



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

**Hepatita autoimună la copil**  
**protocol clinic național**

**PCN-256**

**Chișinău, 2016**

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din, proces verbal nr.2 din 24.05.2016**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.599 din 22.07.2016 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Hepatita autoimună la copil”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

**Ion Mihu** IMSP Institutul Mamei și Copilului  
**Olga Tighineanu** IMSP Institutul Mamei și Copilului

**Recenzenți oficiali:**

**Victor Ghicavii** Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
**Valentin Gudumac** Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
**Iurie Osoianu** Compania Națională de Asigurări  
**Maria Cumpana** Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate  
**Vladislav Zara** Agenția Medicamentului  
**Ghenadie Curocichin** Comisia de specialitate a MS în medicina de familie

## CUPRINS

<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT .....</b>	<b>1</b>
<b>PREFAȚĂ.....</b>	<b>4</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....</b>	<b>5</b>
A.1. Diagnostic	5
A.2. Codul bolii	5
A.3. Utilizatorii	5
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data reviziei următoare	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului	5
A.8. Definițiile folosite în document	6
A.9. Informație epidemiologică	6
<b>B. PARTEA GENERALĂ.....</b>	<b>7</b>
B.1. Nivel de asistență medicală primară	7
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	8
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	9
<b>C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ .....</b>	<b>11</b>
C 1.1. Managementul de conduită	11
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....</b>	<b>12</b>
C.2.1. Clasificarea	12
C.2.2. Factorul etiologic și factorii de risc	12
C.2.3. Profilaxia	12
C.2.4. Screening-ul	12
C.2.5. Conduita pacientului	12
C.2.5.1. Anamneza .....	12
C.2.5.2. Examenul clinic.....	13
C.2.5.3. Investigații paraclinice.....	14
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial .....	16
C.2.6. Tratamentul	16
C.2.7. Complicațiile	19
C.2.8. Supravegherea	19
<b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI .....</b>	<b>20</b>
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară .....	20
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator.....	20
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească.....	21
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI .....</b>	<b>21</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>22</b>
<b>ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU HEPATITĂ AUTOIMUNĂ.....</b>	<b>23</b>
<b>ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „HEPATITA AUTOIMUNĂ LA COPIL” .....</b>	<b>24</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>AgHBs</b>	<i>Antigenul de suprafață al virusului hepatitei B</i>
<b>ALT</b>	<i>Alaninaminotransferaza</i>
<b>ANA</b>	<i>Anticorp anti-nuclear</i>
<b>anti HCV</b>	<i>Anticorp ai virusului hepatitei C</i>
<b>anti LC</b>	<i>Anticorp anti-citosol hepatocitar</i>
<b>anti LKM</b>	<i>Anticorp anti-microzom ficat/rinichi</i>
<b>anti SLA/LP</b>	<i>Anticorp contra antigenului solubil hepatic/antigen ficat/pancreas</i>
<b>ASL-O</b>	<i>Antistreptolizina-O</i>
<b>AST</b>	<i>Aspartataminotransferaza</i>
<b>CIC</b>	<i>Complex imun circulant</i>
<b>CIM-X</b>	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
<b>CMV</b>	<i>Citomegalovirus</i>
<b>Cu</b>	<i>Cupru</i>
<b>EASL</b>	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
<b>EBV - EBNA</b>	<i>Antigen anti-nuclear al virusului Epstein - Barr</i>
<b>EBV - EA</b>	<i>Antigen precoce al virusului Epstein - Barr</i>
<b>EBV - VCA</b>	<i>Antigen anti-capsida virusului Epstein - Barr</i>
<b>FA</b>	<i>Fosfataza alcalină</i>
<b>FR</b>	<i>Factor reumatoid</i>
<b>GGT</b>	<i>Gama glutamiltranspeptidaza</i>
<b>HAI</b>	<i>Hepatita autoimună</i>
<b>HAV</b>	<i>Hepatită virală A</i>
<b>HCV</b>	<i>Hepatita virală C</i>
<b>HDV</b>	<i>Hepatită virală D</i>
<b>HIV</b>	<i>Virusul imunodeficienței umane</i>
<b>HSV</b>	<i>Virusul herpes simplex</i>
<b>Ig</b>	<i>Imunoglobulină</i>
<b>IMSP</b>	<i>Instituție Medico-Sanitară Publică</i>
<b>LDH</b>	<i>Lactatdehidrogenaza</i>
<b>MS</b>	<i>Ministerul Sănătății</i>
<b>N</b>	<i>Norma</i>
<b>PCR</b>	<i>Proteina C reactivă</i>
<b>Rh</b>	<i>Antigenul D de suprafață a eritrocitelor</i>
<b>RM</b>	<i>Republica Moldova</i>
<b>RMN</b>	<i>Rezonanța magnetică nucleară</i>
<b>RUV</b>	<i>Raze ultraviolete</i>
<b>SMA</b>	<i>Anticorp anti-musculatură netedă</i>
<b>SUA</b>	<i>Statele Unite ale Americii</i>
<b>UI</b>	<i>Unitate internațională</i>
<b>ULN</b>	<i>Limita superioară de normă</i>
<b>VSH</b>	<i>Viteza de sedimentare a hematiilor</i>

## PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului. Protocolul de față a fost fundamentat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Hepatita autoimună la copil” și va servi drept matrice pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCATIVĂ

### A.1. Diagnostic:

1. Hepatită autoimună, tip I.
2. Hepatită autoimună, tip II.
3. Hepatita autoimună tip III.

### A.2. Codul bolii (CIM 10):

**K 73** – Hepatită cronică, neclasată la alte locuri.

### A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medic de familie și asistentele medicale de familie);
- Centrele de sănătate (medic de familie);
- Centrele medicilor de familie (medic de familie);
- Instituțiile/secțiile consultative (hepatolog, gastroenterolog);
- Asociațiile medicale teritoriale (medic de familie, pediatru, hepatolog, gastroenterolog, infecționist);
- Secțiile de copii ale spitalelor raionale și municipale (pediatru, hepatolog, gastroenterolog, infecționist);
- Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului (hepatolog, gastroenterolog).

### A.4. Scopurile protocolului:

1. Diagnosticul precoce.
2. Inducerea remisiei clinice, biochimice, histologice și ameliorarea pronosticului.



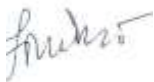

### A.5. Data elaborării protocolului: 2016




### A.6. Data reviziei următoare: 2019

### A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția deținută
<b>Dr. Miha Ion</b> , profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale.	Șef secție gastroenterologie și hepatologie IMSP, Institutul Mamei și Copilului. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”.
<b>Dr. Tighineanu Olga</b>	Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

### Protocolul a fost discutat aprobat si contrasemnat:

Denumirea institutiei	Persoana responsabila – semnatura
Societatea Științifico-Practică a Pediatriilor din Moldova	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Comisia Științifico-Metodică de profil „Pediatrie”	
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** este un proces idiopatic autoimun, cu afectare portală, cu evoluție în ciroză hepatică pînă la insuficiență hepatică.

#### A.9. Informație epidemiologică:

- **Incidența generală:**

- Europa: 16-18 cazuri la 100.000;
- Europa de Vest: 69 cazuri la 1.000.000, cu o rată de 20% din hepatitele cronice, America de Nord 11-23%;
- Norvegia și Suedia: 1-2 cazuri la 100.000;
- Danemarca incidența s-a dublat între 1994-2012: 24 cazuri la 100.000 (2012).

- **Prevalența generală:**

- SUA (Alaska): 42,9 cazuri la 100.000;
- Noua Zeelandă: 24,5 cazuri la 100.000 de locuitori;
- Norvegia și Suedia: 11-17 la 100.000;

- **Repartiția geografică este variată:**

- tip I: 2 din 100 000 persoane/anual printre populația din Caucaz;
- tip II: mai frecvent în Europa de Sud comparativ cu Europa nordică, SUA și Japonia.

#### A.10. Metodologia

**Tabelul 1. Categoriile de dovezi, conform EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, 2015.**

Gradul	Recomandări
I	Studii clinice randomizate
II - 1	Studii caz-control
II - 2	Studii de cohortă sau caz-control
II - 3	Experimente necontrolate
III	Recomandări, studii epidemiologice descriptive

## B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metode de profilaxie primară nu se întreprind.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Măsuri de profilaxie primară specifică nu se întreprind (caseta 3).</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuarea incidenței hepatitei autoimune.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preîntâmpinarea factorilor de risc (caseta 2).</li> </ul>
1.3. Screening-ul (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depistarea precoce și recomandarea conduitei terapeutice.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening-ul grupurilor de risc (caseta 4).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de hepatită autoimună (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza pentru elucidarea factorilor de risc.</li> <li>• Manifestările clinice: icter (58%), fatigabilitate (57%), anorexie (47%), dureri abdominale (38%), paloare tegumentelor (26%).</li> <li>• Investigațiile inițiale de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST), sumarul urinei.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza și evaluarea factorilor de risc (casetele 2, 5).</li> <li>• Examenul clinic (casetele 6-8).</li> <li>• Diagnosticul diferențial (tabelul 5, caseta 11).</li> <li>• Investigații paraclinice obligatorii (tabelul 4).</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigații paraclinice recomandabile (tabelul 4).</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirmarea diagnosticului de hepatită autoimună, prin evaluarea: anamnezei, manifestărilor clinice și examinărilor paraclinice, teste imunologice specifice.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toți pacienții cu suspecție la hepatită autoimună vor fi îndreptați la gastroenterolog, hepatolog.</li> <li>• Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 18).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respectarea regimului igieno-dietetic în perioadele de acutizare.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomandări privind modificarea regimului igieno-dietetic (caseta 12).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul imunosupresor pentru ameliorarea calității vieții și reducerea complicațiilor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conduită terapeutică individualizată (casetele 13-15, tabelele 6,7).</li> <li>• Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor (caseta 16).</li> </ul>
<b>4. Supravegherea</b> (C.2.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menținerea remisiei clinice.</li> <li>• Prevenția complicațiilor.</li> <li>• Estimarea reacțiilor adverse la terapia imunosupresoare.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția hepatitei autoimune, în comun cu medicul hepatolog, gastroenterolog, pediatru și medicul de familie.</li> </ul>

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metode de profilaxie primară la moment nu se întreprind.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Măsuri de profilaxie primară specifică nu se întreprind (caseta 3).</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminuarea incidenței hepatitei autoimune.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preîntâmpinarea factorilor de risc (caseta 2).</li> </ul>
1.3. Screening-ul (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depistarea precoce și recomandarea conduitei terapeutice.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Screening-ul grupurilor de risc (caseta 4).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de hepatită autoimună (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza pentru elucidarea factorilor de risc.</li> <li>Manifestările clinice: icter (58%), fatigabilitate (57%), anorexie (47%), dureri abdominale (38%), paloare tegumentelor (26%).</li> <li>Investigațiile de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (proteina și fracțiile ei, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, GGT), sumarul de urină.</li> <li>Teste imunologice (anti CMV IgM, anti CMV IgG; Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG; AgHBs, anti HCV).</li> <li>Teste imunologice specifice (IgG, IgM, IgA, ANA, SMA, LKM-1, LKM-3, LC-1, SLA/LP).</li> <li>Examenul ecografic pentru depistarea modificărilor structurale hepatice și complicațiilor.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor de risc (casetele 2, 5).</li> <li>Examenul clinic (casetele 6-8).</li> <li>Diagnosticul diferențial (tabelul 5, caseta 11).</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii (tabelul 4).</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Investigații paraclinice recomandabile (tabelul 4).</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmarea diagnosticului de hepatită autoimună, prin evaluarea: anamnezei, manifestărilor clinice și examinărilor paraclinice, teste imunologice specifice.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toți pacienții cu suspecție la hepatită autoimună vor fi îndreptați la hepatolog/gastroenterolog pediateru.</li> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 18).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Respectarea regimului igieno-dietetic în acutizare.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igieno-dietetic (caseta 12).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamentul imunosupresor pentru ameliorarea calității vieții și reducerea complicațiilor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conduită terapeutică individualizată (casetele 13-15, tabelele 6,7).</li> <li>Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor</li> </ul>



<b>4. Supravegherea</b> (C.2.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menținerea remisiei clinice.</li> <li>• Prevenția complicațiilor.</li> <li>• Estimarea reacțiilor adverse la terapia imunosupresoare.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția hepatitei autoimune, în comun cu medicul de medicul hepatolog, gastroenterolog, pediatru și medicul hepatolog, gastroenterolog, pediatru și medicul de familie.</li> </ul>

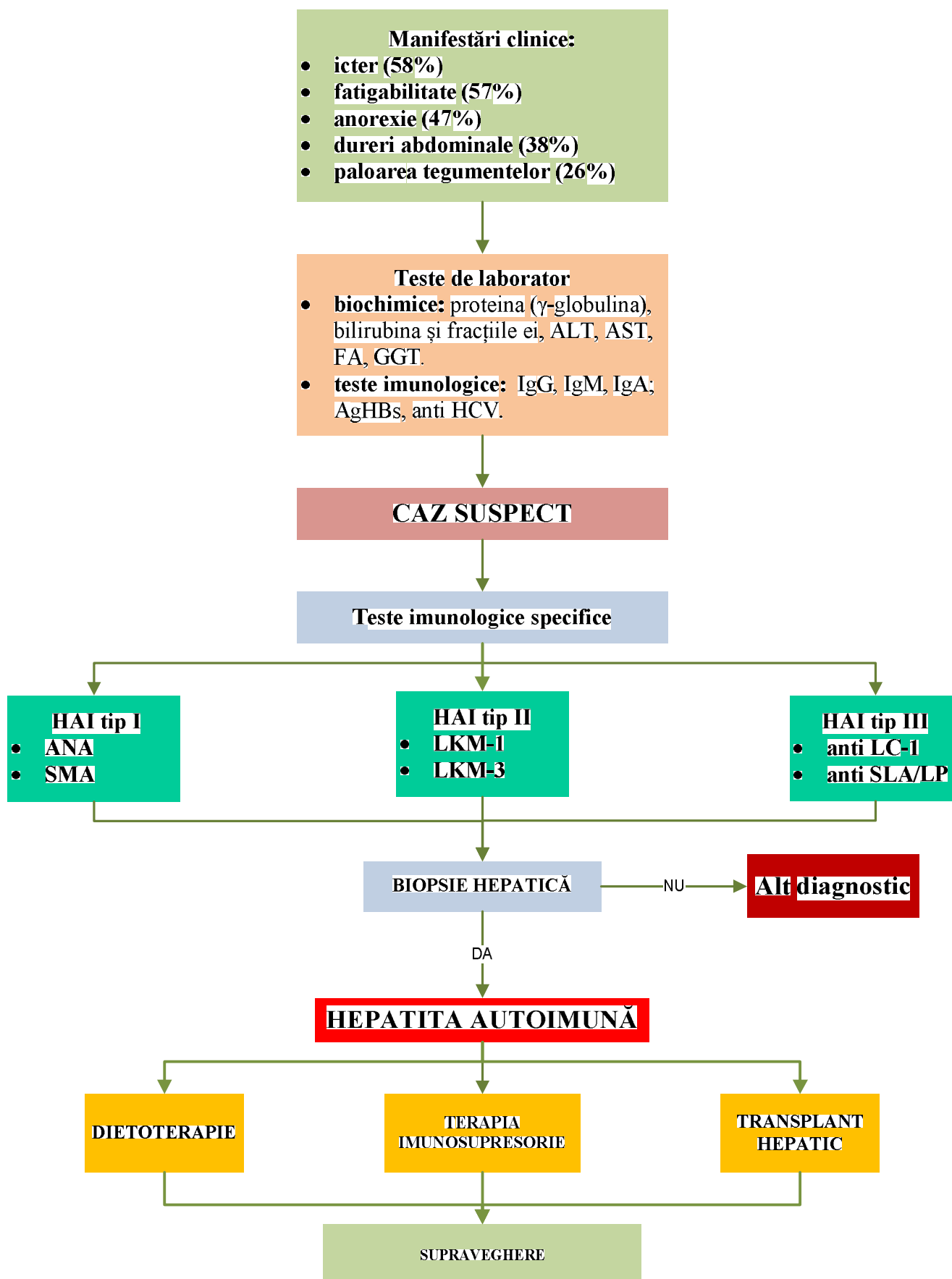
### B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Spitalizare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitalizarea este necesară pentru inițierea terapiei imunosupresoare și în prezența complicațiilor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare (casetă 18).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de hepatită autoimună (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza pentru elucidarea factorilor de risc.</li> <li>• Manifestările clinice: icter (58%), fatigabilitate (57%), anorexie (47%), dureri abdominale (38%), paloare tegumentelor (26%).</li> <li>• Investigațiile de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (proteina și fracțiile ei, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, GGT).</li> <li>• Teste imunologice (anti CMV IgM, anti CMV IgG; Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG; AgHBs, anti HCV).</li> <li>• Teste imunologice specifice (IgG, IgM, IgA, ANA, SMA, LKM-1, LKM-3, LC-1, SLA/LP).</li> <li>• La necesitate pot fi utilizate investigații paraclinice: examen ecografic, esofagogastroduodenoscopia, RMN abdominală în regim colangiografic, biopsia hepatică.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza și evaluarea factorilor de risc (casetele 2, 5).</li> <li>• Examenul clinic (casetele 6-8).</li> <li>• Diagnosticul diferențial (tabelul 5, caseta 11).</li> <li>• Investigații paraclinice obligatorii (tabelul 4).</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigații paraclinice recomandabile (tabelul 4).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respectarea regimului igienico-dietetic în perioadele de acutizare și remisiune clinică.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respectarea regimului igienico-dietetic (casetă 12).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul imunosupresor pentru ameliorarea calității vieții și reducerea complicațiilor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conduită terapeutică individualizată (casetele 13-15, tabelele 6,7).</li> <li>• Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor</li> </ul>

<b>4. Externarea</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Durata aflării în staționar poate fi 7-14-21 zile, în funcție de evoluția bolii, complicații și de eficacitatea tratamentului.</li></ul>	Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține: <ul style="list-style-type: none"><li>✓ diagnosticul precizat desfășurat;</li><li>✓ rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat;</li><li>✓ recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient.</li></ul> <b>OBLIGATORIU:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aplicarea criteriilor de externare (caseta 18).</li><li>• Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii, conform planului tip de supraveghere (tabelul 8).</li><li>• Oferirea informației pentru pacient (Anexa 1).</li></ul>

## C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

### C 1.1. Managementul de conduită



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

### C.2.1. Clasificarea

#### Caseta 1. Clasificarea

- Hepatita autoimună tip I
- Hepatita autoimună tip II
- Hepatita autoimună tip III

### C.2.2. Factorul etiologic și factorii de risc

#### Caseta 2. Factorul etiologic și factorii de risc

- **Factorul genetic:** transmitere autosomal dominantă (complexul HLA de pe cromosomul 6).
- **Apartenența rasială și etnică:** afectează toate grupurile etnice.
- **Apartenența gender:** fete/băieți - 3/1, iar HAI tip III fete/băieți 4/1 – 10/1.
- **Vârsta:**

Tipul hepatitei	Vârsta medie	Debut
HAI tip I, tip mixt	9,8 ani	10 – 20 ani și 45 – 70 ani
HAI tip II, tip pediatric	6,3 ani	2-14 ani
HAI tip III, tip adult	orice vârstă	

- **Patologii asociate:**

HAI tip I		HAI tip II
– colita ulcerosă	– vasculita	– poliendocrinopatii
– colangita sclerozantă primară	– glomerulonefrita	– alopecia areata
– artrita		– tiroidita
<i>Comune:</i> diabet zaharat		

- **Factorul medicamentos:** diclofenac, indometacina, metildopa, interferon, ranitidina, minociclina (grupa tetraciclinelor), nitrofurantoin, infliximab, ezetimib și atorvastatina (preparate hipolipidemice), ornidazol.
- **Factorul infecțios:** hepatita A, hepatita B, hepatita C, hepatita E, infecția cu *CMV*, infecția cu *virus Epstein Barr*.
- **Consumul de alcool, drogurile** (la adolescenți).

### C.2.3. Profilaxia

#### Caseta 3. Profilaxia

- **Profilaxia primară** – nu există.
- **Profilaxia secundară**
  - excluderea factorilor de risc;
  - toți pacienții cu HAI trebuie vaccinați contra hepatitei A și B, anual contra gripei (gradul III).

### C.2.4. Screening-ul

#### Caseta 4. Screening-ul

- Screening primar nu există.
- Screening-ul secundar constă în excluderea HAI la rudele de gradul I.

### C.2.5. Conduita pacientului

#### C.2.5.1. Anamneza

#### Caseta 5. Repere anamnestice

- factorii de risc;
- manifestările clinice.

### C.2.5.2. Examenul clinic

#### Caseta 6. Manifestările clinice

- **Debutul:**
  - în perioada prepubertară, uneori în primul an de viață;
  - 2/3 *asimptomatic sau insidios prin simptome nespecifice*: starea de rău general, oboseală, anorexie, scăderea în greutate, greață, prurit, icter, dureri în hipocondrul drept și poliartralgie cu implicarea articulațiilor mici;
  - 1/3 *debut acut* (40% din pacienții cu HAI tipul I) sau fulminant prin dezvoltarea ascitei și varicelor esofagiene.
- **Manifestările clinice:**
  - icter (58%), fatigabilitate (57%), anorexie (47%), dureri abdominale (38%), paloare tegumentelor (26%).
- **Formele evolutive:**
  - *acută „acute hepatitis like”* (1/3 cazuri): insuficiență hepatică cu encefalopatie, ascită, varice esofagiene, anorexie, icter însoțit cu urină hiperchromă și scaun acolic.
  - *cronică* manifestări nespecifice: scăderea poftei de mâncare și a capacității de atenție, astenie, somnolență, febră, acnee, la adolescente amenoreea, uneori artralgii.

#### Caseta 7. Manifestări extradigestive

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mucocutanate:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– purpura vasculară, uneori chiar cu manifestări necrotice și sindrom Raynaud;</li> <li>– erupții maculopapuloase;</li> <li>– manifestări alergice;</li> <li>– eritem similar lupusului eritematos;</li> <li>– livedo reticularis;</li> <li>– eritem nodos;</li> <li>– adenopatii generalizate.</li> </ul> </li> <li>• <b>Osteoarticulare:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– artralgii migratoare, nedeformante, localizate la toate articulațiile inclusiv cele mari, în asocierie cu subfebrilitate;</li> <li>– uneori artrite recurente.</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Endocrine:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– sindromul Cushing (acnee, hirsutism, vergeturi abdominale violacee);</li> <li>– tiroidita Hashimoto;</li> <li>– mixedemul sau tireotxicoza;</li> <li>– ginecomastia (la băieți în perioada prepubertară și pubertară).</li> </ul> </li> <li>• <b>Hematologice:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– epistaxis;</li> <li>– gingivoragii;</li> <li>– echimoze la traumatisme minime;</li> <li>– uneori hemoragii pulmonare, digestive sau genitale la adolescente.</li> </ul> </li> </ul> |
|--|---|

#### Caseta 8. Examenul fizic

- **forma acută:**
  - 90-95% hepatomegalie moderată, indoloreă cu suprafața netedă, regulată;
  - 80% splenomegalie minimă sau moderată;
  - 58% icter;
  - 26% tegumente palide.
- **forma cronică:**
  - 90-95% hepatomegalie, uneori ficat nepalpabil (ficat atrofic);
  - în *ciroză hepatică compensată* – splenomegalie, steluțe vasculare, „cap de meduză” (circulație colaterală abdominală), eritroza palmară, atrofie testiculară, ginecomastie;
  - în *ciroza hepatică decompensată* – icter, ascita, edeme periferice și encefalopatia hepatică.

### C.2.5.3. Diagnosticul

#### Caseta 9. Recomandări

1. Diagnosticul de HAI: hipergammaglobulinemia, anticorpii autoimuni și biopsia hepatică (II-2).
2. IgG crescute, în absența cirozei hepatice, IgA și IgM în limitele normei (II-3).
3. IgG sau  $\gamma$ -globulinele în limitele normei nu exclud diagnosticul de HAI (III).

**Tabelul 2. Teste de laborator și investigații paraclinice**

Teste generale	Particularități
<b>Hemoleucograma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- anemie normocromă;</li> <li>- trombocitopenie (40%, predominant HAI tip I);</li> <li>- leucopenie (30%);</li> <li>- eozinofilie (9-48%);</li> <li>- VSH accelerat;</li> <li>- pancitopenie moderată (hipersplenism).</li> </ul>
<b>Teste biochimice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>proteinele și fracțiile</b> – N sau <math>\uparrow</math>, în 40% până 80g/l, din conținutul globulinelor și în special <math>\gamma</math>-globulinelor: <ul style="list-style-type: none"> <li>- în 30-80% <math>\gamma</math>-globulinele sunt crescute, în corelație cu gradul de extindere infiltratelor hepatice inflamatorii limfoplasmocitare;</li> <li>- în remisie <math>\gamma</math>-globulinemia persistă multe luni după revenirea la normă a transaminazelor.</li> </ul> </li> <li>- <b>ALT, AST</b> – <math>\uparrow</math> (60%), corelează slab cu gravitatea necrozei hepatocitare.</li> <li>- <b>bilirubina</b> – N sau <math>\uparrow</math> (50%), ambele fracții: <ul style="list-style-type: none"> <li>- raportul bilirubina directă cu cea totală <math>&gt;50\%</math>, valorile <math>&lt;50\%</math> sunt prezente în formele colestatice.</li> </ul> </li> <li>- <b>FA</b> – <math>\uparrow</math>;</li> <li>- <b>colinesteraza</b> – <math>\downarrow</math>, corelează cu albumina și protrombina <math>\downarrow</math>;</li> <li>- <b>timpul de protrombină</b> – în stadiu precoce, este prelungit cu cel puțin 4 secunde și prelungit marcat în afectarea hepatică avansată;</li> <li>- <b>albumina</b> – N sau <math>\downarrow</math>;</li> <li>- <b><math>\alpha</math>-fetoproteina serică</b> peste 15 ng/ml (1/3 pacienți).</li> </ul>
<b>Teste imunologice specifice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HAI tip I – ANA și/sau SMA</li> <li>- HAI tip II – LKM-1, LKM -3 și/sau LC-1</li> <li>- HAI tip III – SLA și/sau LP</li> </ul> <p><b>Imunoglobulinele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ig G – 70-100%</li> <li>- Ig M – 40%</li> <li>- Ig A – 20%</li> </ul>
<b>Teste imunologice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- anti CMV IgM, anti CMV IgG;</li> <li>- Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG;</li> <li>- AgHBs, anti HCV.</li> </ul>
<p><i>Notă: Titru de autoanticorpi 1:40 este semnificativă la adulți, în timp ce la copii titrurile de 1:20 pentru ANA și SMA și 1:10 pentru anti LKM-1, sunt relevante clinic, deoarece reactivitatea la autoanticorpi la copii este crescută. Titru înalt anti LKM-1 confirmă diagnosticul de HAI, în lipsa modificărilor în biopsia hepatică.</i></p>	
<b>Examenul ecografic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidențierea modificărilor structurale hepatice și organelor adiacente, depistarea complicațiilor și patologiilor concomitente.</li> </ul>
<b>Esofagogastroduodenoscopia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vizualizarea varicelor esofagiene.</li> </ul>
<b>RMN în regim colangiografic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vizualizarea arborelui biliar intra- și extrahepatic.</li> </ul>
<b>Biopsia hepatică</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În spațiile portale multiple infiltrate inflamatoare cronice, formate</li> </ul>

	<p>din limfocite CD<sub>4</sub>, plasmocite, histiocite, fibroblaști, neutrofile și Ig G;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• În leziunile moderate este prezent numai “<i>piece meal necrosis</i>” fără septurti conjunctive;</li> <li>• În leziunile severe necroze intralobulare extinse „<i>bridging necrosis</i>”, cu septuri conjunctive.</li> </ul>
--	---

**Tabelul 3. Criterii de diagnostic pentru hepatita autoimună, International Autoimmune Hepatitis Group, 2008.**

Variabile	Valori de referință	Puncte
ANA sau SMA	≥1:40	+1
ANA sau SMA	≥1:80	+2
sau LKM	≥1:40	+2
sau SLA/LP	pozitiv	+2
IgG	> ULN	+1
	> 1,1× ULN	+2
examenul histologic	Suspecție la HAI	+1
	HAI tipică	+2
excluderea hepatitelor virale	da	+2
<b>≥6 suspect HAI</b>		
<b>≥7 confirmată HAI</b>		

**Tabelul 4. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale primare, specializate de ambulator și spitalicească.**

Investigația	AM primară	AM de ambulator	AM spitalizată
Hemoleucograma	O	O	O
Sumarul urinei	O	O	O
Coprograma	O	O	O
Examen coproparazitologic	O	O	O
Bilirubina și fracțiile	O	O	O
ALT, AST	O	O	O
Proteinele și fracțiile		O	O
Fosfataza alcalină		O	O
Colinesteraza		R	O
GGT, LDH		O	O
Albumina		O	O
Protrombina		O	O
Fibrinogen		O	O
Timpul de coagulare		O	O
Ureea		O	O
Creatinina		O	O
Glucoza		O	O
Fe seric, transferina, feritina		O	O
Ig G, M, A		O	O
ANA		R	O
SMA		R	O
anti SLA/LP		R	O
anti LKM-1		R	O
anti LKM-3		R	O
anti LC-1		R	O

<i>anti HAV</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>AgHBs</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>anti HCV</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>anti HDV</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>HIV ag/ab</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>anti HSV tip 1,2 IgM,G</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>CMV IgM, CMV IgG</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>anti EBV - VCA IgM</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>anti EBV - VCA IgG</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>anti EBV - EA IgG</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>anti EBV - EBNA IgG</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>α-fetoproteină</i>		<b>R</b>	<b>O</b>
<i>Ceruloplasmina, Cu seric și urinar</i>		<b>R</b>	<b>O</b>
<i>T și B limfocite</i>		<b>R</b>	<b>O</b>
<i>CIC</i>		<b>R</b>	<b>O</b>
<i>PCR</i>		<b>R</b>	<b>O</b>
<i>FR, ASL-O</i>		<b>R</b>	<b>O</b>
<i>Grupa sanguină, Rh</i>		<b>R</b>	<b>O</b>
<i>Examenul ecografic</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Examenul ecografic Doppler a sist. portal</i>		<b>R</b>	<b>O</b>
<i>Esofagogastroduodenoscopia</i>		<b>R</b>	<b>R</b>
<i>RMN</i>		<b>R</b>	<b>R</b>
<i>Biopsia hepatică</i>		<b>R</b>	<b>R</b>

**Legendă:** O – obligatoriu; R – recomandabil

#### Caseta 10. Recomandări

1. abordare multidisciplinară (II-3).

#### C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

**Tabelul 5. Diagnosticul diferențial**

Caracteristici	Hepatită autoimună tip I	Hepatită autoimună tip II
<b>Vârsta de debut</b>	Copii 10-20 ani	Copii, adolescenți (2-14 ani)
<b>Raport gen (F/M)</b>	3:1, 78%	10:1, 89%
<b>Haplotipuri asociate</b>	B8, DR3, DR4	B11, DR3
<b>Fenotip</b>	Variabil	Sever
<b>Anticorpi specifici</b>	ANA, SMA, anti SLA/LP,	anti LKM 1, anti LKM 3, anti LC1
<b>Ig G ↑</b>	Înalt	Moderat
<b>IgA ↓</b>	Absent	Uneori
<b>Biopsia hepatică</b>	Leziuni moderate pînă la severe	Leziuni severe
<b>Răspuns terapeutic</b>	Favorabil	Nefavorabil
<b>Recidive</b>	Uneori	Frecvent

#### Caseta 11. Diagnosticul diferențial

- hepatitele virale cronice B, D, C, boala Wilson, colangită sclerozantă primară, ciroza biliară primară, hemocromatoza, steatoza hepatică non-alcoolică, deficit de α1-antitripsină, colangiopatie asociată cu HIV, leziuni hepatice induse de consumul de droguri, lupus eritematos sistemic.

#### C.2.6. Tratamentul

##### Caseta 12. Tratamentul

- *nemedicamentos:*



- în formele ușoare, regim alimentar obișnuit cu aport caloric ușor crescut.
- **medicamentos:**
  - *inducerea remisiei clinice, biochimice, histologice* (II-2):
    - individual (III);
    - I linie – prednisolon sau budesonid, la 2 săptămâni se adăugă azatioprina (I);
    - II linie (alternativ) – ciclosporina, tacrolimus, infliximab, metotrexat, ciclofosfamida (II-3);
    - III linie (tratamentul formelor refractare) – micofenolatul de mofetil.
- **chirurgical** – transplant hepatic.

### Caseta 13. Conduita terapeutică

- **I linie** – prednisolon, la 2 săptămâni se adăugă azatioprina (I):
  - la pacienții cu răspuns incomplet (lipsa normalizării cel puțin a unui parametru de laborator, pe parcursul a 2 săptămâni) se recomandă creșterea dozei de prednisolon (5-10 mg/zi) și azatioprină (2 mg/kgc/zi), cu repetarea biopsiei hepatice după 12-18 luni (II-3) sau se inițiază terapia de a II linie (II-2);
  - dozele inițiale mai mari pot induce remitere mai rapidă, însă vor fi asociate de reacții adverse (II-2);
  - la pacienții cu răspuns incomplet la budesonidă se înlocuește cu prednisolon (inițial >20 mg/zi) (III);
  - Pacienții cu HAI acută severă trebuie tratați cu doze mari de corticosteroizi ( $\geq 1$  mg/kgc, *i/v*).
  - Lipsa răspunsului terapeutic în 7 zile recomandă transplantul de ficat, urgent (III).
- **II linie (tratament alternativ)** – ciclosporina, tacrolimus, infliximab, metotrexat, ciclofosfamida
  - eficacitatea preparatelor din linia a doua nu a fost cercetate în studii clinice, din aceste considerente se indică după consult multidisciplinar (II-3).
- **III linie (tratamentul formelor refractare)** – micofenolatul de mofetil.

Tabelul 6. Indicațiile terapiei imunosupresive

Indicațiile absolute	Indicații relative
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AST <math>\geq 10</math> ori</li> <li>• AST <math>\geq 5</math> ori și gamaglobulină <math>\geq 2</math> ori</li> <li>• examen histologic – <i>bridging necrosis</i> și <i>multilobular necrosis</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• simptome (fatigabilitate, icter, artralгии)</li> <li>• AST <math>\geq 3-9</math> ori</li> <li>• AST <math>\geq 5</math> ori și gama globulină <math>\leq 2</math> ori</li> <li>• prezența hepatitei periportale la examenul histologic</li> </ul>

### Caseta 14. Contraindicațiile terapiei imunosupresive

- pacient asimptomatic, cu teste de laborator moderat deviate;
- intoleranță anterioară la prednisolon sau azatioprină;
- citopenie severă;
- AST < 3 ori;
- biopsia hepatică: ciroză hepatică portală, ciroză hepatică decompensată.

Tabelul 7. Remediile medicamentoase

Preparat medicamentos	Doza
<b>Prednisolon</b>	• 1-2 mg/kgc/zi (până la 60 mg zilnic)
<b>Budesonid</b>	• 0,45 mg/kgc/zi; max. – 9 mg/zi
<b>Azatioprina</b>	• doza inițială 1-2 mg/kgc/zi, până la revenirea la valorile de referință a transaminazelor; • doza de întreținere de 1-2 mg/kgc/zi (II-2).
<b>6-Mercaptopurina</b>	• 1,5 mg/kgc/zi
<b>Ciclosporina</b>	• 4 mg/kgc/zi, 3 prize, mărită dacă este necesar la fiecare 2 până la 3 zile pentru a atinge o concentrație serică de $250 \pm 50$ ng/ml timp de 3 luni

<b>Micofenolatul de mofetil</b>	• 20 mg/kgc/zi, <i>per os</i> , 2 prize
<b>Ergocalceferol (Vitamina D), sol. buv. D3 15000 U/ml-10 ml, flac.; sol. inj. 600000 U-1 ml, fiole</b>	• 2000-3000 UI/zi, <i>per os</i> , 1-3 luni.
<b>Calcium carbonat</b>	• 9-18 ani: 1300 mg/zi

### Caseta 15. Durata tratamentului

- Durata terapiei imunosupresoare în HAI este necunoscută.
- Terapia imunosupresoare trebuie continuată cel puțin 3 ani și timp de cel puțin 2 ani după normalizarea nivelului AST și IgG (II-2).

#### • Sistarea tratamentului:

Recomandabil	Contraindicat
<ul style="list-style-type: none"> <li>• normalizarea nivelului AST și IgG</li> <li>• biopsia hepatică fără leziuni <i>sau</i> leziuni minime</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durata de 3 ani de la stabilirea diagnosticului</li> <li>• lipsa normalizării nivelului AST și IgG</li> <li>• activitatea histologică (HAI &gt; 3) (II-2)</li> <li>• perioada prepubertară</li> <li>• recidive frecvente</li> </ul>

#### • Schema de sistare a tratamentului:

- anularea prednisolonului timp de 6 săptămâni;
- azatioprina se întrerupe după anularea prednisolonului.
- la 20% pacienți cu HAI tip I se obține eficiență terapeutică timp de 3 ani, însă la pacienții cu HAI tip II eficiența terapeutică rareori este obținută.

### Caseta 16. Răspuns terapeutic

#### • Remisie

- absența manifestărilor clinice;
- AST și IgG – în limitele normei;
- biopsia hepatică – în limitele normei sau activitate inflamatorie minimă (HAI < 4 sau echivalent) (II-2);
- remisia histologică urmează remisia clinică și de laborator la 3-6 luni;
- terapia imunosupresoare induce remisia în termen de:
  - 18 luni – 65%
  - 3 ani – 80%

#### • Răspuns incomplet (13%)

- tratament cu doze reduse de imunosupresoare, pe o durată nedeterminată;
- doza de prednisolon, similar ca în recidivă (10 mg/zi);
- administrarea azatioprinei minimalizează dozele de prednisolon.

#### • Lipsa de răspuns (9%)

- reconsiderarea diagnosticului sau re-evaluarea terapiei (II-2).

#### • Toxicitatea medicamentoasă

- *glucocorticosteroidi*:
  - 80% cushing, acnee, hirsutism – după 2 ani de tratament cu corticosteroidi;
  - osteoporoză, diabet zaharat, cataractă, labilitate emoțională severă, hipertensiune arterială;
  - sistarea terapiei la pacienții cu obezitate, modificări cosmetice sau osteoporoză;
  - efecte adverse minime au fost înregistrate la administrarea prednisolon 10 mg/zi plus azatioprină 50 mg/zi;
  - pacienții trebuie să fie tratați cu calciu și vitamina D, pentru a preveni apariția osteoporozei;
  - sunt recomandate exerciții fizice;

- osteodensitometria la 1-2 ani.
- *azatioprina* – 10% din pacienți la doza de 50 mg/zi:
  - hepatotoxicitate, coleastă, greață, vărsături, pancreatită;
  - erupții cutanate;
  - pancitopenie.

#### Caseta 17. Evoluția recidivantă

- 50% pacienți în termen de 6 luni de la întreruperea tratamentului;
- 80% pacienți în termen de 3 ani de tratament;
- creșterea IgG precede creșterea AST în apariția recidivei (II-2).

#### Caseta 18. Criteriile de spitalizare și externare

Criteriile de spitalizare	Criteriile de externare
<ul style="list-style-type: none"> <li>• confirmarea diagnosticului</li> <li>• prezența complicațiilor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ameliorarea stării generale</li> <li>• normalizarea indicilor de laborator</li> </ul>

#### C.2.7. Complicațiile

##### Caseta 19. Complicațiile

- 1/2 copii cu HAI la adresare prezintă criterii de ciroză (II-2);
- hepatocarcinom.

#### C.2.8. Supraveghere

Tabelul 8. Planul de supraveghere

Criterii Perioada	Primele 6-8 săpt. de tratament	Ulterior	
	săptămînal	fiecare 2-3 luni	fiecare 6 luni
Hemoleucograma, trombocite*	+	+	+
Teste biochimice†	+	+	+
IgG	+	+	+
α-fetoproteina	-	-	+
Examenul ecografic	-	-	+
Osteodensitometria**	<i>anual</i>		
Cons. dermatologului (III)***	-	-	+
Protecția contra RUV***	<i>continuu</i>		

† Teste biochimice – albumina, bilirubina, ALT, AST, FA, urea și creatinina, protrombina, glucoza.

\* pacienții tratați cu azatioprină

\*\*pacienții tratați cu glucocorticosteroizi

\*\*\*pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare

#### Caseta 20. Transplantul hepatic

- 3% din transplanturile hepatice din Europa constituie pacienții cu HAI;
- 10-20% dintre pacienți cu HAI necesită transplant hepatic;
- 8,5% dintre copii (8-14 ani) cu HAI necesită transplant hepatic.
- *Indicații:*
  - lipsa de răspuns;
  - ciroza hepatică decompensată;
  - insuficiența hepatică fulminantă.

#### Caseta 21. Pronosticul

- *favorabil*, la copii cu răspuns terapeutic, cu tratament de întreținere în doze mici;
- *nefavorabil*, la pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă, la care în primele 2 săptămâni după inițierea I linie de tratament, nu se obține normalizarea cel puțin a unui parametru de laborator;

- rata de supraviețuire după transplantul de ficat este de 10 ani la peste 70%;
- autoanticorpii dispar și IgG se normalizează în termen de 2 ani de la transplant;
- recidiva de HAI (10-35% recidivă ușoară), după transplantul hepatic apare la pacienții imunocompromiși, în special de la donatori HLA-DR3.

#### D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p><b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie;</li> <li>• asistenta medicală;</li> <li>• laborant.</li> </ul> <p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar pentru sugari;</li> <li>• cântar pentru copii mari;</li> <li>• taliometru;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• fonendoscop.</li> </ul> <p><b>Examinari paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator: hemoleucograma, biochimia (bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST).</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• imunosupresive (Prednisolon, Budesonid, Azatioprina, 6-mercaptopurina, Ciclosporina, Micofenolatul de mofetil);</li> <li>• preparate de calciu (Calcium carbonat);</li> <li>• vitamine (vitamina D3).</li> </ul>
<p><b>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic hepatolog;</li> <li>• medic gastroenterolog;</li> <li>• medic pediatru;</li> <li>• medic de laborator;</li> <li>• asistente medicale.</li> </ul> <p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar pentru sugari;</li> <li>• cântar pentru copii mari;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• electrocardiograf;</li> <li>• ultrasonograf.</li> </ul> <p><b>Examinari paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator: hemoleucograma, teste biochimice (proteina și fracțiile ei, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, GGT);</li> <li>• Teste imunologice (anti CMV IgM, anti CMV IgG; Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG; AgHBs, anti HCV).</li> <li>• Teste imunologice specifice (IgG, IgM, IgA, ANA, SMA, LKM-1, LKM-3, LC-1, SLA/LP).</li> <li>• cabinet ecografic cu Doppler.</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• imunosupresive (Prednisolon, Budesonid, Azatioprina, 6-mercaptopurina, Ciclosporina, Micofenolatul de mofetil);</li> <li>• preparate de calciu (Calcium carbonat);</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>vitamine (vitamina D3).</li> </ul>
<b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>medic hepatolog;</li> <li>medic gastroenterolog;</li> <li>medic pediatru;</li> <li>medic de laborator;</li> <li>medic imagist;</li> <li>medic funcționalist;</li> <li>asistente medicale;</li> <li>acces la consultațiile calificate.</li> </ul>
	<b>Dispozitive medicale:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>cântar pentru sugari;</li> <li>cântar pentru copii mari;</li> <li>panglica-centimetru;</li> <li>fonendoscop;</li> <li>electrocardiograf;</li> <li>ultrasonograf;</li> <li>rezonanța magnetică nucleară.</li> </ul>
	<b>Examinari paraclinice:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>laborator: hemoleucograma, teste biochimice (proteina și fracțiile ei, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, GGT);</li> <li>Teste imunologice (anti CMV IgM, anti CMV IgG; Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG; AgHBs, anti HCV).</li> <li>Teste imunologice specifice (IgG, IgM, IgA, ANA, SMA, LKM-1, LKM-3, LC-1, SLA/LP).</li> <li>cabinet ecografic complex cu Doppler;</li> <li>laborator radioizotopic;</li> <li>laborator imunologic;</li> <li>serviciul morfologic cu citologie.</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>imunosupresive (Prednisolon, Budesonid, Azatioprina, 6-mercaptopurina, Ciclosporina, Micofenolatul de mofetil);</li> <li>preparate de calciu (Calcium carbonat);</li> <li>vitamine (vitamina D3).</li> </ul>

#### E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Indicatorul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu hepatită autoimună	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit de hepatită autoimună în prima lună de la apariția semnelor clinice.	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de hepatită autoimună în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de hepatită autoimună, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu hepatită autoimună	Ponderea pacienților cu diagnosticul de hepatită autoimună, cărora li sa efectuat examenul clinic și	Numărul pacienților cu diagnosticul de hepatită autoimună, cărora li sa efectuat examenul clinic,	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de hepatită autoimună, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe

		paraclinic obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Hepatită autoimună la copil”.	paraclinic și tratamentul obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Hepatita autoimună la copil” pe parcursul ultimului an x 100.	parcursul ultimului an.
3.	Ameliorarea calității tratamentului pacienților cu hepatită autoimună	Ponderea pacienților cu diagnosticul de hepatită autoimună, care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Hepatita autoimună la copil”.	Numărul pacienților cu diagnosticul de hepatită autoimună care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Hepatita autoimună la copil”, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de hepatită autoimună, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

## BIBLIOGRAFIE

1. Adar T, Mizrahi M, Pappo O, Scheiman-Elazary A, Shibolet O. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Jan. 44(1):e20-2.
2. Casswall TH, Németh A, Nilsson I, Wadström T, Nilsson HO. Helicobacter species DNA in liver and gastric tissues in children and adolescents with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2010. 45(2):160-7.
3. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, *București*, 1993, vol. 1.
4. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2015 Feb. 19 (1):57-79.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. European Association for the Study of the Liver, *Journal of Hepatology* 2015, vol. 63, 971–1004.
6. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011 Jul 13.
7. [Guideline] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010 Jun. 51(6):2193-213.
8. Mișu I., Tighineanu O. Maladiile digestive la copii. *Chișinău*, 2013.
9. Muratori P, Lalanne C, Barbato E, et al. Features and progression of asymptomatic autoimmune hepatitis in Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan. 14 (1):139-46.
10. Than NN, Wiegand C, Weiler-Normann C, et al. Long-term follow-up of patients with difficult to treat type 1 autoimmune hepatitis on tacrolimus therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Mar. 51 (3):329-36.
11. Tucker SM, Jonas MM, Perez-Atayde AR. Hyaline droplets in Kupffer cells: a novel diagnostic clue for autoimmune hepatitis. *Am J Surg Pathol*. 2015 Jun. 39 (6):772-8.
12. Umemura T, Ota M. Genetic factors affect the etiology, clinical characteristics and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin J Gastroenterol*. 2015 Dec. 8 (6):360-6.
13. Wang Q, Yang F, Miao Q, Krawitt EL, Gershwin ME, Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov 21.
14. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, et al. Budesonide versus Prednisone with Azathioprine for the Treatment of Autoimmune Hepatitis in Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2013 Jun 27.

## ANEXA 1. Ghidul pacientului cu hepatită autoimună

### Ce este hepatita autoimună?

Hepatita autoimună reprezintă o inflamație a ficatului determinată de un raspuns imun anormal al organismului, care încetează să mai considere hepatocitele celule proprii și împotriva cărora sintetizează și secretă anticorpi pentru a le distruge. Hepatita autoimună este o boală cronică a cărei cauză de apariție nu se cunoaște, și care se caracterizează prin inflamația hepatocelulară permanentă, necroză și progresie în ciroză hepatică.



### Cauzele hepatitei autoimune?

Procesul patogen de agresare a celulelor hepatice normale, poate fi inițiat de factori trigger precum:

- **Factorul medicamentos:** diclofenac, indometacina, metildopa, interferon, ranitidina, minociclina (grupa tetraciclinelor), nitrofurantoin, infliximab, ezetimib și atorvastatina (preparate hipolipidemice), ornidazol.
- **Factorul infecțios:** hepatita A, hepatita B, hepatita C, hepatita E, infecția cu CMV, infecția cu virus Epstein Barr.

Însă, hepatita autoimună poate fi asociată altor patologii: colita ulcerosă, colangita sclerozantă primară, artrita, vasculita, glomerulonefrita, poliendocrinopatii, alopecia areata, tiroidita, diabet zaharat.

### Manifestările clinice

Hepatita autoimună poate afecta toate vârstele:

Tipul hepatitei	Vârsta medie	Debut
HAI tip I, tip mixt	9,8 ani	10 – 20 ani și 45 – 70 ani
HAI tip II, tip pediatric	6,3 ani	2-14 ani
HAI tip III, tip adult		orice vârstă

și debutează:

- în perioada prepubertară, uneori în primul an de viață;
- 2/3 asimptomatic sau insidios prin simptome nespecifice: starea de rău general, oboseală, anorexie, scăderea în greutate, greață, prurit, icter, dureri în hipocondrul drept și poliartralgie cu implicarea articulațiilor mici;
- 1/3 debut acut (40% din pacienții cu HAI tipul I) sau fulminant prin dezvoltarea ascitei și varicelor esofagiene.

### Manifestările clinice

- icter (58%),
- fatigabilitate (57%),
- anorexie (47%),
- dureri abdominale (38%),
- paloare tegumentelor (26%).



### Cum vom stabili diagnosticul de hepatită autoimună?



Investigațiile necesare pentru diagnosticul de hepatită autoimună sunt preponderent teste de laborator:

- AST
- IgG
- autoanticorpii specifici (**ANA, SMA, anti SLA/LP, anti LKM-1, anti LKM-3, anti LC-1**)

**Notă:** Însă, uneori, când diagnosticul rămâne a fi incert se recurge la biopsia hepatică.

### Cum tratăm?

Tratamentul se face în medie 5 ani, după această cca 30% dintre pacienți intră în remisie, iar restul necesită tratament pentru toată viața.

Medicamentele recomandate sunt glucocorticosteroizi (Prednisolon, Budesonid), Azatioprina, 6 – Mercaptopurina, Ciclosporina, Micofenolat mofetil.

**Pronosticul** este în general favorabil, la copii ce răspund la tratamentul imunosupresor, cu tratament de întreținere în doze mici, iar în cazul formelor grave se recomandă transplantul hepatic.

*Fiecare dintre noi este responsabil de viitorul copiilor noștri, atunci să-i ajutăm împreună să urmeze spre un viitor sănătos și luminos.*

**Succese!!!**

### ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național „Hepatita autoimună la copil”

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „HEPATITA AUTOIMUNĂ LA COPIL”		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
8	Numele medicului curant	
9	Patologia	0= Hepatită autoimună, tip I; 1 = Hepatită autoimună, tip II; 2 = Hepatita autoimună tip III.
<b>INTERNAREA</b>		
10	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
11	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
12	Secția de internare	Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil pediatric = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3



13	Timpul parcurs până la transfer în secția specializată	≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1oră = 2; nu se cunoaște = 9
14	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) 0 = debut neonatal; 1 = debut tardiv; 9 = necunoscută
15	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
16	Tratament administrat la Departamentul de urgență	A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
17	În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):	
18	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea patologiei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
19	Teste biochimice	Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20	Teste imunologice (imunoglobulinele G, M,A)	Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21	Teste imunologice specifice (HAI tip I – ANA și/sau SMA; HAI tip II – LKM-1, LKM -3 și/sau LC-1; HAI tip III – SLA și/sau LP)	Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
22		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
	Excluderea hepatitelor virale	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
24	Consult multidisciplinar	A fost efectuat după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
25	În cazul răspunsului afirmativ indicați specialistul și concluzia	
<b>TRATAMENTUL</b>		
26	Tratament de inducere a remisiei clinice, biochimice, histologice	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
27		În cazul răspunsului <b>negativ</b> tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1
28	Răspuns terapeutic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>		
29	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
30		Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
31		Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
32	Durata spitalizării	ZZ
33	Implimentarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
34	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DECESUL PACIENTULUI</b>		
35	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de HAI = 1; Moartea nu ar fi

	survenit în absența HAI = 2; Alte cauze de deces = 3; nu se cunoaște = 9
--	--