

MINISTERUL  
SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

# HEPATITA AUTOIMUNĂ

Protocol clinic național

Chișinău 2009



MOLDOVA GOVERNANCE  
THRESHOLD COUNTRY PROGRAM

MILLENNIUM  
CHALLENGE  
CORPORATION

Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova  
din 12.06.2009, proces verbal nr. 3.

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 244 din 03.08.2009  
cu privire la aprobarea Protocolului clinic național “Hepatita autoimună”

**Elaborat de colectivul de autori:**

<i>Vlada-Tatiana Dumbravă</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Elina Berliba</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Iuliana Lupașco</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Svetlana Țurcan</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Adela Țurcanu</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Ludmila Tofan-Scutaru</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Elena Maximenco</i>	Programul Preliminar de Țară al “Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare
<i>Nina Nedelcu</i>	IMSP Spitalul Clinic Republican
<i>Alina Ghervas</i>	pacient

**Recenzenți oficiali:**

<i>Ion Țibîrnă</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Ala Nemerenco</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Grigore Bivol</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Victor Ghicavii</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Valentin Gudumac</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Ivan Zatushevski</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Iurie Osoianu</i>	Compania Națională de Asigurări în Medicină
<i>Maria Bolocan</i>	Consiliul Național de Acreditare și Evaluare

**Coordonator:**

*Mihai Rotaru* Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

**Redactor:** Eugenia Mincu

**Corector:** Tatiana Pîrvu

**EDIȚIA – I**

**Tipărit “T-PAR” SRL, 2009.**

**Tiraj: 2000 ex.**

Această publicație a fost posibilă datorită susținerii generoase a poporului american prin intermediul Programului Preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare (Programul pentru Buna Guvernare), implementat de Millenium/IP3 Partners. Programul pentru Buna Guvernare este finanțat de Corporația „Millennium Challenge Corporation” (MCC) și administrat de Agenția Statelor Unite ale Americii pentru Dezvoltare Internațională (USAID) sub auspiciile Programului Preliminar de Țară.

**CUPRINS**

<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT</b> .....	<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ</b> .....	<b>5</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ</b> .....	<b>5</b>
A.1. Diagnosticul .....	5
A.2. Codul bolii (CIM 10).....	5
A.3. Utilizatorii .....	5
A.4. Scopurile protocolului .....	5
A.5. Data elaborării protocolului .....	6
A.6. Data următoarei revizii.....	6
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului ..	6
A.8. Definițiile folosite în document.....	7
A.9. Informația epidemiologică .....	7
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b> .....	<b>8</b>
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	8
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (hepatolog/gastrolog).....	10
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească.....	12
<b>C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ</b> .....	<b>15</b>
C.1.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu HAI .....	15
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR</b> .....	<b>16</b>
C.2.1. Clasificarea HAI .....	16
C.2.2. <i>Screening</i> -ul HAI.....	16
C.2.3. Conduita pacientului cu HAI.....	17
C.2.3.1. Anamneza .....	17
C.2.3.2. Examenul clinic .....	17
C.2.3.3. Investigațiile paraclinice.....	19
C.2.3.3.1. Schemele de investigații paraclinice.....	19
C.2.3.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor .....	22
C.2.3.4. Diagnosticul diferențial .....	23
C.2.3.5. Criteriile de spitalizare.....	24
C.2.3.6. Tratamentul HAI.....	24
C.2.3.6.1. Modificările de comportament.....	24
C.2.3.6.2. Terapia medicamentoasă.....	24
C.2.3.6.2.1. Schemele de tratament în HAI.....	25
C.2.3.6.2.2. Principiile de tratament medicamentos .....	28
C.2.3.7. Supravegherea pacienților .....	30
C.2.4. Complicațiile (subiectul protocolelor separate).....	31
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL</b> .....	<b>32</b>
D.1. Instituțiile de AMP .....	32
D.2. Secțiile și instituțiile consultativ-diagnostice.....	33
D.3. Secțiile de terapie ale spitalelor raionale, municipale.....	34
D.4. Secțiile de gastrologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane.....	35
<b>E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI</b> .....	<b>36</b>
<b>ANEXE</b> .....	<b>37</b>
Anexa 1. Principiile alimentației raionale.....	37
Anexa 2. Ghidul pacientului cu HAI.....	38
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	<b>40</b>

## 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
AgHBc	antigenul <i>c</i> (cor) al virusului hepatitic B
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-HBcor	anticorpi către antigenul HBcor
anti-HBcor IgM	anticorpi către antigenul HBcor, ai clasei imunoglobuline M
anti-HBe	anticorpi către antigenul HBe
anti-HBs	anticorpi către antigenul HBs
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
LKM 1	anticorpi antimicrosomali ( <i>hepatici/renali tip 1; antibodies to liver/kidney microsome</i> )
ASMA	anticorpi antifibră musculară netedă ( <i>smooth muscle antibodies</i> )
ARN	acid ribonucleic
AST	aspartataminotransferază
CMV	citomegalovirus
EBV	virusul Epstein-Barr
ECG	electrocardiogramă
FGDS	fibrogastroduodenoscopie
GGTP	gamaglutamiltranspeptidază
HAI	hepatită autoimună
HLA	antigen major de histocompatibilitate
VHB	virus hepatitic B
VHC	virus hepatitic C
HVB	hepatită virală B
HVC	hepatită virală C
HDLC	colesterol al lipoproteinelor cu densitatea înaltă ( <i>high density lipoprotein cholesterol</i> )
VHD	virus hepatitic D
HSV	virusul <i>Herpes simplex</i>
IFN	interferon
Ig A	imunoglobulina A
Ig M	imunoglobulina M
Ig G	imunoglobulina G
IMC	indice de masă corporală
LDLC	colesterol al lipoproteinelor cu densitatea joasă ( <i>low density lipoprotein cholesterol</i> )
LP	antihepatopancreatice
PCR	reacție de polimerizare în lanț ( <i>polymerase chain reaction</i> )
RIBA	analiză prin imunoblot recombinant ( <i>recombinant immunoblot assay</i> )
SLA	anticorpi antiantigen solubil hepatic ( <i>soluble liver antigen</i> )
TC	tomografie computerizată

USG	ultrasonografie
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii catedrei Medicină Internă nr. 4 și ai Laboratorului de Gastroenterologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în colaborare cu Programul Preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare, finanțat de Guvernul SUA prin Corporația *Millenium Challenge Corporation* și administrat de Agenția Statelor Unite ale Americii pentru Dezvoltare Internațională.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind hepatita autoimună la adult și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

### A.1. Diagnosticul: 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):

**K 73** – Hepatita autoimună

### A.3. Utilizatorii:

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie);
- instituțiile/secțiile consultative (gastroenterolog, hepatolog; în lipsa lor – internist);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie și gastroenterolog, hepatolog);
- 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. Scopurile protocolului:

1. A ameliora depistarea pacienților cu hepatită autoimună.
2. A intensifica măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresiei hepatitei autoimune.
3. A spori calitatea examinării, a tratamentului și a supravegherii pacienților cu hepatită autoimună.
4. A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu hepatită autoimună.
5. A reduce cazurile de deces prin hepatită autoimună.

**A.5. Data elaborării protocolului: 2009**

**A.6. Data următoarei reviziuni: 2011**

**A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului**

<b>Numele</b>	<b>Funcția deținută</b>
Dr. Dumbrava Vlada-Tatiana, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	șef catedră Medicină Internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”, specialist principal gastroenterolog - hepatolog al Ministerului Sănătății
Dr. Berliba Elina, doctor în medicină	asistent, catedra Medicină Internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Lupașco Iuliana, doctor în medicină, conferențiar cercetător	cercetător coordonator, Laboratorul Gastroenterologie, catedra Medicină Internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Țurcan Svetlana, doctor în medicină, conferențiar cercetător	cercetător coordonator, Laboratorul Gastroenterologie, catedra Medicină Internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Țurcanu Adela, doctor în medicină,	asistent, catedra Medicină Internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Tofan-Scutaru Ludmila, doctor în medicină	conferențiar, catedra Medicină Internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Elena Maximenco, MPH	expert local în sănătate publică, Programul preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare
Nedelcu Nina	asistentă medicală, secția Hepatologie, SCR
Ghervas Alina	pacient

## Protocolul a fost discutat și aprobat

Denumirea	Persoana responsabilă - semnătura
Asociația Medicală de Gastroenterologie și Hepatologie	
Asociația Medicilor de Familie	
Comisia Științifico-Metodică de Profil „Boli interne”	
Agenția Medicamentului	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Accreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

### A.8. Definițiile folosite în document

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

### A.9. Informația epidemiologică

Incidența bolii în Europa și în America de Nord este de la 50 până la 200 de cazuri la 1 mln de populație. Prevalența maladiei este de 17 cazuri la 100 000 de persoane, înregistrându-se mai frecvent în grupurile etnice nord-europene și caucaziene cu genotipul HLA-DR3 și HLA-DR4 [5]. HAI constituie 20% din numărul total al hepatitelor cronice.

Se determină preponderent la persoanele de sex feminin (70-80%), sex rațio femei/bărbați fiind de 4/1-10/1 [7, 20]. Boala poate afecta persoanele de orice vîrstă, incidența maximă este situată între 10-30 de ani și între 45-70 de ani [2].

## B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri) I	Motive (repere) II	Pași (modalități și condiții de realizare) III
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară	Profilaxia primară în HAI constă în menținerea unui mod sănătos de viață, precum și în examinarea activă a persoanelor diagnosticate cu o afecțiune hepatică, cu un tablou clinico-biologic și histologic asemănător cu HAI.	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informarea populației despre modul sănătos de viață:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ limitarea consumului de alcool &lt; 25 g/zi, pentru femei, și &lt; 35 g/zi alcool pur, pentru bărbați;</li> <li>✓ menținerea masei corporale optime (IMC 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>);</li> <li>✓ alimentația rațională (<i>anexa I</i>);</li> <li>✓ exerciții fizice aerobice zilnic, nu mai puțin de 30 de minute;</li> <li>✓ abandonarea fumatului;</li> </ul> </li> <li>• Examinarea activă a pacienților din grupul de risc (<i>tabelul I</i>).</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară	Pofilaxia secundară este direcționată spre diminuarea progresiei maladiei, precum și spre diagnosticul precoce și tratamentul adecvat al pacienților cu hepatită autoimună.	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Măsurile pentru diminuarea progresiei maladiei la pacienții cu hepatită autoimună:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ evitarea consumului de alcool;</li> <li>✓ evitarea administrării de medicamente hepatotoxice (<i>fără prescripția medicului</i>);</li> <li>✓ vaccinarea contra hepatitelor A, B;</li> <li>✓ regimul terapeutic adecvat.</li> </ul> </li> </ul>
1.3. Screening-ul	În 25% din cazuri HAI evoluează asimptomatic și se depistează la stadiul de ciroză hepatică, fapt care dictează necesitatea depistării active.	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examinarea pacienților cu acuze și cu simptome de patologie hepatică:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>screening</i> biochimic;</li> <li>✓ <i>screening</i> serologic;</li> <li>✓ USG abdominală.</li> </ul> </li> </ul>



I	II	III
<p><b>2. Diagnosticul</b></p>		
<p>2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hepatită autoimună</p>	<p>Diagnosticul de hepatită autoimună se confirmă prin datele anamnestice, rezultatele examenului clinic, de laborator și prin investigațiile instrumentale [1, 2, 5].</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>caseta 3</i>).</li> <li>• Examenul clinic (<i>casetele 4,5,6</i>).</li> <li>• Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (<i>caseta 7</i>).</li> <li>• Cercetarea autoanticorpilor specifici obligatorii (<i>caseta 7; tabelul 5</i>).</li> <li>• Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (<i>casetele 11,12</i>).</li> <li>• Aprecierea gradului de activitate, a caracterului de evoluție și a prognosticului (<i>C.2.3.3.2</i>).</li> </ul>
<p>2.2. Luarea deciziei versus consultația specialistului și/sau spitalizare</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomandă consultația specialistului bolnavilor cu: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ diagnosticul primar stabilit de HAI;</li> <li>✓ afecțiune hepatică mixtă (autoimună și virală);</li> <li>✓ sindrom de overlap;</li> <li>✓ HAI asociată cu alte maladii autoimune extrahepatice, diagnosticate pentru prima dată (boli autoimune ale țesutului conjunctiv, manifestări cutanate, vasculare, boli endocrine etc.);</li> <li>✓ progresie rapidă a bolii.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>3. Tratamentul hepatitei autoimune</b></p>		
<p>3.1. Tratamentul nemedicamentos</p>	<p>Optimizarea regimului și a alimentației diminuează progresia procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea de complicații.</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Recomandări privind modificarea de comportament (<i>casetele 14, 19</i>).</li> </ul>
<p>3.2. Tratamentul medicamentos</p>	<p>Tratamentul medicamentos este indicat cu scop de: proflaxie și de control al semnelor maladiei; ameliorare a funcției hepatice și a leziunilor histologice; diminuarea progresiei procesului patologic în ficat; și prevenirea complicațiilor [13, 19].</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolungirea tratamentului imunosupresiv, indicat de hepatolog/gastrolog (<i>tabelul 8; caseta 16</i>).</li> </ul>

I	II	III
		<p>• Terapie HAI (tabelul 8):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ hepatoprotectori;</li> <li>✓ antifibrotice;</li> <li>✓ antioxidante.</li> </ul> <p><b>Recomandabil</b> (conform indicațiilor sau prelungirea tratamentului, indicat de hepatolog/gastrolog) (tabelul 9):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ terapie alternativă (tabelul 7).</li> </ul> <p><b>Obligatoriu pentru toți bolnavii care administrează un tratament imunosupresiv:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ o dată la 2-3 luni (tabelul 13).</li> </ul>
<b>4. Supravegherea</b>	Se va efectua în colaborare cu hepatologul/gastrologul.	

<b>B.2. Nivelul consultativ specializat (hepatolog/gastrolog)</b>		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
1.2. Profilaxia secundară	Măsurile profilactice diminuează progresia procesului patologic în ficat și previn dezvoltarea cirozei hepatice.	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examinarea pacienților cu afecțiuni hepatice.</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Măsurile pentru diminuarea progresiei maladiei la pacienții cu HAI:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ evitarea consumului de alcool;</li> <li>✓ evitarea administrării de medicamente hepatotoxice (<i>fără prescripția medicului</i>);</li> <li>✓ vaccinarea contra hepatitelor A, B;</li> <li>✓ regimul terapeutic adecvat.</li> </ul> </li> </ul>

I	II	III
1.3. Screening-ul	În 25% din cazuri, HAI evoluează asimptomatic și se depistează la stadiul de ciroză hepatică, fapt care dictează necesitatea depistării active.	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examinarea pacienților cu acuze și cu simptome de patologie hepatică:</li> <li>✓ <i>screening</i> biochimic;</li> <li>✓ <i>screening</i> serologic;</li> <li>✓ USG abdominală.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de HAI	Diagnosticul de hepatită autoimună se confirmă prin datele anamnestice, rezultatele examenului clinic și de laborator și prin investigații instrumentale [1, 2, 5].	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>caseta 3</i>).</li> <li>• Examenul clinic (<i>casele 4, 5, 6</i>).</li> <li>• Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (<i>caseta 8, 12</i>).</li> <li>• Cercetarea markerilor autoimuni (<i>caseta 8; tabelul 5</i>).</li> <li>• Criteriile de diagnostic HAI (<i>tabelul 2</i>).</li> <li>• Scorul de diagnostic pentru cazurile atipice de HAI (<i>tabelul 3</i>).</li> <li>• Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (<i>caseta 11</i>).</li> <li>• Aprecierea tipului de hepatită autoimună, a gradului de activitate, a caracterului de evoluție și a prognosticului (<i>C. 2.3.3.2 (caseta 10, tabelul 5)</i>).</li> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>caseta 13</i>).</li> </ul>
2.2. Luarea deciziei versus consultația altor specialiști și/sau spitalizare	Consultați infecționistului, endocrinologului, ginecologului.	
<b>3. Tratatamentul HAI</b>		
3.1. Tratatamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului și alimentației diminuează progresia procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea cirozei hepatice.	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Recomandări privind modificarea stilului de comportament (<i>casele 14, 19</i>).</li> </ul>

I	II	III
<p>3.2. Tratamentul medicamentos</p>	<p>Tratamentul medicamentos este indicat cu scop de: pro-filaxie și de control al semnelor maladiei; ameliorare a funcției hepatice; diminuarea progresiei procesului patologic în ficat; și prevenire a complicațiilor HAI [13, 19].</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul imunosupresiv (<i>tabelele 6, 7, 8; casetele 15, 16</i>):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Prednisolon.</li> <li>✓ Azatioprină.</li> </ul> </li> <li>• Terapia HAI (<i>tabelele 8, 9</i>):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ hepatoprotectori;</li> <li>✓ antifibrotice;</li> <li>✓ antioxidante;</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Recomandabil</b> (<i>conform indicațiilor – tabelul 9</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ terapia alternativă (<i>tabelul 7</i>).</li> </ul>
<p>4. Supravegherea</p>	<p>Supravegherea se va efectua în colaborare cu medicul de familie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Se recomandă examinarea complexă o dată la 3 luni (<i>tabelul 14</i>).</li> </ul>

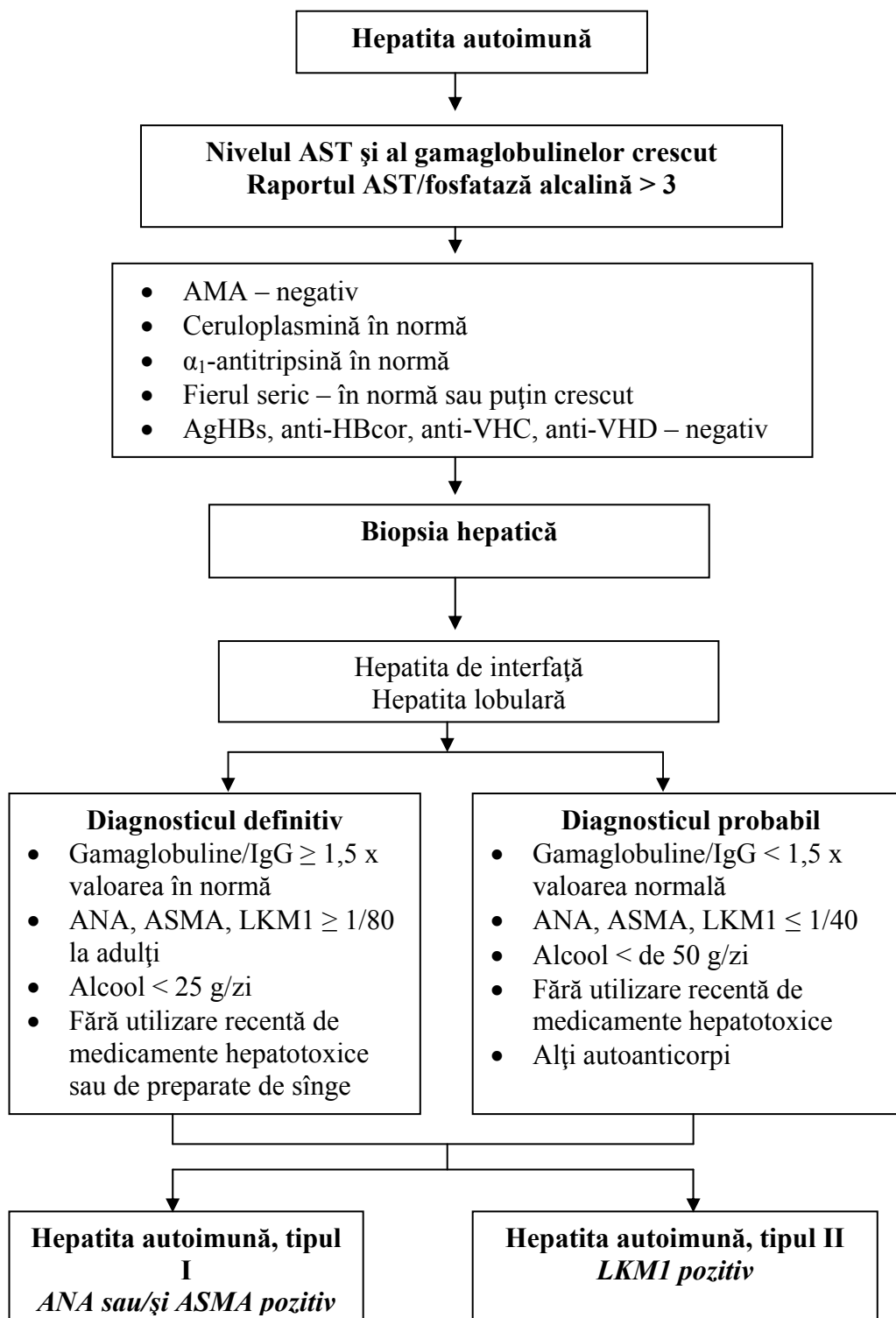
B.3. Nivelul de staționar		
Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitalizarea</li> </ul>	<p>Spitalizarea este rațională:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pentru pacienți cu instalarea și cu progresia rapidă a manifestărilor clinice;</li> <li>✓ pentru inițierea terapiei specifice, imunosupresive;</li> <li>✓ pentru efectuarea procedurilor diagnostice și terapeutice, care nu pot fi executate în condițiile de ambulatoriu (biopsia ficatului, laparoscopia etc.).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criteriile de spitalizare (<i>caseta 13</i>).</li> </ul>

I	II	III
<p><b>2. Diagnosticul</b></p>		
<p>2.1. Confirmarea diagnosticului de HAI</p>	<p>Diagnosticul HAI se confirmă prin criteriile clinice, biologice, și morfologice [1, 2, 7, 8].</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (caseta 3).</li> <li>• Examenul clinic (casetele 4, 5, 6).</li> <li>• Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (caseta 9; tabelele 4, 5).</li> <li>• Cercetarea markerilor autoimuni (caseta 9; tabelul 5).</li> <li>• Criteriile de diagnosticare a HAI (tabelul 2).</li> <li>• Scorul de diagnostic pentru cazurile atipice de HAI (tabelul 3).</li> <li>• Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (casetele 11, 12).</li> </ul> <p>Aprecierea tipului de hepatită autoimună, a gradului de activitate, caracterului de evoluție și a prognosticului (C. 2.3.3.2) (casetele 2 și 10; tabelul 5).</p> <p><b>Recomandabil:</b></p> <p>La necesitate, se recomandă consultația reumatologului, a endocrinologului.</p>
<p><b>3. Tratamentul HAI</b></p>		
<p>3.1. Tratamentul nemedicamentos</p>	<p>Optimizarea regimului și respectarea dietei diminuează progresia procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea de complicații ale cirozei hepatice.</p>	<p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Regimul de staționar, care implică restricția activității fizice a bolnavilor HAI cu grade de activitate moderat și maxim;</li> <li>✓ Dieta 5, după Pevzner.</li> </ul>

I	II	III
<p>3.2. Tratamentul medicamentos</p>	<p>Tratamentul medicamentos este indicat cu scop de ameliorare a manifestărilor clinice; a leziunilor histologice; și supraviețuire a pacienților cu HAI [7, 13].</p>	<p><b>Obligatorii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Inițierea tratamentului imunosupresiv conform indicațiilor (<i>tabelele 6, 10, 11; casetele 15, 16, 20</i>).</li> <li>● Tratamentul HAI (<i>tabelele 10, 11</i>)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ hepatoprotectori;</li> <li>✓ antifibrotice;</li> <li>✓ antioxidante.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Recomandabil (conform indicațiilor):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ tratament alternativ (<i>tabelul 7</i>).</li> </ul>
<p><b>4. Externarea</b></p>	<p>La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.</p>	<p>Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Diagnosticul precizat desfășurat.</li> <li>✓ Rezultatele investigațiilor și ale tratamentului efectuat.</li> <li>✓ Recomandările explicite pentru pacient.</li> <li>✓ Recomandările pentru medicul de familie.</li> </ul>

## C.1. ALGORITMII DE CONDUITĂ

### C.1.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu hepatită autoimună [7]



## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea hepatitei autoimune

Clasificarea actuală a hepatitelor cronice se face în baza criteriilor etiologice. Spectrul etiologic al hepatitelor cronice este redat în *caseta 1*.

#### **Caseta 1. Clasificarea etiologică a hepatitelor cronice (1994, Los Angeles, SUA)**

1. Hepatita autoimună
2. Hepatita cronică B
3. Hepatita cronică B cu D
4. Hepatita cronică C
5. Hepatita cronică asociată (B cu C, B cu C cu D)
6. Hepatita cronică neclasificabilă ca virală sau autoimună
7. Hepatita medicamentoasă sau toxică
8. Boala Wilson hepatică
9. Hepatită prin deficit de  $\alpha_1$ -antitripsină
10. Ciroza biliară primitivă
11. Colangita sclerozantă primară

#### **Caseta 2. Clasificarea clinică a hepatitei autoimune [3, 6, 16, 20]**

- **Hepatita autoimună, tipul 1** (cel mai frecvent):
  - ✓ Sunt prezenți ANA și/sau ASMA.
  - ✓ Afectează toate grupurile de vârstă.
- **Hepatita autoimună, tipul 2:**
  - ✓ Sunt prezenți LKM 1.
  - ✓ Posibil asociată cu endocrinopatiile autoimune, cu o evoluție mai severă a bolii hepatice în cazul acestei asocieri.
- **Hepatita autoimună, tipul 3:**
  - ✓ Sunt prezenți autoanticorpii anti-actin, SLA/LP.
  - ✓ Caracteristici clinice și răspuns la terapie similar HAI, tipul 1

### C.2.2. Screening-ul HAI

În 25% din cazuri HAI evoluează asimptomatic și se depistează la stadiul de ciroză hepatică, ceea ce dictează necesitatea depistării active a acestor pacienți.

#### **Tabelul 1. Evaluarea pentru depistarea HAI**

**Se efectuează la:**

**Pacienții cu afectare hepatică, la care au fost excluse următoarele patologii:**

- Boala Wilson: cupremie, cuprurie, ceruloplasminemie.
- Hemocromatoza ereditară: feritina, saturația transferinei, PBH.
- Deficit de  $\alpha_1$ -antitripsină: dozare serică.
- Hepatite virale: A, B, C, D sau cauzată de alți viruși hepatotropi (markeri virali specifici).
- Hepatite medicamentoase (Izoniazidă, Nitrofurantoin, Propilthiouracil, Metildopa etc.).
- Steatohepatita nonalcoolică.



**Persoanele din grupul de risc:**

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

### C.2.3. Conduita pacientului cu HAI

#### C.2.3.1. Anamneza

**Caseta 3. Momente-cheie în evaluarea antecedentelor personale**

- Vîrsta
- Absența transfuziilor de sînge sau de produse de sînge în antecedente
- Absența expunerii la medicamente și la compuși hepatotoxici
- Consumul de alcool < 25 g/zi, pentru femei, și < 35 g/zi, pentru bărbați
- Afecțiunile autoimune extrahepatice prezente concomitent
- Alte maladii hepatice cu mecanism autoimun

#### C.2.3.2. Examenul clinic

Debutul bolii este, de regulă, insidios. Cel de tip fulminant similar unei hepatite virale acute se înregistrează la 1/3 dintre pacienții adulți și la 65-85% dintre cei pediatrici [16]. În 25% din cazuri HAI evoluează fără manifestări clinice și se depistează în stadiul de ciroză hepatică [7].

**Caseta 4. Manifestări clinice ale hepatitei autoimune [5]**

<i>Manifestarea clinică</i>	<i>Frecvența (%)</i>	<i>Manifestarea clinică</i>	<i>Frecvența (%)</i>
<b>Simptome</b>		<b>Semne fizice</b>	
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, poliartalgii	30	Encefalopatie	14
Diaree	28	Afecțiuni/manifestări autoimune prezente concomitent	48
Febră (< 40°)	18	Aspect cushingoid	19

**Caseta 5. Manifestări autoimune extrahepatice înregistrate în hepatita autoimună**

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

**Caseta 6. Afecțiuni autoimune extrahepatice asociate cu HAI**

- Tiroidita autoimună.
- Boala Graves.
- Glomerulonefrită.
- Vitiligo.
- Sindrom Sjögren.
- Lichenul plan.
- Boala celiacă.
- Alveolita fibrozantă.

**Tabelul 2. Criterii de diagnostic HAI (conform recomandărilor AASLD [5, 8])**

	<b>HAI definită</b>	<b>HAI probabilă</b>
<b>Fără boală hepatică genetică</b>	Fenotip $\alpha_1$ -antitripsină – în normă Ceruloplasmina, cuprul seric, sideremia, feritina serică – în normă	Deficit parțial de $\alpha_1$ -antitripsină Anomalii nespecifice ale cuprului seric, sideremiei, feritinei
<b>Fără boală hepatică infecțioasă</b>	Markerii virali negativi	Markerii virali negativi
<b>Fără boală hepatică toxică</b>	Alcool < 25 g/zi Fără utilizare recentă de medicamente hepatotoxice	Alcool < de 50 g/zi Fără utilizare recentă de medicamente hepatotoxice
<b>Indici de laborator</b>	Aminotransferaze anormale Gamaglobuline/IgG $\geq 1,5$ x valoarea normală	Aminotransferaze anormale Hipergamaglobulinemie (orice valoare)
<b>Autoanticorpi</b>	ANA, ASMA, LKM 1 $\geq 1/80$ , la adulți, și $\geq 1/20$ , la copii Anticorpi antimitocondriali (AMA) negativi	ANA, ASMA, LKM 1 $\geq 1/40$ Alți autoanticorpi
<b>Histologie</b>	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 3. Scor de diagnostic aplicabil cazurilor atipice de HAI la adulți [1]**

<b>Parametru</b>	<b>Factor</b>	<b>Scor</b>	<b>Parametru</b>	<b>Factor</b>	<b>Scor</b>
Sex	feminin	+ 3	Altă acțiune autoimună	Da	+ 2
Raport fosfatază alcalină/aminotransferază:	> 3 > 1,5	- 2 + 2	Anticorpi anti-SLA/LP, actină, pANCA	Da	+ 2
Gamaglobuline/Ig G x valoarea normală	> 2 1,5–2 1–1,5 < 1	+ 3 + 2 + 1 0	Histologie	Hepatită de interfață Infiltrat plasmocitar Rozete Niciuna dintre precedente Leziuni biliare Leziuni atipice	+ 3 + 1 + 1 - 5 - 3 - 3

ANA, ASMA, LKM 1	> 1/80 1/40 < 1/40	+ 3 + 1 0	HLA	DR3, DR4	+ 1
AMA	pozitivi	- 4	Răspuns terapeutic	Remisiune Remisiune plus recăderi	+ 2 + 3
Markeri virali	pozitivi negativi	- 3 + 3		<b>Diagnostic definit</b>	<b>Diagnostic probabil</b>
Hepatotoxice	da nu	- 4 + 1	<i>Scor pretratament</i>	<b>&gt; 15</b>	<b>10-15</b>
Alcool	< 25 g/zi > 60 g/zi	+ 2 - 2	<i>Scor posttratament</i>	<b>&gt; 17</b>	<b>12-17</b>

### C.2.3.3. Investigațiile paraclinice

#### C.2.3.3.1. Schemele de investigații paraclinice

##### **Caseta 7. Lista de intervenții și de proceduri diagnostice la nivel de asistență medicală primară**

###### **Obligatoriu:**

- Hemoleucograma, trombocite
- ALT, AST, bilirubina, protrombina (pentru evaluarea gradului de activitate și de insuficiență hepatică)
- Markerii virali: AgHBs, anti-HBcor, anti-VHC, anti-VHD
- Sumarul urinei
- USG organelor abdominale
- ECG
- Microradiografia cutiei toracice
- Consultația gastroenterologului/hepatologului

###### **Recomandabile:**

- Proteina totală și fracțiile ei
- Glucoza
- Amilaza
- Ureea
- FGDS

##### **Caseta 8. Lista de intervenții și de proceduri diagnostice la nivel consultativ specializat**

###### **Obligatoriu:**

- Hemoleucograma, trombocite
- ALT, AST, bilirubina, protrombina, proteina totală, albumina, GGTP, fosfataza alcalină (pentru evaluarea gradului de activitate și de insuficiență hepatică)
- Gamaglobulinele
- Ig A, Ig M, Ig G
- Autoanticorpii: ANA, ASMA, LKM 1
- Ureea, colesterolul total, glicemia
- *Screening*-ul serologic al hepatitelor virale (AgHBs, anti-HBcor, AgHBe, anti-HBe, anti-VHC, anti-VHD)

- $\alpha$ -fetoproteina (pentru *screening*-ul cancerului hepatic primar)
- USG organelor abdominale
- FGDS sau R-scopia esofagului și a stomacului (pentru aprecierea prezenței sau a lipsei varicelor esofagiene/gastrice)
- Sumarul urinei
- ECG
- Microradiografia cutiei toracice

**Recomandabil:**

- Anticorpii antimitocondriali
- Crioglobulinele
- Fe seric, transferina, feritina
- Ceruloplasmina serică, Cu seric și urinar
- Anticorpi anti-CMV, anti-EBV, anti-HSV
- Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride,  $\beta$ -lipoproteide
- Proteina totală și fracțiile ei
- Statutul imunologic celular
- Nivelul hormonilor glandei tiroide ( $T_3$ ,  $T_4$ )
- TSH, anti-TPO, anti-TG
- USG Doppler a sistemului portal
- Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de  $Tc^{99}$
- Tomografia computerizată
- Rezonanța magnetică nucleară

**Caseta 9. Lista de intervenții și de proceduri diagnostice obligatorii la nivel de staționar**

**Obligatoriu:**

- Hemoleucograma, trombocite, reticulocite
- ALT, AST, bilirubina, protrombina, proteina totală și fracțiile ei, GGTP, fosfataza alcalină (pentru evaluarea gradului de activitate și de insuficiență hepatică)
- Gamaglobulinele
- Ig A, Ig M, Ig G
- Autoanticorpii: ANA, ASMA, LKM 1, anticorpi *antisialoglicoprotein receptor* (ASGPR), anti-antigen solubil hepatic (SLA)
- Anticorpii antimitocondriali
- Ureea, colesterolul total,  $\beta$ -lipoproteide, glicemia
- *Screening*-ul serologic al hepatitelor virale (AgHBs, anti-HBcor, AgHBe, anti-HBe, anti-VHC, anti-VHD și alt. conform indicațiilor)
- $\alpha$ -fetoproteina (pentru *screening*-ul cancerului hepatic primar)
- USG organelor abdominale
- FGDS sau R-scopia esofagului și a stomacului (pentru aprecierea prezenței sau a lipsei varicelor esofagiene/gastrice)
- Sumarul urinei
- ECG
- Microradiografia cutiei toracice
- Biopsia ficatului:
  - ✓ transcutanată „oarbă”
  - ✓ transcutanată sub controlului USG
  - ✓ prin laparoscopie
- Examenul histopatologic

**Tabelul 4. Lista de intervenții și de proceduri diagnostice recomandate la nivel de staționar**

<b>Intervenții și proceduri diagnostice</b>	<b>Indicații</b>
<b>Diagnostic de laborator suplimentar:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADN-VHB, ARN-VHC, ARN-VHD prin PCR conform indicațiilor)</li> <li>• Autoanticorpi: anti-hepatopancreatici (LP); anticitozolici hepatice tip 1 (LC 1); antifosfolipidici, anticardiolipinici, anti-TPO; anti-TG, anti-dsADN, ANCA</li> <li>• Crioglobuline</li> <li>• CIC</li> <li>• Sideremia, transferina, feritina serică</li> <li>• Ceruloplasmina, Cu seric și urinar</li> <li>• <math>\alpha_1</math>-antitripsina</li> <li>• Anticorpi anti-CMV, anti-EBV, anti-HSV sau ADN CMV, EBV, HSV</li> <li>• Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide</li> <li>• HLA (B8-DR3 și DR4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea unei posibile asocieri dintre patologia autoimună și virală cu VHB, VHC, VHD</li> <li>• Asocierea altor manifestări autoimune extrahepatice</li> <li>• Excluderea unor boli ereditare (hemocromatoza, bolii Wilson, deficitul de <math>\alpha_1</math>-antitripsina)</li> <li>• Excluderea hepatitei cu virus CMV, EBV, HSV</li> <li>• Evaluarea fenotipului HLA</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calciul, Magniziul, Fosforul seric</li> <li>• Fibrinogenul</li> </ul>	Precizarea funcției hepatice, diagnosticarea complicațiilor
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteina totală și fracțiile ei</li> <li>• Acidul uric</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statutul imunologic celular: CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>25</sub>, limfocitele B</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivelul hormonilor glandei tiroide (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>)</li> <li>• TSH</li> </ul>	Excluderea patologiei glandei tiroide
USG Doppler a sistemului portal	Aprecierea gradului de hipertensiune portală
Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de Te <sup>99</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei și splenomegaliei</li> <li>• Diagnosticul diferențial dintre proces difuz și de focar în ficat</li> <li>• Confirmarea sau excluderea cancerului hepatic, primar sau metastatic</li> </ul>
Endoscopia digestivă superioară	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea hipertensiunii portale</li> </ul>
Laparoscopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, al splenomegaliei, al ascitei, al icterului, al colestazei, al limfadenopatiei etc. de geneză neprecizată, când metodele neinvazive nu permit diagnosticul de certitudine</li> <li>• Pentru efectuarea biopsiei hepatice țintite</li> </ul>
Tomografia computerizată simplă sau spiralată	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, al splenomegaliei, al ascitei, al icterului, al colestazei, al limfadenopatiei etc. de geneză neprecizată</li> <li>• Confirmarea sau excluderea proceselor de focar (cancer etc.)</li> </ul>
Rezonanța magnetică nucleară	
Colangiografia endoscopică retrogradă	Diagnosticul diferențial al icterului și/sau al colestazei de geneză neprecizată

### C.2.3.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor

**Tabelul 5. Semnificație diagnostică a autoanticorpilor majori în hepatita autoimună**

Markeri	Semnificație diagnostică
Anticorpi antinucleari (ANA)	ANA reprezintă markerul serologic caracteristic al HAI, fiind prezent singur (13%) sau în asocieri cu ASMA (54%) la 67% dintre pacienții cu hepatită autoimună [22]. 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 [12].
Anticorpi antifibră musculară netedă (ASMA)	ASMA sunt atestați la 87% dintre pacienții cu hepatită autoimună, fie singuri (33%), fie în asocieri cu ANA (54%) [12]. Reprezintă markeri serologici tradiționali pentru HAI și sunt îndreptați împotriva proteinelor citoscheletului (actina, vimetina, tubulina, desmina, scheletina) [22].
Anticorpi antimicrosomali (LKM 1)	Anticorpii LKM 1 se înregistrează în absența ANA sau ASMA. Reacționează specific cu antigenul CYP2D6 (P450 IID6), situat la nivelul monoxygenazei citocromului P450 [12,22]. 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%) [12].
Anticorpi anti-sialoglicoprotein-receptor (ASGPR)	Pacienții cu hepatită autoimună seronegativi pentru autoanticorpii convenționali se caracterizează prin prezența autoanticorpilor antisialoglicoprotein-receptor (ASGPR), antiantigen solubil hepatic/ficat-pancreas (SLA/LP), anticitozolici hepatici tipul 1 (LC 1) [2].
Antiantigen solubil hepatic/ficat-pancreas (SLA/LP)	Autoanticorpii asociați HAI nu au un rol patogenetic, reprezentând markeri pentru diagnosticul afecțiunii. Titrul lor nu corelează cu prognosticul și nu reflectă răspunsul terapeutic [11, 12]. De aceea monitorizarea titrului autoanticorpilor în HAI nu este recomandată [7].
Anticitozolici hepatici, tipul 1 (LC 1)	

Rezultatele testelor biochimice ce reflectă funcțiile hepatice se încadrează în următoarele sindroame: **de citoliză, de colestază, 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 10. Metoda histologică**

- **Biopsia ficatului**, cu examenul histologic al bioptatului, 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.
- **Tabloul histopatologic al hepatitei autoimune:** hepatita periportală sau hepatita de interfață, caracterizată prin distrugerea limitantei spațiului port și prin extensiunea infiltratului inflamator limfoplasmocitar la periferia lobului hepatic (*piecemeal necrosis*).
- 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.2.3.4. Diagnosticul diferențial**

##### **Caseta 11. Diagnosticul diferențial al HAI**

HAI necesită diferențiere cu următoarele patologii:

- Sindromul de overlap
- Boala Wilson
- Hepatita cronică de genезă virală C sau cauzată de alți viruși hepatotropi (obligatorii sau facultativi)
- Hepatita medicamentoasă
- Hemocromatoza ereditară
- Deficitul de  $\alpha_1$ -antitripsină
- Boala hepatică alcoolică
- Steatoza hepatică sau steatohepatita nonalcoolică
- Colangiopatiile primitive autoimune (ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă, colangita autoimună)

##### **Caseta 12. Recomandări practice [5,20]**

- Diagnosticul HAI este fundamentat pe:
  - ✓ Valori crescute ale aminotransferazelor serice.
  - ✓ Valori crescute ale gamaglobulinelor.
  - ✓ Detecția ANA sau/și ASMA, LKM 1.
  - ✓ Hepatita de interfață/infiltrat plasmocitar la examenul histopatologic.
- Criteriile de diagnostic sunt definite în *tabelul 2* și se aplică tuturor pacienților cu suspiciune de HAI.
- Dacă diagnosticul de HAI nu este cert, se aplică metoda de scorizare conform *tabelului 3*.

### **C.2.3.5. Criteriile de spitalizare**

#### **Caseta 13. Criteriile de spitalizare**

- HAI depistată pentru prima dată (pentru precizarea diagnosticului și pentru elaborarea tacticii de tratament adecvat).
- Hepatită autoimună cu debut acut sau fulminant.
- Inițierea tratamentului imunosupresiv în hepatita autoimună asociată cu HVB, HVC sau cu HVB asociată cu HVD (evaluarea indicațiilor și contraindicațiilor pentru terapia etiologică).
- Evoluția 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 răspuns terapeutic incomplet, lipsă de răspuns sau de recădere.
- Pacienții cu complicații severe ale terapiei imunosupresive (pentru corecția tratamentului).

### **C.2.3.6. Tratamentul hepatitei autoimune**

#### **C.2.3.6.1. Modificările de comportament**

#### **Caseta 14. 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 (masa 5, după Pevzner)

#### **C.2.3.6.2. Terapia medicamentoasă**

#### **Caseta 15. Pacienții care necesită un tratament imunosupresiv [6, 7, 20]**

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



**Tabelul 6. Indicații terapeutice în hepatita autoimună [5]**

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

**C.2.3.6.2.1. Schemele de tratament în HAI [4, 5, 10, 13]**

Caseta 16. Regimuri terapeutice la adult		Monoterapie	Regim combinat	
		Prednisolon (mg/zi)	Prednisolon (mg/zi)	Azatioprină (mg/zi)
<b>Inducție</b>	Săptămîna 1	60	30	50
	Săptămîna 2	40	20	50
	Săptămîna 3	30	15	50
	Săptămîna 4	30	15	50
<b>Menținere</b>	<b>(pînă la end-point)</b>	20	10	50
<b>Se preferă dacă</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citopenie</li> <li>• Deficit de tiopurinmetiltransferază</li> <li>• Sarcină</li> <li>• Neoplazie</li> <li>• Termen scurt (&lt; 6 luni)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopauză</li> <li>• Osteoporoză</li> <li>• Diabet</li> <li>• Obezitate</li> <li>• Acnee</li> <li>• Labilitate emoțională</li> <li>• Hipertensiune arterială</li> </ul>	

**Tabelul 7. Terapia alternativă în HAI [8, 9, 14, 17, 23]**

Situația clinică	Terapia de linia I	Terapia alternativă
HAI primar depistată la adult, grad maxim de activitate	Ciclosporină – 5-6 mg/kg/zi	Tacrolimus – 4 mg x 2 ori/zi
HAI primar depistată la adult, grad moderat de activitate	Budesonid – 3 mg x 2 ori/zi	Acid ursodezoxicolic – 13-15 mg/zi
HAI la copii	Ciclosporină – 5-6 mg/kg/zi	
Rezistență totală la glucocorticosteroizi	Mercaptopurină – 1,5 mg/kg/zi	Mofetil micofenolat – 2 g/zi, Ciclosporină – 5-6 mg/kg/zi, Tacrolimus – 4 mg x 2ori/zi
Rezistență parțială la glucocorticosteroizi	Budesonid – 3 mg x 2 ori/zi	Acid ursodezoxicolic – 13-15 mg/zi
Toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului	Mercaptopurină – 1,5 mg/kg/zi	Mofetil micofenolat – 2 g/zi, Ciclosporină – 5-6 mg/kg/zi, Acid ursodezoxicolic – 13-15 mg/zi
Recidivă după finalizarea tratamentului	Mofetil micofenolat – 2 g/zi	Ciclosporină – 5-6 mg/kg/zi

**Tabelul 8. Tratamentul de bază al hepatitei autoimune în condiții de ambulatoriu**

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitate a tratamentului
<b>Monoterapie</b> <i>Prednisolon</i>	Efecte antiinflamator, imunosupresiv	Inițierea terapiei în condiții de staționar specializat: Săptămîna I – 60 mg/zi, <i>per os</i> Săptămîna a II-a – 40 mg/zi, <i>per os</i> Săptămînile a III-IV-a – 30 mg/zi, <i>per os</i> Ulterior, doza de menținere – 20 mg/zi, <i>per os</i> , zilnic, 24 de luni
<b>Regim combinat</b> <i>Prednisolon</i>	Efecte antiinflamator, imunosupresiv	Inițierea terapiei în condiții de staționar specializat: Săptămîna I – 30 mg/zi, <i>per os</i> Săptămîna a II-a – 20 mg/zi, <i>per os</i> Săptămînile a III-IV-a – 15 mg/zi, <i>per os</i> Ulterior, 10 mg/zi, zilnic, 24 de luni
<i>Azatioprină</i>	Efect imunosupresiv	50 mg/zi, zilnic, 24 de luni
<i>Silimarină</i>	Efecte hepatoprotector, antioxidant	280-420 mg zilnic, 3 luni, 2 ori/an
Acid ursodeoxicolic	Efect hepatoprotector, la pacienții cu rezistență parțială la glucocorticosteroizi sau cu toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului	10-15mg/kg, 3 luni, 2 ori/an
<i>Pentoxifilină</i>	Inhibă eliberarea de TNF-alfa, are o acțiune antifibrotică, ameliorează microcirculația	100-200 mg x 3 ori/zi sau 400 mg (forma retard) x 1-2 ori/zi, 2 luni, 2 ori/an
Tocoferol Retinol Acid ascorbic Seleniu	Efect antioxidant	100-300 mg/zi, 1-2 luni, de 2 ori/an 10000 U/zi, 1-2 luni, de 2 ori/an 500 mg/zi, 1 lună, 2 ori/an 0,04 mg/zi, 1 lună, 2 ori/an

**Tabelul 9. Tratamentul ambulatoriu recomandat al HAI**

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Aminoacizi Acid aspartic, Arginină	Efect hepatoprotector, în sindromul citolitic pronunțat	1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile), 2 săptămîni, 2-3 ori/an
Ademetionină		400-1600 mg/zi, 2 săpt., 2-3 ori/an
Calciu și Vitamina D <sub>3</sub>	Profilaxia osteoporozei, cauzată de tratamentul îndelungat cu glucocorticosteroizi	Ca – 1,5 g/zi, cîte 2 luni, de 3 ori/an Vitamina D <sub>3</sub> – 50000 UI/ săptămîna
Mofetil micofenolat	Recădere, după finalizarea tratamentului Rezistența totală la glucocorticosteroizi	2 g/zi, 12 luni

Budesonid	Rezistență parțială la glucocorticosteroizi	3 mg x 3 ori/zi, 12 luni
Mercaptopurină	Rezistență totală la glucocorticosteroizi Toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului	1,5 mg/kg/zi, 12 luni

**Tabelul 10. Tratamentul de bază de staționar al hepatitei autoimune staționar**

Preparate	Indicații/efecte	Posologie, durata și periodicitate a tratamentului
<b>Monoterapie</b> Prednisolon	Efecte antiinflamator și imunosupresiv	Inițierea terapiei în condiții de staționar specializat: Săptămîna I – 60 mg/zi, <i>per os</i> Săptămîna a II-a – 40 mg/zi, <i>per os</i> Săptămînile a III-IV-a – 30 mg/zi, <i>per os</i> Ulterior, 20 mg/zi, zilnic, 24 de luni
<b>Regim terapeutic combinat</b> Prednisolon	Efecte antiinflamator, imunosupresiv	Inițierea terapiei în condiții de staționar specializat: Săptămîna I – 30 mg/zi, <i>per os</i> Săptămîna a II-a – 20 mg/zi, <i>per os</i> Săptămînile a III-IV-a – 15 mg/zi, <i>per os</i> Ulterior, 10 mg/zi, zilnic, 24 de luni
Azatioprină	Efect imunosupresiv	50 mg/zi, zilnic, 24 de luni
Silimarină	Efecte hepatoprotector, antioxidant	280 mg/zi
Acid ursodeoxicolic	Efect hepatoprotector la pacienții cu rezistență parțială la glucocorticosteroizi sau cu toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului	10-15 mg/kg, 3 luni, 2 ori/an
Pentoxifilină	Inhibă eliberarea de TNF-alfa, are o acțiune antifibrotică, ameliorează microcirculația	100 mg/5 ml pe 200 ml sol. fiziologică x 1-2 ori/zi sau 400-800 mg (forma retard) x 1-2 ori/zi
Tocoferol Retinol Acid ascorbic Selen etc.	Efect antioxidant	300 mg/1 ml/zi 2 săptămîni 100000 U/zi, i.m. 3 zile, apoi 50000 U/zi, 2 săptămîni 5%-5,0, i.v., 2 săptămîni Doze terapeutice medii, preferabil în formă injectabilă

**Tabelul 11. Tratamentul conform indicațiilor hepatitei autoimune în staționar**

Preparate	Indicații/efecte	Posologie, durata și periodicitate a tratamentului
<b>Aminoacizi:</b> • <i>Acid aspartic, Arginină</i> • <i>Aminoplasmal Hepa 10%</i>	Efect hepatoprotector și corecția disechilibrului aminoacizilor	Hepasol 500 ml, perfuzii i.v. 1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile)
<i>Ademetionină</i>	Efect hepatoprotector	500 ml, perfuzii i.v.
<i>Ademetionină</i>	Efect hepatoprotector	400-800 mg/zi, i.v. sau i.m., apoi <i>per os</i> 400-1600 mg/zi
<i>Ciclosporină</i>	HAI primar depistată la adult, activitate mare Intoleranță, rezistență la glucocorticoستيروizi	5-6 mg/kg/zi, 12 luni
<i>Tacrolimus</i>	HAI primar depistată la adult, grad maxim de activitate	4 mg x 2ori/zi, 12 luni
<i>Mofetil micofenolat</i>	Recădere după finalizarea tratamentului Rezistența totală la glucocorticoستيروizi	2 g/zi, 12 luni
<i>Budesonid</i>	Rezistență parțială la glucocorticoستيروizi	3 mg x 3 ori/zi, 12 luni
<i>Mercaptopurină</i>	Rezistență totală la glucocorticoستيروizi Toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului	1,5 mg/kg/zi, 12 luni

### C.2.3.6.2.2. Principiile de tratament medicamentos

#### **Caseta 17. Efecte adverse ale terapiei imunosupresive**

*Administrarea prelungită de Prednisolon se asociază cu reacții adverse notabile:*

- Obezitate
- Modificări cosmetice – hirsutism, față „în lună plină”, acnee (prezente la peste 80% dintre pacienți tratați cu peste 10 mg/zi, mai mult de 2 ani)
- Osteopenie/osteoporoză
- Diabet zaharat
- Hipertensiune arterială
- Tahicardie, dereglări de ritm
- Cataractă
- Labilitate emoțională

*Reacțiile adverse induse de Azatioprină:*

- Citopenie
- Hepatotxicitate (hepatită medicamentoasă colestatică)
- Reacții adverse gastrointestinale (greață, vărsături)
- Pancreatită
- Erupții cutanate
- Boala venooclusivă

**Tabelul 12. Tipuri de răspuns la tratament [6, 7, 13]**

<b>Tip de răspuns la tratament</b>	<b>Criterii</b>	<b>Recomandări</b>
<i>Remisiune</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• clinic: dispariția simptomelor</li> <li>• biologic: normalizarea transaminazelor și a gamaglobulinelor serice, scăderea &lt; 2 x valoarea normală a aminotransferazelor</li> <li>• histologic: în normă sau minimă, inflamație hepatică, fără hepatită de interfață</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• scăderea treptată a Prednisolonului pînă la întrerupere dincolo de 6 săptămîni</li> <li>• intreruperea Azatioprinei</li> <li>• monitorizarea pentru surprinderea recăderilor: periodic testarea aminotransferazelor, a bilirubinei, a gamaglobulinelor</li> </ul>
<i>Eșec al tratamentului</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• agravarea parametrilor clinici, paraclinici și histologici în condițiile unei bune compliance la tratament</li> <li>• apariția icterului, a encefalopatiei hepatice, a ascitei</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisolon – 60 mg/zi sau Prednisolon – 30 mg + Azatioprină – 150 mg/zi pentru cel puțin 1 lună, cu reducerea lunară a dozei (cu 10 mg pentru Prednisolon și cu 50 mg pentru Azatioprină) în funcție de răspuns pînă la dozele de întreținere</li> </ul>
<i>Răspuns incomplet</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ameliorarea nesemnificativă a parametrilor clinici, biochimici și histologici sau</li> <li>• imposibilitatea de a atinge remisiunea după 3 ani de tratament, dar fără agravarea bolii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reducerea dozelor pînă la dozele minime care împiedică agravarea bolii</li> <li>• durata tratamentului: indefinită</li> </ul>
<i>Toxicitate medicamentoasă</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• apariția unor efecte adverse „cosmetice” intolerabile</li> <li>• osteopenie simptomatică</li> <li>• hipertensiune arterială necontrolată</li> <li>• diabet zaharat necontrolat</li> <li>• citopenie progresivă</li> <li>• labilitate emoțională importantă</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reducerea sau discontinuarea medicamentului în funcție de intensitatea reacțiilor adverse</li> <li>• menținerea medicamentului tolerat în doze ajustate.</li> </ul>
<i>Recadere</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reapariția simptomelor și creșterea aminotransferazelor &gt; 5 x valoarea normală</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tratament cu combinația Prednisolonului + Azatioprină, apoi tratament de întreținere cu Prednisolon în doză mică sau cu Azatioprină în monoterapie</li> </ul>

**Caseta 18. Recomandări pentru tratament**

- Tratamentul trebuie continuat pînă la atingerea remisiunii / a eșecului terapeutic / a răspunsului incomplet sau pînă la apariția toxicității medicamentoase.
- Odată atinsă remisiunea, trebuie încercată sistarea tratamentului.
- În cazul eșecului la terapia standard, trebuie utilizați glucocorticosteroizi în doză mare sau combinația glucocorticosteroizi + Azatioprină.
- La pacienții cu ciroză decompensată, poate fi utilizată terapia cu glucocorticosteroizi.

**Caseta 19. Măsurile preventive adiționale care asigură succesul terapiei:**

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

**C.2.3.7. Supravegherea pacienților**

Bolnavii cu HAI necesită un control medical activ pentru diagnosticarea precoce, tratamentul adecvat și prevenirea complicațiilor atât a HAI (ciroza hepatică), cât și a terapiei imunosupresive.

**Tabelul 13. Supravegherea pacienților cu HAI de către medicul de familie**

Intervențiile și procedurile diagnostice	Frecvența
Controlul la medic de familie	o dată/în 8 săptămîni
Hemoleucograma, trombocitele	o dată/în 8 săptămîni
ALT, AST, bilirubina, fosfataza alcalină, amilaza	o dată/în 8 săptămîni
AgHBs, anti-HBcor sum, anti-VHC și alt. conform indicațiilor	o dată/an
USG organelor abdominale	o dată/an
ECG, microradiografia cutiei toracice, sumarul urinei	o dată/an
<b>Diagnosticul de laborator și instrumental suplimentar</b> anti-HBcor IgM, anti-VHD sum, anti-VHD IgM	o dată/an
Colesterolul, protrombina, ureea, glicemia, proteina totală și fracțiile ei	o dată/an
FGDS	o dată/an

**Tabelul 14. Supravegherea pacienților cu HAI de către medicul specialist**

Intervențiile și procedurile diagnostice	Frecvența
<b>Obligatoriu</b>	
Controlul la gastroenterolog, hepatolog	4 ori/an
Hemoleucograma, trombocite, reticulocite	o dată/în 8-12 săptămîni
ALT, AST, bilirubina, protrombina, albumina, GGTP, fosfataza alcalină, amilaza (pentru evaluarea eficacității tratamentului și a complicațiilor terapiei imunosupresive)	o dată/în 8-12 săptămîni
Gamaglobulinele	4 ori/an
Ig A, Ig M, Ig G ANA, ASMA, LKM 1, ADN, AMA	o dată/an
USG organelor abdominale	o dată/an
FGDS sau R-scopia esofagului și a stomacului (pentru aprecierea varicelor esofagiene/gastrice și pentru evaluarea riscului de hemoragie)	o dată/an
ECG, microradiografia cutiei toracice, analiza generală a urinei	

Fe seric, transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar, ureea, colesterolul, glucoza	o dată/an
✓ Autoanticorpii: ASGPR, SLA/LP, LC 1, anti-TPO; anti-TG etc. ✓ Crioglobuline	conform indicațiilor
<b>Diagnostic de laborator suplimentar:</b> α-fetoproteina (pentru <i>screening</i> -ul cancerului hepatic primar) Markeri virali suplimentari: ✓ AgHBe, anti-HBe, anti-HBs, anti-HBcor IgM, ADN-VHB (calitativ sau cantitativ) ✓ anti-VHD sum și IgM, ARN VHD prin PCR (calitativ sau cantitativ) ✓ anti-VHC sum și IgM, ARN VHC (calitativ sau cantitativ) anti-HSV1,2 IgG și IgM, anti-CMV IgG și IgM, anti-EBV IgG și IgM sau ADN HSV, CMV, EBV	conform indicațiilor
T-și B-limfocite	o dată/an
USG Doppler a sistemului portal	
Scintigrama hepatosplenică cu izotopii de Tc <sup>99</sup>	
Biopsia ficatului transcutanată „oarbă” sau sub controlului USG	conform indicațiilor
Tomografia computerizată	
Rezonanța magnetică nucleară	

#### C.2.4. Complicațiile (*subiectul protocoalelor separate*)

<b>Caseta 20. Complicațiile HAI</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciroza hepatică cu complicațiile sale</li> <li>• Cancerul hepatocelular</li> </ul>

## D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

<b>D.1. Instituțiile de asistență medicală</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• medic de familie;</li><li>• asistentă medicală;</li><li>• laborant.</li></ul>
	<b>Aparate, utilaj:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar;</li><li>• acces pentru USG abdominală;</li><li>• acces pentru FGDS;</li><li>• laborator clinic și biochimic standard pentru determinare de: analiză generală a sîngelui, trombocite, sumar al urinei, glucoză, colesterol, protrombină, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, amilază;</li><li>• acces pentru analizele imunologice și virusologice: AgHBs, anti-HBcor, anti-VHC, anti-VHD.</li></ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Glucocorticosteroizi: Prednisolon.</li><li>• Imunosupresive: Azatioprină.</li><li>• Hepatoprotectoare: Silimarină, Acid ursodeoxicolic.</li><li>• Antioxidante: Acid ascorbic, Retinol, Tocoferol, Seleniu.</li><li>• Antifibrozanți: Pentoxifilină.</li><li>• Aminoacizi (<i>per os</i>): Acid aspartic, Arginină, Ademetionină.</li></ul>



<p><b><i>D.2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</i></b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gastroenterolog certificat;</li> <li>• medic specialist în diagnostic funcțional;</li> <li>• radiolog;</li> <li>• medic laborant;</li> <li>• acces la consultația infecționistului;</li> <li>• asistente medicale.</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar;</li> <li>• aparat pentru USG abdominală;</li> <li>• fibrogastroduodenoscop;</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• 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, protrombină, fibrinogen, amilază serică, lipidogramă: colesterol total, HDLC, trigliceride, beta-lipoproteine;</li> <li>• laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor autoimuni: ANA, AMA, ASMA, LKM 1 etc.;</li> <li>• acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticosteroizi: Prednisolon.</li> <li>• Imunosupresive: Azatioprină.</li> <li>• Hepatoprotectoare: Silimarină, Acid ursodeoxicolic.</li> <li>• Antioxidante: Acid ascorbic, Retinol, Tocoferol.</li> <li>• Antifibrozante: Pentoxifilină.</li> <li>• Aminoacizi (<i>per os</i>): Acid aspartic, Arginină, Ademetionină.</li> </ul>

<p><b><i>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie ale spitalelor raionale, municipale</i></b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• internist;</li> <li>• medic specialist în diagnostic funcțional;</li> <li>• medic specialist în ultrasonografie și în endoscopie;</li> <li>• medic-imagist;</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• acces la consultații calificate: gastrolog/hepatolog, infecționist, nefrolog, endocrinolog.</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj:</b> aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar;</li> <li>• aparat pentru USG abdominală;</li> <li>• fibrogastroduodenoscop;</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• 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;</li> <li>• laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, LKM 1 etc.;</li> <li>• acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR calitativ.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticosteroizi: Prednisolon.</li> <li>• Imunosupresive: Azatioprină.</li> <li>• Hepatoprotectoare: Silimarină, Acid ursodeoxicolic.</li> <li>• Antioxidante: Acid ascorbic, Retinol, Tocoferol.</li> <li>• Antifibrozante: Pentoxifilină.</li> <li>• Aminoacizi: Acid aspartic, Arginină, Aminoplasmal Hepa 10%, Ademetionină.</li> </ul>

<p><b><i>D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/ hepatologie ale spitalelor municipale și republicane</i></b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gastrolog/hepatolog;</li> <li>• medic specialist în diagnostic funcțional;</li> <li>• medic specialist în ultrasonografie și în endoscopie;</li> <li>• medic-imagist;</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• acces la consultații calificate: nefrolog, endocrinolog.</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj:</b> aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar;</li> <li>• aparat pentru USG abdominală;</li> <li>• fibrogastroduodenoscop;</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• 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; <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ionograma –Na, K, Cl, Ca;</li> <li>✓ crioglobulinele;</li> <li>✓ Fe seric, transferina;</li> <li>✓ ceruloplasmina, Cu seric și urinar;</li> <li>✓ hormonii glandei tiroide – T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>;</li> <li>✓ TSH;</li> <li>✓ Anti-TPO, anti-TG;</li> </ul> </li> <li>• 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.;</li> <li>• endoscopie cu ligaturarea sau cu sclerozarea varicelor esofagiene;</li> <li>• laparoscopie;</li> <li>• colangiografie endoscopică retrogradă;</li> <li>• angiografie;</li> <li>• puncție-biopsie hepatică;</li> <li>• tomografie spiralată;</li> <li>• laborator de urgență;</li> <li>• laborator imunologic, virusologic (statutul imun celular, umoral, determinarea cantitativă a ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD și a virusurilor hepatotrope);</li> <li>• laborator bacteriologic.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticosteroizi: Prednisolon.</li> <li>• Imunosupresive: Azatioprină.</li> <li>• Hepatoprotectoare: Silimarină, Acid ursodeoxicolic.</li> <li>• Antioxidante: Acid ascorbic, Retinol, Tocoferol.</li> <li>• Antifibrozante: Pentoxifilină.</li> <li>• Aminoacizi: Acid aspartic, Arginină, Aminoplasma Hepa 10%.</li> </ul>

## E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A ameliora depistarea pacienților cu hepatită autoimună	1.1. Ponderea pacienților diagnosticați cu HAI, pe parcursul unui an	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	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 hepatită autoimună	3.1. Ponderea pacienților cu HAI, examinați și tratați conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Hepatita autoimună</i> , în condiții de ambulatoriu, pe parcursul unui an 3.2. Ponderea pacienților cu HAI, examinați și tratați conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Hepatita autoimună</i> , în condiții de ambulatoriu, pe parcursul unui an 3.3. Ponderea pacienților cu HAI, supravegheați conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Hepatita autoimună</i> , pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu HAI, examinați și tratați conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Hepatita autoimună</i> , în condiții de ambulatoriu, pe parcursul ultimului an x 100 Numărul de pacienți cu HAI, examinați și tratați conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Hepatita autoimună</i> , în condiții de ambulatoriu, pe parcursul ultimului an x 100 Numărul de pacienți cu HAI, supravegheați conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Hepatita autoimună</i> , pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HAI, examinați și tratați în condiții de ambulatoriu, pe parcursul ultimului an Numărul total de pacienți cu HAI care au făcut tratament în staționar, pe parcursul ultimului an Numărul total de pacienți cu HAI, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an
4.	A reducă 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 reducă 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

## ANEXE

### *Anexa 1. Principiile alimentației raționale*

- 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.

## **Anexa 2. 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?**

<b>Simptome</b>	<b>Semne fizice</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fatigabilitate</li><li>• Icter</li><li>• Disconfort/durere abdominală</li><li>• Prurit (blînd)</li><li>• Anorexie</li><li>• Polimialgii, poliartralgii</li><li>• Diaree</li><li>• Aspect cushingoind</li><li>• Febră (&lt;40°)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hepatomegalie</li><li>• Icter</li><li>• Splenomegalie</li><li>• Angioame stelate</li><li>• Ascită</li><li>• Encefalopatie</li><li>• Afecțiuni/manifestări autoimune prezente concomitent</li></ul>

### **Ce manifestări autoimune extrahepatice se înregistrează în hepatita autoimună?**

- Artralgii și artrite interesînd articulațiile mici și mari, au caracter tranzitoriu și reflectă activitatea bolii.
- Eruptii cutanate maculopapulare sau acneiforme.
- Aspect cushingoind 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 monoterapia cu Prednisolon sau în asocieri cu 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. Alvarez F., Berg P. A., Bianchi F. B., Bianchi L., Burroughs A. K., Cancado E. L., Chapman R. W. et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.*, 1999; 31: 929-938.
2. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. National Guideline Clearinghouse, 2007, [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov).
3. Bittencourt P. L., Farias A. Q., Porta G. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2008; 42(3): 300-5.
4. Cook G. C., Mulligan R., Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q. J. Med.*, 1971; 40: 159-185.
5. Czaja A. J., Freese D. K. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology*, 2002; 36(2): 479-97.
6. Czaja A. J. Autoimmune liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2008; 24(3): 298-305.
7. Czaja A. J. Autoimmune hepatitis in Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver diseases*. 8-th edition. Saunders ELSEVIER. Philadelphia, 2006: 1869-1884.
8. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. National Guideline Clearinghouse, 2007, [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov).
9. Fernandes N. F., Redeker A. G., Vierling J. M. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999; 94: 241-8.
10. Heneghan M. A., McFarlane I. G. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2002; 35: 7-13.
11. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Sub redacția V-T. Dumbrava, Chișinău, 2005, 334 p.
12. Herkel J., Lohse A. W. Significance of autoantibodies. *Hepatology*. 2008; 47(3): 786-8.
13. Ishibashi H., Komori A., Shimoda S. Guidelines for therapy of autoimmune liver disease. *Semin. Liver Dis.*, 2007; 27(2): 214-26.
14. Larsen F. S. Treatment of patients with severe autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, 2008; 54(1): 57-63.
15. Lohse A. W., Hennes E. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatol. Res.*, 2007; 37(3): 509.
16. McFarlane I. G. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin. Liver Dis.*, 2002; 22(4): 317-24.
17. Nakamura K., Yoneda M., Takamoto S. Effect of ursodeoxycholic acid on autoimmune associated chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999; 14: 413-8.
18. Saller., Reinhard I. Meier, Remy 2. Brignoli, Reto 3. The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases. *Drugs*. 61(14): 2035-2063, 2001.
19. Soloway R. D., Hewlett A. T. The medical treatment for autoimmune hepatitis through corticosteroid to new immunosuppressive agents: a concise review. *Ann. Hepatol.*, 2007; 6(4): 204-7.
20. Stanciu C. Boli cronice hepatice, ghid de diagnostic și tratament. *Hepatitele autoimune*. Diclescu M. și al. Editura Junimea, Iași, 2008, p. 9-20.
21. Takahashi H. Current topics relating to autoimmune hepatitis diagnosis and therapy. *Hepatol Res.*, 2007; 37(3): 510-4.
22. Vergani D., Alvarez F., Bianchi F. B. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J. of Hepatology*, 2004; 41: 677-83.
23. Zandieh I., Krygier D., Wong V. The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada. *Can. J. Gastroenterol.*, 2008; 22(4): 388-92.