

## HEPATITA AUTOIMUNĂ – PREZENTARE DE CAZ

dr. *Oana Boboc*<sup>1</sup>, conf. dr. *Laurențiu Nedelcu*<sup>2</sup>, asist. dr. *Oana Andreescu*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

<sup>2</sup>Universitatea Transilvania Brașov, Facultatea de Medicină

### Abstract:

Autoimmune hepatitis is a disease in which the body's 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 case of a young man with autoimmune hepatitis type 1.

**Key-words:** autoimmune hepatitis, chronic hepatitis, antinuclear antibody, corticoid treatment

### Introducere

Hepatita cronică este un sindrom clinicopatologic de etiologii diferite, caracterizat din punct de vedere histopatologic de inflamație cronică, necroză hepato-celulară, și uneori fibroză, modificări persistente cel puțin 6 luni.

Hepatita autoimună, caracterizată histologic de inflamație predominant periportală, este determinată de pierderea toleranței imune pentru antigene tisulare hepatice, autologe. Sunt frecvente modificări histologice de ciroză la primele semne clinice ale bolii, boala evoluând frecvent inițial subclinic.

În Europa prevalența hepatitei autoimune este estimată între 11,6 – 16,9 cazuri/100.000 persoane [12]. Incidența tipului 1 de hepatită autoimună fiind estimată la 0,1 - 1,9 cazuri/100.000 persoane.

În lipsa tratamentului majoritatea pacienților decedează în 10 ani.

### Prezentare de caz

Pacient C.G., de sex masculin, în vârstă de 39 de ani, se internează pentru: dureri în etajul abdominal superior, predominant epigastrice și în hipocondrul drept, senzație de plenitudine gastrică, grețuri, vărsături, cefalee, somn fragmentat, astenie fizică marcată.

Pacientul nu are antecedente patologice personale sau heredocolaterale importante, este nefumător și neagă consumul de alcool, intervenții chirurgicale sau transfuzii în antecedente.

Debutul bolii a fost insidios, în urmă cu aproximativ 4 luni, bolnavul acuzând durere în etajul abdominal superior, senzație de plenitudine gastrică, astenie fizică accentuată progresiv, tulburări de somn. Cu ocazia unei verificări periodice la locul de muncă al pacientului, se

decelează la examenul obiectiv hepato-splenomegalie, iar primele investigațiile paraclinice efectuate evidențiază un sindrom de hepatocitoliză, valori crescute ale GGT, fosfatazei alcaline, hiperproteinemie prin hipergamaglobulinemie. Pacientul este îndrumat către un consult hematologic cu suspiciunea de gamapatie monoclonală, diagnostic infirmat după efectuarea imunelectroforezei care evidențiază hipergamaglobulinemie policlonală, fără pick monoclonal specific gamapatiei monoclonale.

Menționăm că în ultimele trei luni pacientul a urmat tratament cu hepatoprotectoare (Lagossa 3cpr./zi, Hepaton 1cpr./zi, Sargenor 2 fiole buvabile /zi), sub care simptomatologia nu a evoluat favorabil.

Obiectiv, pacient normosten cu stare generală medie, tegumente palide, sclere icterice, fără adenopatii superficiale, echilibrat cardio-respirator, abdomen sensibil spontan și la palparea epigastrului și a hipocondrului drept, hepatomegalie de consistență elastică, cu marginea inferioară la 2-3 cm sub rebordul costal, splenomegalie gradul I, sensibilă la palpare.

Anamneza și examenul obiectiv ne orientează diagnosticul către o patologie hepatică. Investigațiile paraclinice efectuate în vederea stabilirii gradului suferinței hepatice și determinării etiologiei acesteia evidențiază următoarele:

- ✓ Hemoleucogramă în limite normale;
- ✓ Sindrom de hepatocitoliză, persistent în ciuda tratamentului hepatoprotector (TGO = 118 U/l și TGP = 191 U/l în urmă cu 3 luni; TGO = 277 U/l și TGP = 196 U/l actual);
- ✓ Sindrom de coleastăz în evoluție cu FA = 287 U/l și GGT = 625 U/l în urmă cu 3 luni la FA = 537 U/l și GGT = 1194 U/l și bilirubină totală 2mg% actual;

- ✓ Electroforeza decelează o hiperproteinemie cu hipergamaglobulinemie (proteine totale = 10,2 g/l cu alb. = 44,9%,  $\alpha_1$  = 3,5 %,  $\alpha_2$  = 9,5 %,  $\beta$  = 8,9 % și  $\gamma$  = 39,2 %);
- ✓ Sindrom inflamator (VSH, PCR și fibrinogen crescute);
- ✓ Sindrom hepatopriv absent (IP, albumine plasmatic, colesterol în limite normale);
- ✓ Imunelectroforeza decelează hipergamaglobulinemie policlonală cu predominanța IgG (IgA = 450 mg/dl, IgG = 2.557 mg/dl, IgM = 486,4 mg/dl);
- ✓ Markerii virali AgHBs și Ac AntiHVC negativi;
- ✓ Sideremie, feritină în limite normale.

Investigațiile imagistice, ecografia abdominală și tomografia computerizată, efectuate evidențiază:

- ficat discret mărit de volum cu structură neomogenă, cu plaje hipodense imprecis delimitate, fără formațiuni tumorale,
- splină cu ax lung de 16,5 cm,
- ax splenoportal de calibru normal.

Corelând datele anamnestice, clinice și paraclinice susținem diagnosticul de boală hepatică cronică. După ce am exclus deja cauza infecțioasă virală prin absența markerilor virali specifici și cea toxic nutrițională prin negarea consumului de alcool precum și a unor eventuale medicamente hepatotoxice, vom continua investigarea pe linie imunologică pentru a vedea dacă această afectare hepatică nu are un caracter autoimun.

Astfel imunologic s-a evidențiat:

- ✓ AAN fin granular/perinuclear pozitiv; titru > 1/80
- ✓ cANCA negative; titru 1/40

- ✓ pANCA negative; titru 1/40
- ✓ AMA-M2 și LKM1 negativi; titru 1/40
- ✓ ASMA negative; titru 1/40
- ✓ AND dublu spiralat negativi

Pentru stabilirea gradului de afectare hepatică se practică puncție biopsie hepatică. Fragmentul de țesut hepatic examinat prezintă modificări de fibroză în stadiu avansat și activitate necroinflamatorie severă, cu infiltrat predominant limfoplasmocitar periportal.

Corelând astfel datele anamnestice, clinice, paraclinice, imunologice și histologice putem susține diagnosticul de **Hepatitis cronică autoimună**.

Pentru stabilirea tipului de hepatitis autoimună ne-am folosit de clasificarea internațională a HAI [3,8] încadrând pacientul nostru în tipul 1 de HAI pe baza prezenței autoanticorpilor ANA specifici acestei clase, diagnosticul final fiind : **Hepatitis cronică autoimună tip I**.

**Diagnosticul pozitiv** se susține prin:

1. creșterea aminotransferazelor de 7 ori față de limita superioară a normalului
2. creșterea gamaglobulinelor serice de 2 ori față de limita superioară a normalului
3. prezența autoanticorpilor ANA patern fin granular pozitivi cu titru >1/80
4. examenul histologic al puncției biopsie hepatică ce descrie aspectul de hepatitis autoimună cu activitate necroinflamatorie severă și fibroză în stadiu avansat [1].

Grupul Internațional de Studiu al HAI [2,11] a elaborat în 1999 un scor de diagnostic, aplicabil cazurilor atipice de boală. Pentru scorizare au fost luate în calcul criteriile din tabelul 1.

Categoria	Factor	Scor
(Genul) Sex	Feminin	+ 2
	Masculin	0
Raportul FA/AST (sau ALT)	> 3	- 2
	≤ 3	+ 2
Gama globulinele sau IgG (de câte ori peste limita superioară a normalului)	> 2,0	+ 3
	1,5 - 2	+ 2
	1 - 1,5	+ 1
	≤ 1,5	0
ANA, SMA sau titrul anti-LKM1	> 1: 80	+ 3
	1: 80	+ 2
	1: 40	+ 1
	< 1:40	0

ANA	pozitiv	- 4
Markeri virali de infecție activă	pozitiv	- 3
	negativ	+ 3
Medicamente hepatotoxice	Da	- 4
	Nu	+ 1
Alcool	> 60 g/zi	+ 2
	≤ 60 g/zi	- 2
Boli autoimune concomitente	Orice boală nonhepatică de natură autoimună	+ 2
Alți autoanticorpi <sup>1</sup>	Anti SLA/LP, actina, LC1, pANCA	+ 2
Caracteristici histologice	Hepatită de interfață	+ 3
	Celule plasmocitare	+ 1
	Rozete	+ 1
	Nici una de mai sus	- 5
	Modificări structurale ale ductelor biliare <sup>2</sup>	- 3
	Caracteristici atipice <sup>3</sup>	- 3
HLA	DR3 sau DR4	+ 1
Răspunsul de tratament	Remisiune	+ 2
	Remisiune cu scădere	+ 3
<i>Scor pretratament</i>	Diagnostic cert	> 15
	Diagnostic probabil	10 - 15
<i>Scorul posttratament</i>	Diagnostic cert	> 17
	Diagnostic probabil	12 - 17

<sup>1</sup> Anticorpi neconvenționali sau care nu sunt disponibili în general asociați cu boala hepatică include pANCA și anti-actină, anti-SLA/LP, ASGPR, LC1.  
<sup>2</sup> include colangita distructivă, colangita nedistructivă, ductopenie  
<sup>3</sup> include steatoza, hemocromatoza, hepatita etanolică, caracteristici virale (hepatocite "sticlă mată") sau incluziuni (CMV, herpes simplex)

Tabloul 1. Sistemul de scorificare al diagnosticului HAI atipice la adult.

Definirea HAI după calcularea acestui scor este posibilă dacă pacientul întrunește minim 15 puncte pretratament și minim 17 puncte post tratament iar probabilitatea existenței HAI se definește printr-un scor între 10-15 puncte pretratament și 12-17 puncte posttratament

Pe baza acestor recomandări calculăm scorul diagnostic:

- ✓ sexul masculin al pacientului - 0 puncte
- ✓ raportul FA/AST sau ALT care în cazul pacientului nostru a fost <1.5 - 2 puncte
- ✓ raportul gamaglobuline / IgG X valoarea lor normală a fost 1.2 - 1 punct
- ✓ prezența autoanticorpilor ANA, SMA, LKM, AMA, cu titru peste 1/80 - 3 puncte
- ✓ markeri virali negativi - 3 puncte
- ✓ negarea consumului de hepatotoxice sau alcool - 3 puncte

- ✓ absența unei alte afecțiuni autoimune - 0 puncte
- ✓ autoanticorpii pANCA negativi - 0 puncte
- ✓ histologia hepatică cu aspectul de activitate necroinflamatorie severă și fibroză în stadiu avansat -3 puncte
- ✓ răspunsul la tratament nu poate fi cuantificat încă.

După calcularea acestui scor în cazul pacientului nostru și acumularea a 15 puncte putem defini **HAI cronică tip 1**

#### Diagnosticul diferențial

- ✓ Diagnosticul diferențial al hepatitelor cronice [5, 8] se face cu:
  1. Hepatita infecțioasă virală care a fost exclusă prin absența markerilor virali AgHBs și Ac AntiHVC;

2. Hepatita cronică toxic nutrițională care este exclusă din anamneză, prin negarea consumului de alcool de către pacient și de cei din anturajul acestuia;
3. Hepatita cronică de cauză medicamentoasă în care este implicat consumul de izoniazidă, nitrofurantoin, propilthiouracil sau metildopa, este exclusă de asemenea anamnestic negându-se consumul acestora;
4. Ciroza postnecrotică sau criptogenică și ciroza biliară primitivă care au caracteristici clinice comune cu hepatita autoimună însă testele biochimice, serologice și histologice sunt de obicei suficiente pentru a permite deosebirea acestor entități;
5. Hemocromatoza ereditară exclusă prin dozarea feritinei serice, saturației transferinei serice, puncției biopsie hepatică;
6. Deficitul de  $\alpha 1$  antitripsină evaluat prin dozarea serica a  $\alpha 1$  antitripsinei;
7. Și nu în ultimul rând, se face diagnosticul diferențial cu boala Wilson: în adolescență boala Wilson poate prezenta caracteristici de hepatită cronică cu mult înainte ca manifestările neurologice să devină evidente și înaintea formării inelelor Kayser-Fleischer. La acest grup de vârstă, diagnosticul se stabilește prin dozarea cupremiei, cupruriei, ceruloplasmiei și a cuprului hepatic.

✓ Diagnosticul diferențial al afecțiunilor hepatice cu componentă imunologică [8, 9] se face cu următoarele afecțiuni și anume:

1. Ciroza biliară primitivă caracterizată prin prezența Anticorpilor antimitocondriali (AAM) și
2. Colangita sclerozantă primară caracterizată prin prezența Anticorpilor antineutrofil citoplasmatic (ANCA)

✓ Diagnosticul diferențial cu celelalte tipuri de HAI [11] se face cu:

1. HAI tip 2 caracterizată prin prezența Ac anti LKM1 și posibila asociere cu endocrinopatii autoimune, cu evoluție mai severă a bolii hepatice în cazul acestei asocieri
2. HAI tip 3 caracterizată prin prezența Ac anti-actin, SLA/LP care asociază caracteristici clinice similare și răspuns la terapie similar cu tipul 1

### Tratamentul

Confirmarea diagnosticului pozitiv impune luarea unei decizii terapeutice adecvate. Astfel în cazul pacientului nostru se impun mai multe discuții și anume:

1. Este sau nu este indicat tratamentul în acest caz?

Progresia elementelor clinice, valorile crescute ale transaminazelor serice și ale gamma-globulinelor serice alături de histologia cu activitatea necroinflamatorie severă însoțită de fibroza în stadiu avansat ne fac să considerăm necesar tratamentul în cazul pacientului nostru.

2. Ce obiective terapeutice avem în vedere?

În primul rând imunosupresia [6, 7] și prevenirea reacțiilor adverse ale corticoterapiei sistemice.

Iar în al doilea rând, vom urmări prevenirea progresiei către ciroză hepatică.

3. Cu ce realizăm obiectivele terapeutice?

Corticoterapia este tratamentul standard având la dispoziție două variante și anume: monoterapie cu Prednison sau tratament combinat Prednison cu Azatioprină [6, 7].

În cazul pacientului nostru am optat pentru monoterapia cu Prednison în doză de 50 mg/ zi timp de o săptămână, cu scăderea progresivă a dozelor până la doză de 10 mg și reevaluare clinico-biologică peste 3 luni.

Am optat pentru terapia numai cu Prednison datorită hepatotoxicității mari a Azatioprinei, datorită reacțiilor adverse gastro-intestinale și apariția citopeniilor severe la administrarea Azatioprinei la care se adaugă experiența bună cu administrarea de Prednison

După cele 3 luni de administrare de Prednison și reevaluare clinico-biologică putem opta în funcție de rezultatele acestei evaluări pentru continuarea terapiei cu Prednison în doză de întreținere cu 10 mg/zi sau asocierea Azatioprinei în doză de 50 mg/zi

4. Până când vom continua tratamentul și cum urmărim eficiența tratamentului?

Reevaluările următoare se vor face din 3 în 3 luni până la atingerea remisiunii complete [6,7,8,11] care se traduce prin:

- clinic: dispariția simptomelor
- biologic: normalizarea transaminazelor și gamma globulinelor serice sau scăderea sub de 2 ori valoarea normală a aminotransferazelor,

– histologic: normalizare, sau minimă inflamație hepatică, fără hepatită de interfață.

În acest caz se recomandă în continuare scăderea treptată a Prednisonului până la întreprupere, dar nu înainte de 6 săptămâni și monitorizare pentru surprinderea recăderilor. Periodic se vor doza aminotransferazele, bilirubina și gamaglobulinele.

Dacă are loc agravarea parametrilor clinici, paraclinici și histologici alături de apariția icterului, a encefalopatiei hepatice sau a ascitei, asociate unei complianțe bune la tratament, înseamnă că suntem în situația unui eșec terapeutic, caz în care fie mărim doza de Prednison, fie adăugăm Azatioprină [8].

Un răspuns incomplet se traduce prin ameliorare nesemnificativă a parametrilor clinici, biochimici și histologici, sau prin imposibilitatea de a atinge remisiunea după 3 ani de tratament, dar fără agravarea bolii. În acest caz atitudinea de urmat este reducerea dozelor până la dozele minime care împiedică agravarea bolii, durata tratamentului fiind indefinită [7].

Iar recăderea se traduce prin reapariția simptomelor și creșterea aminotransferazelor peste 5 ori valoarea normală, caz în care atitudinea de urmat este tratamentul cu combinația prednison plus azatioprina, apoi tratament de întreținere cu prednison în doză mică sau azatioprina în monoterapie [7].

Toxicitatea medicamentoasă poate fi urmărită prin apariția unor efecte adverse [4] intolerabile dintre care amintim:

- osteopenie simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolată;
- diabet zaharat necontrolat;
- citopenie progresivă;
- labilitate emoțională importantă;

Atitudinea de urmat în acest caz este reducerea sau eliminarea medicamentului în funcție de intensitatea reacțiilor adverse sau menținerea medicamentului tolerat în doze ajustate.

Cea de-a cincea problemă pe care o vom discuta este legată de măsurile preventive adiționale ce pot fi luate:

- ✓ evitarea creșterii în greutate și a aportului hipercaloric;
- ✓ suplimentarea cu Ca (1-1.5 g/zi) plus vit D și administrarea de bifosfonați la nevoie;
- ✓ monitorizarea HLG și a transaminazelor;
- ✓ monitorizarea TA;

- ✓ investigarea și tratamentul precoce al infecțiilor;
- ✓ bilanțul anual pentru depistarea diabetului zaharat, a cataractei sau a osteoporozei.

Evoluția hepatitei autoimune poate fi variabilă. La cei cu afectare ușoară sau leziuni histologice limitate evoluția către ciroză este limitată. La cei cu hepatită autoimună severă simptomatică cum este cazul acestui pacient având leziuni necroinflamatorii și afectare hepatică severă la punctia biopsie hepatică, niveluri ale aminotransferazelor de 6-7 ori mai mari decât normalul, hiperglobulinemie marcată mortalitatea la 6 luni în lipsa tratamentului poate ajunge la 40-50 procente [8, 10].

Decesul de cele mai multe ori poate fi rezultatul insuficienței hepatice, comei hepatice, altor complicații ale cirozei (hemoragii variceale) și a infecțiilor intercurrente.

La pacienții cu ciroză instalată, carcinomul hepatocelular poate reprezenta o complicație tardivă [8].

Prognosticul în cazul pacientului nostru este destul de sever, în afara tratamentului, având în vedere două elemente și anume:

- ✓ severitatea activității inflamatorii tradusă prin modificările histologice severe cu posibilă evoluție către ciroză
- ✓ probabilitatea existenței unui HLA B8-DR3 care are de asemenea un prognostic sever având în vedere vârsta tânără de debut și existența inflamației severe de la început.

La 6 luni de la inițierea tratamentului, sub 7,5 mg prednison, evoluția clinico-biologică este bună, valorile transaminazelor s-au normalizat (TGO – 32U/l, TGP – 43U/l), nivelul gamaglobulinelor a scăzut, persistând un ușor sindrom de coleastăză (fofatază alcalină – 137U/l, GGT – 311U/l), iar prognosticul pe termen lung pare ameliorat.

Particularitatea cazului este dată de modificările de fibroză avansate prezente la examenul histopatologic efectuat la scurt timp de la debutul clinic al bolii. Menționăm și că în cadrul hepatitei autoimune tip 1 repartitia pe sexe este în favoarea sexului feminin (peste 90% din cazuri).

### Bibliografie

1. Alvarez F., Berg P. A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A. K., Cancado E. L. et al. - International Autoimmune Hepatitis

- Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol*, 1999, 31(5): 929-938.
2. Czaja A.J. - Autoimmune hepatitis; Evolving concept and treatment strategies. 1995, *Dig Dis Sci* 40: 435.
  3. Czaja A.J. - The variant forms of autoimmune hepatitis - *Ann Intern Med*, 1996, 125: 588.
  4. Czaja A.J. - Autoimmune hepatitis in *Gastroenterology and Hepatology*, vol. I, Feldman M Philadelphia, Current Medicine, 1996, 3:1, 1. 23.
  5. Czaja A.J., Freese D.K. *Hepatology*, 2002.
  6. Czaja A.J., Biachi F.B. - Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2005, 41: 207-215.
  7. Gideon M. Hirschfield; Nadya Al-Harhi; E. Jenny Heathcote - Current Status of Therapy in Autoimmune Liver Disease, *Ther Adv Gastroenterology*, London, 2009.
  8. Harrison - *Principile medicine interne*; ediția 14; revizuită în 2003, 1875-1877.
  9. Kraxitt L.E. - Autoimmune hepatitis: classification, heterogeneity and treatment. *Am J Med*, 1994, 96, 23, 26.
  10. Manns M., Gerken G., Startz M. - Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet*, 1987, 1: 292-294.
  11. Matei D. - Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice. *Practica Medicală*, 2006, Vol I, Nr. 3-4.
  12. Wolf C. David, Unnithan V. Roghurarnon. - Autoimmune hepatitis. <http://.emedicine.medscape.com>, 2009.