<i>Similarități</i>	<i>Elemente de diferențiere</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Ambele sunt mediate prin reacție imunospecifică către antigenii hepatocitari. • Există overlap clinic și histologic între ambele forme • Sindrom citolitic pronunțat, markerii autoimuni prezenți • Semne de hipersensibilitate: febră, rash, eozinofilie 	<ul style="list-style-type: none"> • Expunere recentă la medicamente • Lipsa cirozei la prezentare • Tratamentul steroid poate fi discontinuat fără relaps • Discontinuuarea tratamentului imunosupresiv este recomandat pentru cazurile incerte • Agentul medicamentos trebuie retras și se recomandă monitorizare pentru a asigura rezoluția de laborator. • Exacerbarea testelor de laborator după retragerea glucocorticoizilor sugerează HAI subiacentă și necesitatea terapiei imunosupresoare.

Terapia cu glucocorticoizi pentru leziunile medicamentoase asemănătoare HAI ar trebui instituită atunci când simptomele sau activitatea bolii sunt severe (de exemplu, legea lui Hy - nivelurile serice ale aminotransferazei >3 LSN și bilirubina serică totală > 2 LSN) sau dacă simptomele și testele de laborator nu se îmbunătățesc sau se agravează după întreruperea medicamentului implicat.

Figura 7. Algoritm de conduită pentru diferențierea HAI vs hepatita medicamentoasă [2]



* Se recomandă urmărirea pe termen lung pentru a nu rata o recidivă târzie HAI (fiecare 6 luni, timp de 3 ani)

C.2.3.4. SUPRAVEGHEREA PACIENȚILOR

Tabelul 19. Supravegherea pacienților cu HAI de către medicul de familie/medicul specialist gastroenterolog

<i>Situația clinică</i>	<i>Teste efectuate</i>	<i>Indicații</i>	<i>Frecvența</i>
Tratamentul imunosupresiv de inducere Săptămâna 1– 4	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • ALT, AST, bilirubina, fosfataza alcalina, 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	<ul style="list-style-type: none"> • ALT, AST, bilirubina, fosfataza alcalina, 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 de menținere	<ul style="list-style-type: none"> • ALT, AST, bilirubina, fosfataza alcalina, 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
<i>Dupa remisia biochimică de durată îndelungată (24 de luni)</i> Tratamentul imunosupresiv de menținere	<ul style="list-style-type: none"> • 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/sau la 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. Crioglobuline		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, apoi fiecare 6 luni în decurs de primul an, și apoi anual.

C.2.4. COMPLICAȚIILE (SUBIECTUL PROTOCOALELOR SEPARATE)

Caseta 20. Complicațiile HAI

- Ciroza hepatică cu complicațiile sale
- Cancerul hepatocelular

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. INSTITUȚII DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ PRIMARĂ</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistenta medicului de familie; • laborant. <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • laborator clinic și biochimic standard pentru determinarea: <ul style="list-style-type: none"> ✓ hemoleucogramă completă cu trombocite, VSH; ✓ teste hepatice de rutină: <ul style="list-style-type: none"> ○ enzime hepatice: ALT, AST, FA, GGT ○ teste ale funcției hepatice: bilirubina, albumina; protrombina, INR; ✓ creatinina; ✓ proteina totală și fracțiile proteice ✓ amilaza, lipaza ✓ analiza generală a urinei; • teste-expres pentru AgHBs și pentru anticorpi anti-VHC; <p>Acces pentru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ultrasonografie (USG); • endoscopie digestivă superioară (EDS); • electrocardiograma (ECG) • radiografia cutiei toracice; • analize serologice: anticorpi anti-VHC, AgHBs, anticorpi anti-AgHBc, anticorpi anti-AgHBs, anticorpi anti-VHD (la pacienții cu AgHBs pozitiv), anticorpi anti-VHA de clasa IgG, <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticosteroizi: Prednisolonum. • Imunosupresive: Azathioprinum. • Sindrom de suprapunere cu CBP/CSP: Acidum ursodeoxycholicum. • Pentru pacienții care primesc tratament prelungit cu steroizi: Ca și vitamina D
<p>D.2. INSTITUȚII/ SECȚIILE DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATOR</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic gastroenterolog/hepatolog sau medic internist • medic specialist în diagnostic funcțional; • medic radiolog, medic-laborant clinic, medic-laborant biochimic, medic-laborant imunolog; • asistente medicale <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparate, utilaj: • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • enoscop, cu NBI; • cabinet radiologic; • laborator clinic și laborator biochimic pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, VSH, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumina, colinesteraza, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, feritină, uree, creatinină, fibrinogen, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, fosfolipide; • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor autoimuni: ANA, AMA, ASMA, LKM 1 etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR. <p>Medicamente:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticosteroizi: Prednisolonum. • Imunosupresive: Azathioprinum. • Sindrom de suprapunere cu CBP/CSP: Acidum ursodeoxycholicum. • Pentru pacienții care primesc tratament prelungit cu steroizi: Ca și vitamin D
D.3. INSTITUȚII DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ: SECȚII DE TERAPIE ALE SPITALELOR RAIONALE, MUNICIPALE	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • internist; • medic-specialist în diagnostic funcțional; • medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie; • medic-imagist; • asistente medicale; • acces la consultații calificate: gastrolog/hepatolog, infecționist, psihoneurolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg.
	<p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • fibrogastroduodenoscop; • cabinet radiologic; • laborator clinic pentru determinare de: analiză generală a sîngelui, trombocite, reticulocite, sumar al urinei, glucoză, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, uree, creatinină, Fe seric, protrombină, TP, fibrinogen, lipidogramă: HDLC, trigliceride, Na, K, Cl, Ca; • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, LKM 1 etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR calitativ.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticosteroizi: Prednisolonum. • Imunosupresive: Azathioprinum. • Sindrom de suprapunere cu CBP/CSP: Acidum ursodeoxycholicum. • Pentru pacienții care primesc tratament prelungit cu steroizi: Ca și vitamina D • Medicamente pentru tratamentul patogenetic și simptomatic • Aminoacizi: Arginini aspartas, aminoplasmal Hepa (combinație) 10%, Hepasol, • Plasma nativă, albuminum de 10 % și de 20 %, • Soluții de electoliți (K, Na), soluție Ringher, Ringher lactat, etc. • Glucosum de 5%, și de 10%, • Diuretice (furosemidum, torasemidum, verospironum).
D.4. INSTITUȚII DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ: SECȚII DE GASTROLOGIE/HEPATOLOGIE ALE SPITALELOR MUNICIPALE ȘI REPUBLICANE; IMSP - SPITALUL CLINIC REPUBLICAN "TIMOFEI MOȘNEAGĂ",	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gastrolog/hepatolog; • medic specialist în diagnostic funcțional; • medic specialist în ultrasonografie și în endoscopie; • medic-imagist; • asistente medicale; • acces la consultații calificate: nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg
	<p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • fibrogastroduodenoscop; • cabinet radiologic; • laborator clinic și biochimic pentru determinare de: analiză generală a sîngelui, trombocite, reticulocite, sumar al urinei, glucoză, bilirubină totală și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumină, uree, creatinină, acid uric, protrombină, TP, fibrinogen, lipidogramă: HDLC, LDLC, trigliceride, β-lipoproteine; • ionograma –Na, K, Cl, Ca; • crioglobulinele;

	<ul style="list-style-type: none"> • Fe seric, transferina; • ceruloplasmina, Cu seric și urinar; • hormonii glandei tiroide – T3,T4; TSH; Anti-TPO, • Ig G, A, M, <p>• laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, LKM 1, ASGPR, SLA/LP, LC 1 etc.;</p> <p>• endoscopie cu ligaturarea sau cu sclerozarea varicelor esofagiene;</p> <p>• laparoscopie;</p> <p>• colangiografie endoscopică retrogradă;</p> <p>• angiografie;</p> <p>• puncție-biopsie hepatică;</p> <p>• tomografie spiralată;</p> <p>• laborator de urgență;</p> <p>• laborator imunologic,</p> <p>• laborator bacteriologic.</p>
	<p>Medicamente:</p> <p>• Glucocorticosteroizi: Prednisolonum.</p> <p>• Imunosupresive: Azathioprinum.</p> <p>• Sindrom de suprapunere cu CBP/CSP: Acidum ursodeoxycholicum.</p> <p>• Pentru pacienții care primesc tratament prelungit cu steroizi: Ca și vitamina D</p> <p>• Medicamente pentru tratamentul patogenetic și simptomatic</p> <p>• Aminoacizi: Arginini aspartas, aminoplasma Hepa (combinație) 10%, Hepasol,</p> <p>• Plasma nativă, albuminum de 10 % și de 20 %,</p> <p>• Soluții de electoliți (K, Na), soluție Ringher, Ringher lactat, etc.</p> <p>• Glucosum de 5%, și de 10%,</p> <p>• Diuretice (furosemidum, torasemidum, verospiromum).</p>

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A ameliora depistarea pacienților cu hepatită autoimună	1.1.Ponderea pacienților diagnosticați cu HAI, pe parcursul unui an (în %)	Numărul de pacienți, diagnosticați primar cu HAI, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HAI, depistați primar, pe parcursul ultimului an
2.	A intensifica măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresiei hepatitei autoimune	2.1. Ponderea pacienților cu HAI, cărora, în mod documentat, li s-a oferit informație (discuții, ghid al pacientului etc.) privind factorii de risc în progresia hepatitei autoimune, pe parcursul unui an (în %)	Numărul de pacienți cu HAI, cărora, în mod documentat, li s-a oferit informație (discuții, ghid al pacientului etc.) privind factorii de risc în progresia hepatitei autoimune, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HAI, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an
3.	A spori calitatea examinării, a tratamentului și a supravegherii pacienților cu	3.1. Ponderea pacienților cu HAI, examinați și tratați conform recomandărilor din PCN Hepatita autoimună, în condiții de ambulatoriu, pe	Numărul de pacienți cu HAI, examinați și tratați conform recomandărilor din PCN Hepatita autoimună, în condiții de ambulatoriu, pe parcursul	Numărul total de pacienți cu HAI, examinați și tratați în condiții de ambulatoriu, pe parcursul ultimului an

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
	hepatită autoimună	parcursul unui an (în %)	ultimului an x 100	
		3.2. Ponderea pacienților cu HAI, examinați și tratați conform recomandărilor din PCN Hepatita autoimună, în staționar, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu HAI, examinați și tratați, conform recomandărilor din PCN Hepatita autoimună, în staționar, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HAI care au făcut tratament în staționar, pe parcursul ultimului an
		3.3. Ponderea pacienților cu HAI, supravegheați conform recomandărilor din PCN Hepatita autoimună, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu HAI, supravegheați conform recomandărilor din PCN Hepatita autoimună, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HAI, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an
4.	A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu hepatită autoimună	4.1 Ponderea pacienților cu hepatită autoimună care au dezvoltat complicații ale HAI, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu hepatită autoimună, care au dezvoltat complicații ale HAI, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HAI, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an
5.	A reduce cazurile de deces prin hepatită autoimună	5.1. Rata mortalității prin hepatita autoimună	Numărul deceselor prin hepatita autoimună, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul de decese prin hepatite cronice, pe parcursul ultimului an x 100

Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile din protocolul clinic național

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul f/m a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
Numele medicului curant	
Patologia	<i>Hepatita autoimuna</i>
INTERNAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
Secția de internare	Deparatamentul de urgență = 0; Secția de profil terapeutic=1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea bolii hepatice	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște=9
Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții internați programat cu îndreptare de la m/f	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL	
Efectuarea markerilor biochimice a hepatitei autoimmune (ALT, AST, anticorpi ANA, AMA, SMA, LKM 1, ASGPR, SLA/LP, LC 1 etc., gamaglobuline, IgG)	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Examinare histologică	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Excluderea altor boli hepatice, ce duc la creșterea AST și ALT (hepatite virale, hemocromatoza, boala Wilson, deficiența α 1-antitripsinei, hepatita alcoolică, hepatita toxico-medicamentoasă)	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Evaluarea pre-tratament	
Măsurarea rigidității ficatului folosind tehnologii noninvazive: elastografia tranzitorie (FibroScan®) sau elastografie cu undă de forfecare acustică.	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Evaluarea activității bolii după datele clinice și de laborator (ALT, AST, Fosfataza alcalină (FA), GGT, bilirubina totală, albumina)	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Evaluarea evoluției bolii după datele anamnestice	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Istoricul tratamentului și răspuns anterior	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Evaluarea prezentei altor boli autoimune/overlap-sindroamelor	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9

Efectuarea USG abdominal	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Efectuarea hemoleucogramei complete cu trombocite și vitezei de sedimentare a hematiilor	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Efectuarea testelor de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei: Scorul APRI și scorul FIB-4	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Teste biochimice pancreatice: amilaza, lipaza	Au fost cercetate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Raportul normalizat internațional (INR) și/sau protrombină	A fost cercetată: nu = 0, da =1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Proteina totala și fracțiile proteice, imunoglobuline serice IgG, IgA, IgM.	Au fost cercetată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Aprecierea nivelului de creatinina	Au fost cercetată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Indice de greutate și masă corporală, excluderea sindromului metabolic	A fost calculată: nu = 0, da =1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Activitatea metiltransferazei (TPMT)	A fost calculată: nu = 0, da =1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Vaccinarea HAV, HBV	A fost calculată: nu = 0, da =1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Evaluarea densității osoase (osteodensiometria și nivelul vitaminei D)	A fost calculată: nu = 0, da =1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL	
Tratament conform protocolului clinic național	Nu = 0; da = 1; parțial = 2
Tratament adecvat inițiat la timp	Nu = 0; da = 1
Monitorizarea siguranței tratamentului	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; parțial – 2
Complicații ale tratamentului	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Evaluarea răspunsului terapeutic	Nu = 0; da = 1; parțial – 3
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA	
Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9= necunoscută
	Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9= necunoscută
Durata spitalizării	ZZ
Implimentarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Prescrierea tratamentului la externare	Externat din spital cu indicarea tratamentului: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE	
Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de colita ulcerativă = 1; Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște = 9

Principiile alimentației raționale și modificării regimului igienico-dietetic

- Folosiți o alimentație variată, incluzând, în primul rând, produsele de origine vegetală și nu animală.
- Consumați pâine, produsă din cereale, paste făinoase, orez sau cartofi de câteva ori în zi.
- Tindeți spre o varietate cât mai largă de fructe și de legume, consumate preponderent în stare proaspătă (cel puțin 400 g, exceptând cartofii).
- Mențineți-vă greutatea corporală în limitele recomandate (indicele masei corporale de la 20 până la 25), inclusiv prin aplicarea efortului fizic adecvat în fiecare zi. Indicele masei corporale (IMC) se calculează după următoarea formulă:
$$\text{IMC} = \frac{\text{masa corporală (kg)}}{\text{talie}^2 \text{ (m)}}$$
- Țineți sub control consumul de grăsimi, care să nu depășească 30% din totalul calorajului ingerat, substituind maxim grăsimile de origine animală cu cele de origine vegetală sau cu margarine fine.
- Înlocuiți carnea grasă și derivatele ei cu fasole, leguminoase (mazăre, năut, linte, soia), pește, carne de pasăre sau carne slabă.
- Preferați lapte și produsele lactate (chefir, brânză, lapte bătut, iaurt, lapte acru, telemea) degresate și nesărate.
- Selectați pentru uz curent produsele care conțin cantități mici de zahăr, reduceți consumul de zahăr rafinat, prin limitarea dulciurilor și a băuturilor răcoritoare.
- Reduceți consumul de sare sub 6 g/zi (o linguriță care include și sarea din pâine și din produsele conservate cu sare).
- Ingestia de alcool (în cazul în care nu sunt indicații pentru excludere) nu trebuie să depășească 50 ml alcool tărie (45-50%) sau 200-250 ml vin cu 10-12% alcool sau 500 ml bere cu 2,5% alcool (în medie 0,5 g/kg de etanol).
- Preparați alimente prin metode securizate și igienice. Reducerea cantităților de grăsimi folosite se obține dacă bucatele se prepară în baie de aburi, prin fierbere, la cuptor sau în cuptorul cu microunde.

Ghidul pacientului cu HAI

Ficatul este cel mai mare organ din corpul omenesc, este situat în cadranul superior pe dreapta a abdomenului, este protejat de coaste. Cântărește 1500 g, ceea ce înseamnă 1/50 parte din masa corpului. Anatomic este format din 2 lobi: lobul stîng și lobul drept, dreptul este de aproximativ 6 ori mai mare decît stîngul. Ficatul este un organ foarte important pentru viață, îndeplinește rolul de filtru pentru organismul uman.

REȚINEȚI funcțiile ficatului:

- Sintetizează proteinele, factorii de coagulare ai sîngelui, hemoglobina, componentele sistemului imun.
- Participă în metabolizarea grăsimilor, glucidelor, apei și a vitaminelor.
- Participă la buna funcționare a sistemului endocrin (participă în metabolismul hormonilor).
- Formarea și eliminarea bilei, fără care nu se poate efectua digestia alimentelor.
- Acumularea și păstrarea diverșilor compuși necesari pentru organismul uman: glicogenul (rezerva de glucoză a organismului), grăsimi, microelemente.
- Detoxifierea diverșilor compuși care pătrund în organism din mediul înconjurător (inclusiv a medicamentelor).

Ce este hepatita autoimună?

Hepatita autoimună se definește ca o boală inflamatorie hepatică, progresiva, de etiologie necunoscută, caracterizată prin următoarele:

- Histologic: inflamație predominant periportală.
- Biochimic: hipergammaglobulinemie.
- Serologic: prezența de autoanticorpi.
- Terapeutic: răspuns favorabil la imunosupresoare în majoritatea cazurilor.

Care sunt semnele hepatitei cronice?

Simptome Semne fizice

- Fatigabilitate
- Icter
- Disconfort/durere abdominală
- Prurit (blînd)
- Anorexie
- Polimialgii, poliartalgii
- Diaree
- Aspect cushingoid
- Febră (<40°)
- Hepatomegalie
- Icter
- Splenomegalie
- Angioame stelate
- Ascită
- Encefalopatie
- Afecțiuni/manifestări autoimune prezente concomitent

Ce manifestări autoimune extrahepatice se înregistrează în hepatita autoimună?

- Artralгии și artrite interesînd articulațiile mici și mari, au caracter tranzitoriu și reflectă activitatea bolii.
- Eruptions cutanate maculopapulare sau acneiforme.
- Aspect cushingoid și vergeturi abdominale violacee, anterior inițierii corticoterapiei.
- Capilarită alergică.
- Crioglobulinemie esențială.
- Tiroidită autoimună.
- Boala Graves.
- Glomerulonefrită.
- Vitiligo.
- Sindrom Sjögren.
- Lichen plan.
- Boala celiacă.
- Alveolită fibrozantă

În ce constă tratamentul hepatitei autoimune

Regimul terapeutic și dozele trebuie individualizate, în funcție de severitatea și de activitatea bolii hepatice.

Terapia specifică recomandată include medicația imunosupresorie cu Prednisolon și Azatioprina.

Care sunt reacțiile adverse ale terapiei?

Reacțiile adverse notabile:

obezitate;

- modificări cosmetice – hirsutism, față „în lună plină”, acnee;
- osteopenie/osteoporoză;
- diabet zaharat;
- hipertensiune arterială;
- cataractă;
- labilitate emoțională;
- citopenie;
- hepatotoxicitate;
- boala venooclusivă

Complicațiile hepatitei autoimune sunt:

- ciroza hepatică;

- cancerul hepatocelular.

Măsuri preventive adiționale care asigură succesul terapiei:

- evitarea creșterii în greutate și a aportului hipercaloric;
- evitarea consumului de alcool;
- exercițiul fizic regulat;
- evitarea administrării de medicamente, fără prescripția medicului;
- vaccinarea contra hepatitelor A, B;
- administrarea de suplimente de Ca și de vitamina D;
- monitorizarea hemogramei, a testelor hepatice și a amilazemiei la pacienții care administrează Azatioprina;
- monitorizarea tensiunii arteriale;
- examenul anual în depistarea diabetului zaharat, a hipertensiunii arteriale, a cataractei, a osteoporozei al pacienților care iau Prednisolon.

BIBLIOGRAFIE

1. “Overview of autoimmune hepatitis - UpToDate.” [Online]. Available: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-autoimmune-hepatitis?search=autoimmune hepatitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-autoimmune-hepatitis?search=autoimmune%20hepatitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). [Accessed: 19-Sep-2021]
2. C. P. Guidelines, “The European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines : Autoimmune hepatitis,” *J. Hepatol.*, vol. 63, pp. 971–1004, 2015.
3. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. *Gut Liv* 2016;10:177-203.
4. Mack C. L. *et al.*, “Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases,” *Hepatology*, vol. 72, no. 2, pp. 671–722, 2020.
5. Fogel R, Comerford M, Chilukuri P, Orman E, Chalasani N, Lammert C. Extrahepatic autoimmune diseases are prevalent in autoimmune hepatitis patients and their first-degree relatives: survey study. *Interact J Med Res* 2018;7:e18.
6. Floreani A, Restrepo-Jimenez P, Secchi MF, De Martin S, Leung PSC, Krawitt E, *et al.* Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2018;95:133-143.
7. Kogan J., Safadi R., Ashur Y., Shouval D., Ilan Y., “Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients,” *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 35, no. 1, pp. 75–81, 2002.
8. Czaja AJ. Global disparities and their implications in the occurrence and outcome of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2017;62:2277-2292.
9. Muratori P. *et al.*, “Features and Progression of Asymptomatic Autoimmune Hepatitis in Italy,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, no. 1, pp. 139–146, Jan. 2016.
10. Alvarez F. *et al.*, “International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis,” *J. Hepatol.*, vol. 31, no. 5, pp. 929–938, Nov. 1999.
11. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. *Gut Liv* 2016;10:177-203.
12. Rahim MN, Liberal R, Miquel R, Heaton ND, Heneghan MA. Acute severe autoimmune hepatitis: corticosteroids or liver transplantation? *Liver Transpl* 2019;25:946-959.
13. Stravitz R.T. *et al.*, “Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria,” *Hepatology*, vol. 53, no. 2, pp. 517–526, Feb. 2011.
14. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, Ferrell LD, Alshak N, Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol* 2017;30:773-783.
15. Herkel J. and Lohse A. W., “Significance of autoantibodies,” *Hepatology*, vol. 47, no. 3. *Hepatology*, pp. 786–788, Mar-2008.
16. Manns M. P. *et al.*, “AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis,” 2010.
17. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol* 2015;21:60-83.
18. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes and liver pathology. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46:345-364.
19. Anand L, Choudhury A, Bihari C, Sharma BC, Kumar M, Maiwall R, *et al.* Flare of autoimmune hepatitis causing acute on chronic liver failure: diagnosis and response to corticosteroid therapy. *Hepatology* 2019;70:587-596.
20. Ben Ari Z., Mehta A., Lennard L., and Burroughs A. K., “Azathioprine-induced myelosuppression due to thiopurinemethyltransferase deficiency in a patient with autoimmune hepatitis,” *J. Hepatol.*, vol. 23, no. 3, pp. 351–354, Sep. 1995.
21. Hartl J. *et al.*, “Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis,” *J. Hepatol.*, vol. 62, no. 3, pp. 642–646, Mar. 2015.
22. De Lemos-Bonotto M, Valle-Tovo C, Costabeber AM, Mattos AA, Azeredo-da-Silva ALF. A systematic review and metaanalysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30: 212-216.
23. Lohse A. W. *et al.*, “Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group,” *J. Hepatol.*, vol. 73, pp. 1496–1506, 2020.

24. Tanaka T., Sugawara Y., and Kokudo N., "Liver transplantation and autoimmune hepatitis," *Intractable Rare Dis. Res.*, vol. 4, no. 1, p. 33, 2015.
25. Wu S, Yang Z, Zhou J, Zeng N, He Z, Zhan S, et al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *Hepatol Int* 2019;13:91-101.
26. Czaja AJ. Emerging therapeutic biomarkers of autoimmune hepatitis and their impact on current and future management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:547-564.