

## **Hepatita autoimuna (HAI)**

### **Ghid de diagnostic si de tratament**

#### **1. Definitie**

Hepatita autoimuna (HAI) este o inflamatie prelungita si sustinuta a ficatului de cauza necunoscuta. HAI se caracterizeaza prin hepatita de interfata si infiltrat portal cu celule plasmaticice la examinarea histologica, hipergamaglobulinemie si autoanticorpi. HAI reprezinta o interactiune complexa intre factori declansatori, autoantigene, predispozitie genetica si sistemul imun.

#### **2. Diagnostic**

Sunt recunoscute trei tipuri de HAI bazate pe baza markerilor imunologici:

**2.1. Tip 1** – este cel mai frecvent subtip si se asociaza cu Ac antinucleari (ANA) si/sau anticorpi anti-muschi neted (SMA). Afecteaza toate grupele de varsta si se asociaza cu HLA DR3 (DRB1\*0301) si DR4 (DRB1\*0401)

Pacientii cu HAI tip 1 si DRB1\*0301 sunt mai tineri, recad la intreruperea tratamentului si ajung mai frecvent la transplant hepatic.

Pacientii HAI tip 1 si DRB1\*0401 sunt mai in varsta, au boli autoimune asociate si raspund mai bine la corticoterapie.

**2.2 Tip 2:** se caracterizeaza prin prezenta anticorpilor anti LKM1 si se asociaza frecvent cu HLA-DRB1\*0701

O forma de HAI tip 2 se asociaza sindromuul APECED (poliendocrinopatie autoimuna- candidioza - distrofie ectodermala)

**2.3 Tip 3** – se caracterizeaza prin prezenta anticorpilor antiSLA/LP (formimino transferaz ciclodeaminaza si argininosuccinatliaza). Tipul 3 asociaza cu HLADR3 si frecvent recad postterapeutic.

## 1. Diagnostic

#### 4.2.8. Depistarea hepatocarcinomului (HCC)

HCC este rar asociat hepatitei autoimune. Pacientii in stadiul de ciroza sunt monitorizati pentru depistarea HCC prin determinarea  $\alpha$ -fetoproteinei si ecografie hepatica o data la 12 luni.

#### 4.2.9. Situatii speciale

##### 4.2.9.1 Sarcina

Terapia consta in corticosteroizi si/sau azatioprina, ambele doze fiind sigure pentru sarcina. Exista un risc de prematuritate.

##### 4.2.9.2. Asociere HAI + hepatita VHC

Se va trata mai intai hepatita autoimuna cu imunosupresive sau imunosupresive si corticosteroizi deoarece IFN agraveaza HAI sau genereaza aparitia altor afectiuni autoimune.

#### Scor diagnostic pentru hepatita autoimuna atipica la adulti.

Categorie	Factor	Scor	Categorie	Factor	Scor
Sex	Femeie	<b>+2</b>	Boala imuna simultana	Orice boala nonhepatica de natura imuna.	<b>+2</b>
Raport fosfataza alcalina : AST (sau ALT)	>3	<b>-2</b>	Alti autoanticorpi	Anti-SLA/LP, actina, LC1, pANCA	<b>+2</b>
	<1.5	<b>+2</b>			
$\Gamma$ -globuline sau IgG (Coeficient x valori normale)	>2.0	<b>+3</b>	Caracteristici histologice	Hepatita de interfata	<b>+3</b>
	1.5-2.0	<b>+2</b>		Celule plasmaticice	<b>+1</b>
	1.0-1.5	<b>+1</b>		Rozete	<b>+1</b>
	<1.0	<b>0</b>		Nici una din cele de sus	<b>-5</b>
				Modificari biliare	<b>-3</b>
				Caracteristici atipice	<b>-3</b>

Categorie	Factor	Scor	Categorie	Factor	Scor
Titruri ANA, SMA, sau anti-LKM1	>1:80	<b>+3</b>	HLA	DR3 sau DR4	<b>+1</b>
	1:80	<b>+2</b>			
	1:40	<b>+1</b>			
	<1:40	<b>0</b>			
AMA	Pozitiv	<b>-4</b>	Raspuns la tratament	Remisiune	<b>+2</b>
				Remisiune cu recadere	<b>+3</b>
Markeri virali de infectie activa	Pozitiv	<b>-3</b>			
	Negativ	<b>+3</b>			
Droguri hepatotoxice	Da	<b>-4</b>	Scor pre-tratament		
	Nu	<b>+1</b>	Diagnostic cert		<b>&gt;15</b>
			Diagnostic probabil		<b>10-15</b>
Alcool	<25 g/zi	<b>+2</b>	Scor post-tratament		
	>60 g/zi	<b>-2</b>	Diagnostic cert		<b>&gt;17</b>
			Diagnostic probabil		<b>12-17</b>

atingerea dozelor de intretinere.

### 1.2.6. Terapii alternative

Pentru pacientii cu insuficienta terapeutică include utilizarea ciclosporinei, acidului ursodeoxicolic, budesonid, 6-mercaptopurani, methotrexat, ciclofosfamida, mycophenolat mofetil.

Transplantul hepatic este recomandat la pacientii care evoluează defavorabil în timpul sau după tratamentul cu corticosteroizi.

Recurența bolii îmbracă o formă ușoară și bine controlată terapeutic folosinduse cu succes ciclosporina și corticosteroizi.

### 4.2.7. Monitorizarea efectelor secundare:

Efecte secundare ale prednisonului se întâlnesc la 13% dintre cazuri necesitând reducerea dozei sau întreruperea prematură a terapiei: osteoporoză și compresie vertebrală, necroză aseptică, diabet zaharat tip 2, cataractă, hipertensiune, infecții, psihoză, modificări cosmetice (trăsături cushingoide, acnee, obezitate truncală).

Efecte secundare ale azatioprinei secundare se dezvoltă în mai puțin de 10% din pacientii tratați cu 50mg azatioprină/zi: hepatită colestatică, boala veno-ocluzivă, pancreatită, sindrom emetizant sever, rash, supresie medulară.

#### 4.2.4. Recadere dupa obtinerea remisiunii

Se considera recadere daca transaminazele au crescut de peste 3 x N si gamaglobuli-nele IgG > 2g/dl.

Recaderile sunt obisnuite la cei cu ciroza hepatica documentata histologic initial si la cei cu HLA D1, B8, DR3.

Pentru acesti pacienti exista doua optiuni terapeutice:

1. Terapie indefinita cu doze mici de prednison (10mg/zi sau 7,5 mg/zi) pentru a mentine transaminazele sub 5 x N
2. Terapie indefinita cu azatioprina (se incepe cu 2mg/kg si se scade progresiv pana la 50mg/zi). Efectele secundare ale azatioprinei pe termen lung sunt mielosupresia (7%), limfopenia (57%), diverse malignitati (8%).

#### 4.2.5. Raspuns suboptimal la terapia initiala

Ineficienta tratamentului semnifica agravarea clinica, de laborator si histologica si apare la 9% din pacienti. La acesti pacienti se va administra prednison in monoterapie in doza de 60mg/zi sau prednison 30mg/zi + azatioprina 150mg/zi. Schema terapeutica se continua cel putin 1 luna, dupa care prednisonul se scade cu 10mg si azatioprina cu 50mg dupa fiecare luna de ameliorare clinica si de laborator. Reducerea dozelor se face pana la

## 4. Tratament

Tratamentul HAI are 3 componente:

1. terapie specifica, care consta in terapie antiinflamatorie/imunosupresiva;
2. preventia si tratarea efectelor secundare cortizonice;
3. preventia si tratamentul complicatiilor cirozei autoimune.

### 4.1. Indicatii de tratament:

Absolute:

AST seric > 10 X N

AST > 5 X N si  $\gamma$ -globuline > 2X N

Necroza in punti sau necroza multiacinara la examen histologic

Relative:

Simptome (fatigabilitate, artralгии, icter)

AST si/sau  $\gamma$ -globuline sub criteriile absolute

Hepatita de interfata

Pentru pacientii cu indicatii relative tratamentul va fi diferit in functie de datele clinice. HAI simptomatice trebuie intotdeauna tratate. Alegerea medicamentului si a dozei vor fi individualizate in raport cu severitatea si activitatea bolii (simptome, gradul cresterii transaminazelor si  $\gamma$ -globulinelor/IgG, elemente histologice, efecte secundare potentiale ale drogurilor).

## 4.2. Tratamentul

Sunt recomandate doua protocoale: monoterapie cu prednison sau terapie combinata prednison-azathioprina. Al doilea protocol este preferat datorita efectelor secundare mai rare.

### 4.2.1. Monoterapie.

#### 4.2.1.1. Terapia de initiere

Prednison 0,5 - 1mg/kg (nu mai mult de 60mg/zi) doza care se continua pana la instalarea remisiunii, definita ca lipsa simptomelor clinice, teste de laborator normale, cu exceptia transaminazelor, care trebuie sa fie sub 2 x N, trasaturi histologice minime sau fara activitate inflamatorie.

Prednisonul se reduce gradat, doza de prednison fiind scazuta cu 5 - 10mg/saptamana pana la doza de 30mg/zi, dupa care scaderea va fi de 2,5 mg/saptamana.

#### 4.2.1.2. Terapia de intretinere

Doza de Prednison trebuie sa fie sub 10 mg/zi sau 10 mg/la 2 zile.

Acidul ursodeoxicolic poate fi asociat in momentul scaderii dozelor de prednison, si continuat pana la sfarsitul terapiei.

### 4.2.2. Terapia combinata

Initial se administreaza Prednison 30 mg/zi plus Azathioprina 50 mg/zi pana la obtinerea remisiunii.

Ulterior se scade doza de prednison pana la 10 mg/zi, mentinandu-se aceeasi doza de azatioprina.

Monoterapia cu prednison se prefera in cazul citopeniilor, deficienta de tiopurinmetil- transferaza, sarcina, malignitati, durata scurta (<6luni) a tratamentului.

Terapia combinata se prefera in conditii de postmenopauza, osteoporoza, diabet zaharat, obezitate, acnee, labilitate emotionala, hipertensiune.

Se recomanda ca terapia de mentinere sa continue cel putin 6 luni dupa imbunatatirea tabloului histologic. Remisiunea sustinuta fara tratament esta buna la pacientii care au primit terapie imunosupresoare continua 4 ani fata de cei care au primit terapie 2 ani sau mai putin de 2 ani (67% vs 17% vs 10%)

### 4.2.3. Evaluarea eficientei tratamentului.

Criteria de evaluare a raspunsului terapeutic

1. Reducerea activitatii bolii reflectata de nivelul transaminazelor si bilirubinei.
2. Imbunatatirea functiei hepatice apreciata prin timpul de protrombina si albuminemie.
3. Supresia raspunsului imun apreciat prin nivelul seric al  $\gamma$ glob/IgG. Nivelul autoanticorpilor nu coreleaza cu activitatea bolii.
4. Histologic – aspect normal sau leziuni minime. Prezenta hepatitei de interfata prezice recaderea la intreruperea tratamentului.