

antimitocondriali au fost depistați la 32 (80,0%), iar 8 pacienți au fost AMA negativi. Au mai fost depistați și: anticorpi antinucleari la 8 bolnavi (20,0%), anticorpi anti-ADN dublu catenar la 3 pacienți (7,5%).

Radiografia cutiei toracice a fost efectuată la 24 pacienți, la 29,0% s-a diagnosticat pneumoscleroza difuză. Prin radiografia sistemului osteoarticular, efectuată la 16 pacienți, la 50,0% s-a determinat osteoporoză și poliartrită reumatoidă, mai frecvent cu afectarea coloanei vertebrale. La 36 bolnavi s-a efectuat fibrogastroduodenoscopia, unde la 19,0% s-a depistat dilatarea varicelor esofagiene. Cu scopul de a exclude icterul mecanic, tuturor pacienților li s-a efectuat ultrasonografia abdominală (USG), cu depistarea căilor biliare intrahepatice și extrahepatice normale. În 15 cazuri a fost efectuată rezonanța magnetică nucleară (RMN) în regim standard și colangiografic, pentru a exclude obstrucțiile mecanice. Biopsia hepatică a fost realizată la 5 pacienți, confirmându-se diagnosticul de CBP.

Concluzii

1. La majoritatea pacienților cu CBP, debutul bolii a fost monosimptomatic: prurit sau icter, ceea ce are o importanță deosebită în stabilirea diagnosticului timpuriu.

2. Cele mai frecvente manifestări extrahepatice în CBP sunt: osteoporoza, artralgiile, pneumoscleroza și afectarea tiroidiană.

3. Sindromul de colestază reprezintă un element-cheie în stabilirea diagnosticului de CBP.

4. Corelarea GGTP cu sindromul imunoinflamator (VSH și IgM) a fost strânsă, cu sindromul colestatic (FA, bilirubina totală și colesterolul) – semnificativă; iar cu sindromul citolitic (ALT și AST) – moderată și invers proporțională.

5. La determinarea prezenței anticorpilor anti-mitocondriali și a valorilor crescute de IgM la femeile cu sindrom colestatic putem suspecta CBP.

6. USG organelor abdominale, TC spiralată și RMN în regim standard și colangiografic nu prezintă date specifice pentru CBP, însă contribuie la excluderea altor maladii însoțite de sindromul de colestază.

Bibliografie

1. Babiuc C., Dumbrava V. *Medicina internă*, vol. 2, Chișinău, 2008, 355 p.
2. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova, site oficial: <http://www.statistica.md/>
3. Dumbrava V., Proca N., Lupașcu I., Harea G. *Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medicosociale în Republica Moldova*. În: Sănătatea Publică, Economie și Management în Medicină, 2013, nr. 5 (50), p. 7-8.
4. Grigorescu Mircea. *Tratat de gastroenterologie*. București, 2001, 820 p.
5. Sporea Ioan, Goldiș Adrian. *Curs de gastroenterologie și hepatologie*. Timișoara, 2012, 113 p.
6. Boyer Thomas D., Manns Michael P., Sanyal Arun J. *Zakim and Boyer's Hepatology*. 2012, 1408 p.

7. Greenberger Norton J., Blumberg Richard S., Burakoff Robert. *Current Diagnosis and Treatment Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy*. New York, 2012, 624 p.
8. Kuntz E., Kuntz Hanns-Diter. *Hepatology, Principles and Practice History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy*. 2001, 850 p.
9. Lindor K.D., Hoofnagle J. et al. *Primary biliary cirrhosis clinical research single-topic conference*. *Hepatology*, 1996, vol. 23, no. 3, p. 639-644.
10. Thomson A.B. R., Shaffer E. A. *First Principles of Gastroenterology and Hepatology*. 2012, 826 p.

Nicolae Proca, dr. med, conf. univ.,
Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Chișinău, str. V. Alecsandri 4
Tel.: 022205545; mob.: 069239775; 068335615
e-mail: procanicolae@mail.com

TRATAMENTUL IMUNOSUPRESIV ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ

*Elina BERLIBA*¹, *Vlada DUMBRAVA*¹, *Elmira ȘUMUTOVSCHI*², *Liudmila TOFAN-SCUTARU*³,
*Maria COJUHARI*³, *Antonina OSMAN*³,

¹Departamentul Medicină Internă, USMF N. Testemițanu,

² USMF N. Testemițanu,

³ Spitalul Clinic Republican

Summary

Immunosuppressive treatment of autoimmune hepatitis

Autoimmune hepatitis is a disease in which the immune system attacks liver cells. It may present as acute hepatitis, chronic hepatitis or established cirrhosis. Without therapy, most patients die within 10 years of disease onset. Treatment with corticoids has been shown to improve survival significantly. The life expectancy of patients in clinical remission is similar to that of general population. We present a clinical study of 20 patients from the Department of Hepatology, IMSP Republican Clinical Hospital, diagnosed with autoimmune hepatitis, the purpose of which is to study the biological features and clinical syndromes in patients with autoimmune hepatitis during immunosuppressive therapy.

Keywords: *autoimmune hepatitis, antinuclear antibody, immunosuppressive therapy*

Резюме

Иммunosuppresivnaya terapiya pacientov s avtoimmunnym gepatitom

Аутоиммунный гепатит является заболеванием, при котором иммунная система организма атакует клетки печени. Это может проявляться как острый гепатит,

хронический гепатит или установленный цирроз печени. Без терапии, большинство пациентов умирают в течение 10 лет с момента начала заболевания. Лечение кортикостероидами показало значительное улучшение выживаемости. Средняя продолжительность жизни пациентов в стадии клинической ремиссии аналогична общей популяции. Мы представляем клиническое исследование у 20 пациентов из отделения гепатологии Республиканской Клинической Больницы, с диагнозом аутоиммунного гепатита, целью которого является изучение биологических особенностей и клинических синдромов у пациентов с аутоиммунным гепатитом во время иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, антинуклеарные антитела, иммуносупрессивная терапия

Introducere

Hepatita autoimună (HAI) este o boală cronică, mediată imunologic, care se manifestă prin tulburări hepatice inflamatorii de etiologie necunoscută. Aceasta se caracterizează prin prezența unui nivel ridicat de autoanticorpi circulanți, hipergamaglobulinemie și niveluri crescute ale transaminazelor serice. Sunt frecvente modificările histologice de ciroză la primele semne clinice ale bolii, boala inițial evoluând frecvent subclinic.

HAI este o boală relativ rară, constituind 11-20% din toate cazurile de hepatită cronică în țările occidentale și demonstrând o prevalență a bolii de 1:5,000-1:10.000 și o incidență de 0.85/100 000 în țările dezvoltate [2, 4]. 70-80% din pacienți HAI sunt de sex feminin [1, 2, 3]. Boala poate afecta persoanele de orice vârstă, incidența maximă este situată între 10 și 30 ani și între 45 și 70 de ani [2, 5].

Tratamentul de elecție în HAI este corticoterapia, care are efect favorabil, mai ales în primii doi ani. Această terapie ameliorează simptomele, datele de laborator și prelungește viața la majoritatea pacienților [1, 3]. Obiectivul tratamentului în HAI este obținerea imunosupresiei, deci a remisiunii complete, care înseamnă remisiune clinică, biochimică și histologică, și prevenirea reacțiilor adverse ale corticoterapiei sistemice. Totodată, se va urmări prevenirea progresiei spre ciroza hepatică.

Circa 75-80% din pacienții diagnosticați cu HAI obțin remisiune în timp de 2 ani de tratament imunosupresiv. Pentru bolnavii cu eșec sau intoleranță la terapia-standard, sunt disponibile mai multe terapii imunosupresive de a doua linie: micofenolat mofetil, ciclosporină, tacrolimus, metotrexat sau rituximab. La bolnavii cu ciroză și insuficiență hepatică se recomandă transplantul hepatic, bolnavii cu HAI având cele mai înalte rate de supraviețuire dintre toate indicațiile de transplant [4, 6]. În lipsa tratamentului imunosupresiv, majoritatea pacienților decedează în 10 ani.

Scopul studiului a fost cercetarea particularităților sindroamelor clinice și biologice hepatice la pacienții cu hepatită autoimună în perioada tratamentului imunosupresiv.

Material și metode de cercetare

Materialul clinic a fost selectat în baza secției *Hepatologie* a IMSP Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova, în perioada 2010-2013. În lotul de studiu au fost examinați 20 de pacienți cu hepatită autoimună din diferite localități ale republicii: 18 femei (90%) și 2 bărbați (10%), dintre care 8 (40%) cu vârsta sub 40 de ani, iar 12 (60%) – peste 40 de ani, vârsta medie fiind de $41,75 \pm 1,53$ ani).

Lotul de control a inclus 20 de persoane practic sănătoase – 55% (11) bărbați și 45% (9) femei, fără anamneză ereditară agravată, în absența patologiei hepatice și gastrointestinale.

Caracteristica clinică a pacienților a fost efectuată în baza următoarelor sindroame clinice: sindromul astenovegetativ, sindromul dolor abdominal, dispeptic, sindromul articular, hepatomegalia, splenomegalia, icterul, pierderea ponderală. Pentru aprecierea eficacității tratamentului imunosupresiv, am studiat evoluția sindroamelor biologice hepatice: sindromul citolitic (ALT, AST); sindromul colestatic (bilirubina totală și conjugată, fosfataza alcalină, γ -GT); sindromul hepatopriv (proteina totală, albuminele serice, indexul protrombinic); sindromul imunoinflamator (leucocitele, limfocitele, nesegmentate, VSH, IgG, IgM, IgA, CIC). De asemenea, au fost evaluați markerii autoimuni: anticorpii antinucleari (ANA); anticorpii antifibră musculară netedă (ASMA); anticorpii antimicrosomiali hepatorenali (anti-LKM1); anti-antigenul solubil hepatic (SLA); anticorpii antimitocondriali (AMA).

Rezultate și discuții

Pacienții din lotul de studiu au fost clasificați după vârstă și sex, astfel observându-se prevalența sexului feminin în lotul de studiu, ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate, unde raportul femei/bărbați este de 4/1 – 10/1 [2, 3], iar vârsta medie fiind de $41,75 \pm 1,53$ ani, deci predomină pacienții de vârstă tânără, aptă de muncă.

Cercetarea markerilor autoimuni la pacienții incluși în studiu a relevat prezența ANA la 14 persoane, ceea ce constituie 70%; Anti-P-ANCA – la 6 pacienți (30%); ASMA – 5 (25%); Anti-LKM1 s-a depistat la 6 pacienți (30%). Astfel, conform rezultatelor obținute, HAI-tip1 (ANA pozitiv) a fost identificată la 14 pacienți (70%), iar HAI-tip 2 (LKM1 pozitiv) – la 6 (30%).

Incidența înaltă a ANA (70%) în lotul de studiu corespunde cu datele din literatura de specialitate, care relevă prezența ANA la 67% din bolnavii cu hepatită autoimună.

Pacienții cu HAI au urmat tratament imunosupresiv în monoterapie cu prednisolon (60-40 mg inițial, cu scăderea treptată a dozei până la 15-10 mg/zi) – 16 pacienți (80%), și în regim combinat prednisolon/azatioprină – 4 pacienți (20%). Pentru evaluarea eficacității tratamentului imunosupresiv, au fost evaluate sindroamele și simptomele clinice la pacienții cu HAI, inițial și pe durata tratamentului.

Cercetarea sindroamelor clinice la pacienții cu hepatită autoimună a relevat prezența mai frecventă a sindroamelor astenovegetativ (100%), dispeptic (75%); hepatomegalia a fost depistată la 70% bolnavi, iar splenomegalia – la 65%. Mai puțin frecvent s-au înregistrat: icterul (35%), sindromul articular (25%) și pierderea ponderală (20%).

Terapia imunosupresivă a influențat benefic asupra evoluției sindroamelor clinice. La pacienți s-a constatat o regresie veridică a sindroamelor clinice: astenovegetativ ($p < 0,01$), dolor ($p < 0,01$), a splenomegaliei ($p < 0,01$), sindromului articular ($p < 0,05$) și icterului ($p < 0,05$). La fel, s-a determinat o tendință în ameliorare a celorlalte manifestări clinice.

Cercetarea sindromului citolitic la pacienții cu HAI, până la inițierea tratamentului imunosupresiv, a determinat valori ale ALT ($140,94 \pm 34,25$ U/l) de 5,7 ori mai crescute versus grupul de control ($24,76 \pm 1,34$ U/l), și valori ale AST de $129,56 \pm 32,19$ U/l – de 6,7 ori mai ridicate versus controlul ($19,42 \pm 1,26$ U/l). Pe parcursul tratamentului imunosupresiv, valorile ALT și AST s-au micșorat veridic, comparativ cu cele inițiale, respectiv $67,24 \pm 11,47$ U/l și $55,27 \pm 11,06$ U/l (tabelul 1).

Tabelul 1

Evaluarea eficacității tratamentului imunosupresiv asupra sindromului citolitic la pacienții cu HAI

Indici	Lotul martor – I	HAI (inițial) – II	HAI (pe durata tratamentului) – III	P_{II-III}
ALT U/l	$24,76 \pm 1,34$	$140,94 \pm 34,25^{**}$	$67,24 \pm 11,47$	$p < 0,05$
AST U/l	$19,42 \pm 1,26$	$129,56 \pm 32,19^{**}$	$55,27 \pm 11,06$	$p < 0,05$

Notă: ** – $p < 0,01$ diferența dintre lotul I și lotul II

Expresivitatea sindromului colestatic a fost reflectată de următorii parametri: bilirubina totală, bilirubina neconjugată, fosfataza alcalină, γ -GTP.

Analizând comparativ testele biochimice care vizează sindromul colestatic la pacienții cu HAI până la inițierea tratamentului imunosupresiv, am constatat majorarea acestor valori, comparativ cu lotul-martor: bilirubina totală – $56,88 \pm 16,42$ mcmol/l, fosfataza alcalină – $235,26 \pm 32,01$ U/l, γ -GTP – $85,78 \pm 20,04$ U/l. Totodată s-a observat micșorarea lor pe durata tratamentului: bilirubina totală – $32,74 \pm 12,02$ mcmol/l, fosfataza alcalină – $131,26 \pm 28,61$ U/l, γ -GTP – $62,06 \pm 13,1$ U/l. Compararea indicilor ce reflectă

sindromul de coleastă la pacienții cu HAI, înainte și pe parcursul tratamentului, a relevat o diferență statistic veridică a valorilor bilirubinei totale și a fosfatazei alcaline ($p < 0,05$) pe durata tratamentului imunosupresiv.

Sindromul hepatopriv a fost evaluat prin determinarea indicilor care reflectă funcția de sinteză hepatică – indicele protrombinic, nivelul proteinelor serice și al albuminelor. La pacienții lotului II, cu HAI, până la inițierea tratamentului imunosupresiv s-au atestat valori scăzute ale indicelui protrombinei – $78,2 \pm 3,16\%$, ale proteinelor serice – $67,32 \pm 2,04$ g/l și ale albuminelor serice – $33,84 \pm 1,48$ g/l, comparativ cu lotul-martor, unde valorile au constituit respectiv $86,6 \pm 0,76\%$, $75,2 \pm 0,40$ g/l și $50,9 \pm 1,58$ g/l (tabelul 2). Deci, evaluarea indicilor ce reflectă sindromul hepatopriv la pacienții cu HAI a relevat reducerea semnificativă a tuturor parametrilor acestui sindrom, comparativ cu lotul-martor, ceea ce denotă o alterare gravă a funcției de sinteză hepatică la bolnavii cu HAI.

Pe parcursul tratamentului imunosupresiv, la pacienții cu HAI s-a remarcat o ameliorare vădită a valorilor sindromului hepatopriv, care s-a manifestat prin creșterea veridică a indicelui de protrombină – $88,9 \pm 2,76\%$, a nivelului proteinelor serice – $76,15 \pm 2,10$ g/l și al albuminelor serice – $46,85 \pm 1,37$ g/l (tabelul 2).

Tabelul 2

Evaluarea eficacității tratamentului imunosupresiv asupra sindromului hepatopriv la pacienții cu HAI

Indici	Lotul-martor – I	HAI (inițial) – II	HAI (pe durata tratamentului) – III	P_{II-III}
Protrombina (%)	$86,6 \pm 0,76$	$71,2 \pm 3,16^*$	$88,9 \pm 2,76$	$P < 0,05$
Proteina tot. (g/l)	$75,2 \pm 0,40$	$67,32 \pm 2,04^{**}$	$76,15 \pm 2,10$	$P < 0,01$
Albuminele (g/l)	$50,9 \pm 1,58$	$33,84 \pm 1,48^{***}$	$46,85 \pm 1,37$	$P < 0,01$

Notă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, diferența dintre lotul I și lotul II

Studierea indicilor ce reflectă sindromul imuno-inflamator la pacienții din lotul de studiu a demonstrat că numărul leucocitelor ($5,34 \pm 0,51 \times 10^9/l$) nu a fost crescut versus lotul-martor ($5,68 \pm 0,16 \times 10^9/l$), pe când neutrofilele nesegmentate – $3,67 \pm 0,44\%$ ($p < 0,05$), limfocitele – $31,95 \pm 2,14\%$ ($p < 0,01$) și VSH – $26,91 \pm 4,05$ mm/h ($p < 0,001$) s-au dovedit a fi veridic majorate, comparativ cu persoanele din lotul-martor, la care neutrofilele nesegmentate au constituit $2,24 \pm 0,41\%$, limfocitele – $24,68 \pm 1,2\%$ și VSH – $10,62 \pm 0,9$ mm/h. Totodată, pe parcursul tratamentului s-a constatat o micșorare a acestor indici.

În componența parametrilor imunității umorale a pacienților cu hepatită autoimună au fost consta-

tate modificări importante, manifestate prin conținut seric crescut al IgM ($3,06 \pm 0,14$ g/l; $p < 0,001$) și IgG ($28,78 \pm 2,12$ g/l; $p < 0,001$) (tabelul 3), versus valorile respective din lotul-martor. Totodată, la pacienții lotului de studiu se atestă valori crescute ale complexurilor imunocirculante – $315,72 \pm 55,31$ UDO.

Tabelul 3

Indicii imunității umorale la pacienții cu HAI

Indici	Lotul-martor – I (n=20)	HAI – II (n=20)	p_{I-II}
Ig A (g/l)	$2,45 \pm 0,10$	$2,96 \pm 0,22$	$p > 0,05$
Ig M (g/l)	$0,81 \pm 0,04$	$3,06 \pm 0,14$	$p < 0,001$
Ig G (g/l)	$10,66 \pm 0,31$	$28,78 \pm 2,12$	$p < 0,001$
CIC (UDO)	$94 \pm 8,36$	$315,72 \pm 55,31$	$p < 0,001$

În HAI, nivelul IgM, IgG și nivelul CIC au fost veridic statistic mai majorate versus lotul-martor ($p < 0,001$), ceea ce pledează în favoarea faptului că hepatita autoimună este însoțită de modificări imunologice semnificative.

Tratamentul bolii autoimune a ficatului prevede medicație specifică și este complicat atât datorită particularităților individuale, cât și din cauza dificultăților de diagnostic. În prezent continuă cercetările eficacității terapeutice a diferitelor preparate în terapia ficatului autoimun. Noi am studiat eficacitatea medicației cu prednisolon în terapia pacienților cu hepatită autoimună. Cercetând bolnavii înainte de administrarea tratamentului și pe parcursul terapiei imunosupresive, am constatat o evoluție progresiv-pozitivă a sindroamelor clinice și biologice, astfel rezultatele noastre au demonstrat efectul favorabil al prednisolonului la pacienții cu hepatită autoimună.

Concluzii

1. Evaluarea clinică a pacienților cu hepatită autoimună a constatat prezența mai frecventă a sindroamelor astenovegetativ (100%), dispeptic (75%), dolo abdominal (60%), a hepatomegaliei (70%), splenomegaliei (65%), icterului (35%) și sindromului articular (25%).

2. Terapia imunosupresivă a influențat benefic evoluția sindroamelor clinice la pacienții cu HAI prin regresarea veridică a sindroamelor astenovegetativ, dolo, a splenomegaliei, sindromului articular și icterului.

3. La pacienții cu HAI, inițial s-a determinat sindrom citolitic manifestat prin valori crescute de 5,7 ori ale ALT, versus grupul de control ($p < 0,01$), și de 6,7 ori mai ridicate ale AST versus lotul-martor ($p < 0,01$). La pacienții cu hepatită autoimună, pe parcursul tratamentului cu prednisolon s-a constatat micșorarea veridică a ALT și AST, comparativ cu valorile inițiale ($p < 0,05$).

4. Inițial, evaluarea indicilor ce reflectă sindromul hepatopriv la pacienții cu HAI a relevat reducerea semnificativă a albuminelor, proteinei totale ($p < 0,01$) și a protrombinei ($p < 0,05$), comparativ cu lotul-martor, și a demonstrat creșterea veridică a acestor parametri pe parcursul tratamentului imunosupresor.

5. Modificările imunologice umorale se caracterizează prin creșterea predominantă a IgG și CIC la bolnavii cu hepatită autoimună, comparativ cu persoanele sănătoase.

Bibliografie

- Hind I. Fallatah and Hisham O. *Autoimmune Hepatitis as a Unique Form of an Autoimmune Liver Disease: Immunological Aspects and Clinical Overview*. In: Hindawi Publishing Corporation *Autoimmune Diseases*, October 2012, Article ID 312817, 17 p.
- Dumbrava Vlada-Tatiana. *Bazele hepatologiei*. Compendiu pentru studenți și rezidenți, 2010, p. 7-35.
- Czaja A.J. and Manns M.P. *Advances in the Diagnosis, Pathogenesis, and Management of Autoimmune Hepatitis*. In: *Gastroenterology* 2010, nr. 139, p. 58–72.
- Heneghan M.A., Yeoman AD et al. *Autoimmune hepatitis*. In: *Lancet*, 2013, vol. 382, issue 9902, p. 1433-1444.
- Gleeson D., Heneghan M.A. *British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis*. In: *Gut*, 2011, nr. 60, p. 1611–1629.
- Yeoman A., Longhi M., Heneghan M. Review article: *The modern management of autoimmune hepatitis*, 2010, <http://onlinelibrary.wiley.com>

Elina Berliba, d.ș.m., conf. univ.,
Disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 079689636; e-mail: alina_berliba@yahoo.com

PHENOTYPIC OR GENOTYPIC DIAGNOSIS OF HEMOCHROMATOSIS?

Adela ȚURCANU,
The State University of Medicine and Pharmacy
N. Testemițanu

Rezumat

Diagnosticul fenotipic sau genotipic al hemocromatozei?

Hemocromatoza ereditară (HE) este o afecțiune genetică determinată de supraîncărcarea cu fier, bazată pe mutația genei HFE, clasificată în 4 genotipuri, cel mai răspândit fiind genotipul I (90%). Implicarea ficatului este cea mai frecventă abnormalitate în HE, iar studiile dovedesc că indicele hepatic al fierului poate fi în limitele normei la persoanele cu HE, totodată fiind sporit la cei cu sindroame