

HEPATITA AUTOIMUNĂ ÎN SARCINĂ: PREZENTARE DE CAZ

Elina BERLIBA, Ina VASILENCO,
Eugen TCACIUC, Liudmila TOFAN-SCUTARU
Disciplina de Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).22](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).22)

Rezumat

Hepatita autoimună (HAI) este o boală hepatică cronică progresivă, de cauză neidentificată, cu tablou clinic și evoluție variate. Diagnosticul de hepatită autoimună se bazează pe modificările histologice (hepatită de interfață), semnele clinice și biologice caracteristice (hipertransaminazemie și creșterea concentrației serice de IgG), cu prezența unuia sau mai multor autoanticorpi specifici. Scopul acestui studiu a fost analiza evoluției bolii unei paciente cu hepatită autoimună în sarcină, siguranța tratamentului, cât și rezultatele/complicațiile pe termen lung la terapia imunosupresoare. În această perioadă pacienta a ignorat tratamentul periodic, a pierdut o sarcină, apoi a reușit să nască un copil sănătos. Terapia inițială cu predniso(lo)n, urmată de adăugarea azatioprinei după două săptămâni, este tratamentul de primă linie pentru HAI, inclusiv în sarcină. La pacienta prezentată, terapia imunosupresoare cu prednison și azatioprină a fost sigură și eficientă în inducerea și menținerea remisiunii, fără complicații semnificative sau exacerbare pe durata sarcinii. Astfel, un diagnostic stabilit precoce și aplicarea promptă a tratamentului oportun, monitorizarea riguroasă a bolii și complicațiilor tratamentului imunosupresiv, pot favoriza evoluția HAI, încetinind progresia bolii autoimune.

Cuvinte-cheie: hepatita autoimună, anticorpi antinucleari, tratament imunosupresiv

Summary

Autoimmune hepatitis in pregnancy: case report

Autoimmune hepatitis (AIH) is a progressive chronic liver disease of unknown cause, with varied clinical picture and evolution. The diagnosis of autoimmune hepatitis is based on histological changes (interface hepatitis), characteristic clinical and biological signs (hypertransaminasemia and increased serum IgG concentration), with the presence of one or more characteristic autoantibodies. The purpose of this presentation was to analyze the evolution of the disease of a patient with autoimmune hepatitis during pregnancy, the safety of the treatment, and the long-term results/complications of immunosuppressive therapy. During this period, the patient periodically stopped the treatment, had a pregnancy that ended with the intrauterine death of the fetus, and then managed to give birth to a healthy child. Predniso(lo)n as initial therapy, followed by the addition of azathioprine after two weeks, are the first-line treatment for AIH, including in pregnancy. In our patient, immunosuppressive therapy with prednisone and azathioprine was safe and effective in inducing and maintaining remission, without significant complications or exacerbation during the pregnancy. Thus, an early established diagnosis and the prompt application of appropriate treatment, strict monitoring of the disease and of immunosuppressive treatment complications, can improve the evolution of AIH, slowing the progression of the disease.

Keywords: Autoimmune hepatitis, antinuclear antibodies, immunosuppressive treatment.

Резюме

Аутоиммунный гепатит при беременности: клинический случай

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой прогрессирующее хроническое заболевание печени, неизвестной этиологии, с разнообразной клинической картиной и эволюцией. Диагноз аутоиммунного гепатита ставится на основании гистологических изменений (перипортальный гепатит), характерных клинических и биологических признаках (гипертрансаминаземия, повышение концентрации сывороточного IgG или гипергаммаглобулинемия), при наличии в сыворотке широкого спектра аутоантител. Цель данной статьи состояла в том, чтобы проанализировать эволюцию заболевания пациентки с аутоиммунным гепатитом во время беременности, безопасность лечения и отдаленные результаты/осложнения иммуносупрессивной терапии. В этот период пациентка периодически игнорировала лечение, потеряла одну беременность, а затем сумела родить здорового ребенка. Преднизолон в качестве начальной терапии, с последующим добавлением азатиоприна через две недели, является терапией первой линии при АИГ, в том числе при беременности. Для данной пациентки иммуносупрессивная терапия преднизолоном и азатиоприном была безопасной и эффективной, обеспечивая индукцию и поддержание ремиссии, без значительных осложнений или обострений во время беременности. Таким образом, точный установленный диагноз и своевременное применение соответствующего лечения, строгий контроль за течением заболевания и осложнениями иммуносупрессивной терапии, могут способствовать благоприятному течению АИГ и замедлению прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, антинуклеарные антитела, иммуносупрессивная терапия

Introducere

Hepatita autoimună (HAI) este o afecțiune inflamatorie hepatică progresivă, de etiologie necunoscută. Afectează preponderent persoanele de sex feminin (70-80%), cu un raport femei/bărbați de 4/1 până la 10/1 [1, 2]. Boala poate apărea la persoane de toate vârstele, cu incidența maximă între 10-30 de ani și 45-70 de ani [2, 4]. HAI este răspândită în toate regiunile geografice, iar manifestările clinice par să varieze în funcție de rasă și etnie. Prevalența HAI variază între 15 și 25 de cazuri la 100.000 de locuitori în Europa și înregistrează o creștere atât în rândul femeilor, cât și al bărbaților [2, 4].

HAI prezintă, de obicei, simptome clinice nespecifice, incluzând greață, oboseală, dureri

abdominale, icter și dureri articulare. Diagnosticul hepatitei autoimune se bazează pe modificările histologice (hepatită de interfață cu infiltrat inflamator limfoplasmocitar), semnele clinice și biologice caracteristice, creșterea nivelurilor de transaminaze și gamaglobuline serice sau IgG, precum și prezența unor autoanticorpi specifici [2, 3]. În aproximativ 25% din cazuri de HAI, boala evoluează asimptomatic și se depistează la stadiul de ciroză hepatică, ceea ce subliniază importanța identificării active a acestor pacienți.

Clasificarea clinică a hepatitei autoimune [2,4]:

1. Hepatita autoimună, tipul 1 (cel mai frecvent):

- Prezența ANA și/sau SMA.
- Afectează toate grupurile de vârstă.

2. Hepatita autoimună, tipul 2:

- Prezența LKM 1/anti-LC1.
- Posibil asociată cu endocrinopatii autoimune, cu o evoluție mai severă a bolii hepatice în cazul acestei asocieri.

3. Hepatita autoimună, tipul 3:

- Prezența anti-SLA/LP (formă cu prognostic nefavorabil).
- Frecvent prezența anti-Ro52.
- Evoluție mai severă decât HAI de tip 1.
- Recăderile sunt mai frecvente după sistarea tratamentului.

Pacienții cu HAI necesită o supraveghere medicală activă pentru diagnosticarea precoce, tratament adecvat și prevenirea complicațiilor atât ale HAI (ciroza hepatică), cât și ale terapiei imunosupresive [1, 5].

Scopul acestei prezentări a fost analiza evoluției bolii la o pacientă cu hepatită autoimună în timpul sarcinii, evaluarea siguranței tratamentului și evidențierea rezultatelor sau complicațiilor pe termen lung ale terapiei imunosupresoare.

Prezentare de caz

În momentul evaluării, în august 2022, pacienta, o femeie în vârstă de 32 de ani, acuza dureri surde și periodice în hipocondrul drept, precum și astenie fizică.

Antecedente patologice sau heredocolaterale importante – tiroidită autoimună diagnosticată în 2012. Anamneza obstetricală indica trei sarcini anterioare, o naștere, cu mențiunea unei infecții urinare pe durata unei dintre sarcini. Femeia este nefumătoare, neagă consumul de alcool și transfuzii de sânge anterioare.

Boala a debutat acut în 2007, la vârsta de 16 ani, după un stres psiho-emoțional major (decesul tatălui). Pacienta a prezentat icter sclero-tegumentar moderat,

astenie fizică pronunțată, inapetență și febră. Analizele au relevat hipertransaminasemie - ALT 273 U/l, AST 150 U/L, precum și hiperbilirubinemie mixtă. Inițial, s-a suspectat o hepatită virală acută de tip A, forma icterică, cu evoluție gravă. Au fost excluse hepatitele virale B, C, D, testele serologice fiind negative. Pacientei i s-a administrat tratament simptomatic la domiciliu, dar starea sa s-a deteriorat rapid – a dezvoltat ascită, edeme până la anasarca, icter sclero-tegumentar și encefalopatie progresivă până la comă hepatică.

Pacienta a fost internată într-un spital de nivel republican cu suspiciunea de formațiune de volum la nivelul ficatului și ciroză hepatică criptogenă, posibil de natură metabolică ereditară, cu evoluție rapid progresivă. Testele biologice au arătat în continuare deteriorare: biologic se constată sindrom citolitic maximal - ALT 273 - 328 U/l, AST 150 - 416 U/l; sindrom colestatic: GTP 176 u/l, FA 432 mmol/l (100-290) și progresie a insuficienței hepatocelulare – protrombina 48%, bilirubina 186 mcmmol/l.

În vederea clarificării diagnosticului, s-a efectuat o laparoscopie diagnostică cu biopsie hepatică. Macroscopic, ficatul a prezentat dimensiuni reduse și aspect granular. În timpul procedurii, s-au evacuat aproximativ 5 litri de lichid ascitic din cavitatea peritoneală.

Examenul histologic al biopsatului hepatic prelevat în 2007 a relevat prezența unei hepatite cronice, forma agresivă, cu evoluție în ciroză hepatică, manifestată prin proliferare pronunțată extinsă a țesutului conjunctiv și un infiltrat inflamator limfoplasmocitar semnificativ, observat atât pe parcursul sistemului port, cât și pe traiectul conjunctiv intra-lobular.

Rezultatele testelor imunologice efectuate au arătat prezența anticorpilor ANA pozitivi - 6,48 (norma <1,0); crioglobulinemie de 137 un (valoare normală <16), precum și o creștere a nivelului de Ig G - 33,6 g/l (N 8,0-17,3 g/l).

Endoscopia superioară a relevat absența varicelor esofagiene. Ecografia abdominală cu velocimetrie Doppler a evidențiat o splenomegalie moderată și o hipertensiune portală moderat exprimată.

Conform opiniei experților, nu există un singur test, destinat pentru diagnosticul pentru HAI [2, 4, 10]. În acest sens, Grupul Internațional de Experți în domeniul hepatitei autoimune (IAIHG) a elaborat mai multe sisteme de scorificare pentru diagnosticul HAI, inclusiv o variantă simplificată (tabelul 1), menită să ofere ajutor în procesul de diagnostic și în luarea deciziei privind inițierea terapiei la pacienții care prezintă un tablou clinic sugestiv pentru hepatita autoimună [2, 3, 4, 6].

Tabelul 1

Sistemul simplificat de scorificare al HAI, utilizat clinic (Grupul Internațional de studiu al HAI) [2, 4, 6].

Parametru	Discriminator	Scor	Pacientă
Anticorpi (max 2 puncte) ANA sau SMA+ ANA sau SMA+ Sau LKM+ Sau SLA/LP+	$\geq 1:40$ $\geq 1:80$ $\geq 1:40$ Orice titru	(0-2 puncte în total) +1 +2 +2 +2	2
IgG sau nivelul de γ -globulina	$> \text{LSN}$ $> 1.1 * \text{LSN}$	+1 +2	2
Examen histologic al ficatului (prezența hepatitei este necesară)	Compatibilă cu HAI Tipic pentru HAI Atipic	+1 +2 0	2
Absența hepatitei virale	Nu Da	0 +2	2

Notă: Scorul ≥ 7 = HAI definită; Scorul ≥ 6 = HAI probabilă

După analiza rezultatelor obținute, pacien-
ta întrunește toate criteriile elaborate de Grupul
Internațional de studiu al HAI, pentru a fi diagnosti-
cată cu hepatită autoimună [2, 4, 10]:

- **constatări clinice și de laborator carac-
teristice:** niveluri serice crescute de AST și
ALT, de obicei, mai mult de 5 norme față de
limita superioară;
- creșterea nivelului de imunoglobulină G
(IgG) serică;
- prezența autoanticorpilor - ANA, SMA sau
anti-LKM1;
- excluderea bolilor virale, ereditare, metabo-
lice, colestatice și induse de medicamente.
- **constatări histologice:** hepatită de interfață
cu infiltrat limfoplasmocitar periportal.

Astfel, începând cu 2007, a fost stabilit diagnos-
ticul de ciroză hepatică autoimună (în evoluția HAI,
tip 1, cu ANA pozitiv). Această concluzie rămâne va-
labilă și în prezent, după calcularea acestui scor (*ta-
belul 1*), care acumulează 8 puncte, ceea ce confirmă
prezența HAI de tip 1 în stadiul de ciroză hepatică.

S-a inițiat tratamentul imunosupresiv cu pred-
nisolon 50 mg/zi, starea pacientei - cu evoluție pozi-
tivă, manifestată prin normalizarea transaminazelor,
bilirubinei și a funcției de sinteză hepatică (*tabelul 2*).
Ulterior, doza de prednisolon a fost redusă treptat
până la doza de menținere de 20-15 mg/zi.

În primii ani de la debutul bolii, pacienta nu era
compliantă la tratament, întrerupându-l periodic din
cauza reacțiilor adverse cosmetice precum acnee,
aspect cushingoid și apariția vergeturilor pronunțate
pe abdomen și coapse.

Tabelul 2

Evoluția testelor biologice hepatice

	2007	2008- 2009	2012-2013	Tratament imunosupresor 2013 -2022			Valori de referință
ALT	273-328	37	597	20	29	43	0-49 un/l
AST	150-416	51	469	28	25	40	0-35 un/l
GTP	176	86	125	40	35	42	5-45 un/l
Fosfataza alcalină	432	135	314	210	191	121	0-115 un/l
Proteina totală	70,7	72	64,3	76	75	----	65-85 g/l
Albumine serice	31		30		43,8	41	35-53 g/l
Bilirubina totală	186.6		178,9	16.3	12.42	14.49	4-21 mmol/l
IP	48%		52	87	87	84	70-110%

ALT – alaninaminotransferaza; AST – aspartataminotransfera;
GGT – gamaglutamiltransferaza; IP – indicele protrombinei

Tabelul 3

Dinamica markerilor autoimuni

	2007	2008-2009	2012-2013	Tratament imunosupresor 2013-2022			Valori de referință
ANA	6.48	3.4	5.7		1/100	1/2560 1/640	< 0.9 un sau negativ
SMA		0.76	1.58	abs		abs	<0.9 un
LC; LKM1			abs	abs	abs	abs	abs
Anti SLA			poz		poz		
Ro52			poz		2017 -pozitiv	2019 - > 240	< 10
AMA AMA M2	poz	abs	abs	abs	abs	abs	< 10 u/ml
ANA specifici CBP - gp 210; sp 100					abs	abs	< 0.9 un
Ac anti-cardiolipinici; anti-fosfolipinici	19.6	IgM 15.6		IgG 35.1 IgM 68.4		abs	<0.9 un
Anticoagulantul lupic				poz		abs	Negativ
Ig G	33.6	11,49	31,4	16,2	21,9	14,8	8.0-17.0 g/l
Gama-globulinele			26,2		26,9	28,3	11-21 g/l

ANA - anticorpi antinucleari, SMA - anticorpi antifibră musculară netedă,
LKM1 - anticorpi antimicrosomali, SLA/LP - anti-antigen solubil hepatic/ ficat-pancreas, LC1 - anti-citozol hepatic, tipul 1, AMA – anticorpi antimitocondriali.

În anul 2012, după o lipsă de aproximativ 2,5 ani, pacienta s-a prezentat repetat într-o stare gravă, manifestând icter pronunțat, semne de encefalopatie hepatică, aminotransferaze maximal crescute, hipoalbuminemie (tabelul 2). S-au efectuat teste pentru markerii hepatitelor virale: HBsAg - negativ; anti HBc sum - negativ; anti HCV- negativ; anti HDV- negativ. Examenul imunologic a inclus testarea unui spectru mai larg de autoanticorpi, printre care cei convenționali ANA și SMA, caracteristici pentru tipul 1 de HAI, au fost detectați în titre sugestive pentru diagnostic. De asemenea, s-au observat niveluri crescute ale gamaglobulinelor și IgG, precum și prezența pozitivă a anti SLA și Ro52 (tabelul 3); LKM1, LC, AMA nu s-au depistat. Din 2012, pacientei i-a fost confirmat și diagnosticul de tiroidită autoimună și hipotiroidie.

Terapia imunosupresivă cu glucocorticoizi/azatioprină constituie medicația de prima linie pentru hepatita autoimună [4, 7, 11]. Astfel, pacientei i s-a prescris inițial tratamentul cu prednisolon, la o doză de 50 mg/zi, iar progresul clinic și biologic a fost monitorizat săptămânal (hemoleucograma, teste hepatice). Odată cu normalizarea transaminazelor, doza de prednisolon a fost redusă treptat timp de 2 luni, până la doza de menținere de 15-10 mg/zi. Ulterior, a fost adăugată și azatioprina, la o doză de 50 mg/zi, deoarece utilizarea unui regim combinat prednisolon/azatioprină are cel mai bun profil în combinarea eficacității ridicate cu efectele secundare minime. De asemenea, azatioprina este medicamentul de elecție

pentru menținerea remisiunii. Astfel, în tabelul 2, putem observa detalii despre eficacitatea tratamentului, monitorizată prin evoluția pozitivă a probelor hepatice și IgG pe durata tratamentului (tabelul 2). În prezent, pacienta urmează un regim de prednisolon 10 mg și azatioprină 50 mg. Sistarea tratamentului imunosupresiv poate fi indicată la pacienții cu niveluri serice normale ale transaminazelor și IgG timp de cel puțin 2 ani. Pacientă prezintă probe hepatice stabil normale de aproximativ 8 ani, însă încercările de a micșora ulterior doza de imunosupresie se asociau cu creșterea transaminazelor. Din acest motiv, i-a fost recomandat să continue tratamentul, cu evaluare ulterioară și, eventual, efectuarea unei biopsii hepatice pentru evaluarea activității histologice, ceea ce poate fi necesar pentru luarea deciziei privind întreruperea medicației imunosupresive.

Literatura științifică a raportat că aproximativ 40% dintre pacienții cu boală hepatică autoimună severă, decedază în decurs de șase luni de la identificarea bolii, dacă nu primesc tratament imunosupresor [2, 8, 11], iar pacienții cu HAI activă care supraviețuiesc, dar rămân netratați, dezvoltă frecvent complicații hepatice severe, cum ar fi ciroza, insuficiența hepatică, varicele esofagiene, hemoragia [2, 4]. Supraviețuirea globală a pacienților cu HAI este comparabilă cu cea a celor din populația generală atunci când răspunsul la tratament este favorabil, pe când prognosticul este nefavorabil la pacienții cu mai mult de două recidive, chiar și în pofida terapiei cu corticosteroizi [7, 11].

Discuții

Anticorpii ANA, SMA și anti-LKM1 constituie testele serologice convenționale, recomandate pentru diagnosticul HAI. Anti-SLA sunt prezenți la 7% - 22% dintre pacienții cu HAI de tip 1 și au o specificitate ridicată (99%) pentru diagnostic, astfel fiind indicați în cazurile incerte sau în lipsa anticorpilor convenționali [1, 2]. Studiile efectuate arată că anticorpii împotriva Ro-52, fie individual, fie în combinație cu anti-SLA, se asociază în mod independent cu un prognostic nefavorabil în cazurile de hepatită autoimună de tip 1 și recidivare după sistarea medicației imunosupresoare. Unele cercetări au detectat asocierea Ro52 cu avortul spontan sau nașterea prematură [2]. În cazul pacientei prezentate, s-au identificat anticorpii anti-SLA și Ro52. Anticorpii convenționali ANA, SMA și anti-LKM1 constituie testele fundamentale de diagnostic al HAI, dar nu au o valoare prognostică sau de evaluare a răspunsului la tratament.

Elastografia tranzitorie corelează cu stadiul histologic al fibrozei din HAI [9]. Această metodă poate identifica cu precizie rezonabilă fibroza avansată sau ciroză la pacienții cu HAI. Cu toate acestea, este important să fie efectuată cel puțin 6 luni după un tratament imunosupresor reușit, pentru a evita efectele confuzive ale inflamației hepatice asupra rezultatelor [4, 9]. În cazul pacientei prezentate, se poate observa o evoluție progresivă a rigidității hepatice, determinate prin FibroScan. În anul 2019, valoarea a fost de 15,6 kPa, ceea ce corespunde stadiului F4 conform scalei Metavir, iar în anul 2021, valoarea a fost de 17,7 kPa. Conform studiilor recente, elastografia poate fi utilizată pentru evaluarea răspunsului la tratamentul imunosupresiv, iar îmbunătățirea rigidității ficatului corelează cu remisia biochimică, regresia fibrozei și un prognostic favorabil la pacienții cu HAI [2, 4, 9].

Boli autoimune asociate HAI. HAI poate fi asociată concomitent cu o mare varietate de alte afecțiuni autoimune. Conform datelor din literatura de specialitate, aceste boli asociate sunt prezente la 14%-44% dintre pacienții cu HAI [4, 5]. Prin urmare, este recomandată testarea pacienților pentru boala celiacă și tiroidită autoimună în momentul stabilirii diagnosticului de HAI. De asemenea, se recomandă evaluarea pentru artrită reumatoidă, boli inflamatorii intestinale, anemie hemolitică autoimună, diabet și alte afecțiuni autoimune extrahepatice, în funcție de simptomatologie [3, 4, 5]. Pacienta prezentată a fost supusă investigațiilor pentru detectarea tiroiditei autoimune prin testarea hormonilor tiroidieni, anticorpilor anti-TPO/TG și un examen ecografic al glandei tiroide. Ca rezultat, în anul 2012, s-a depistat tiroidita autoimună cu hipotiroidie, iar pacienta primește tratament cu eutirox pentru a menține funcția glandei tiroide stabilă.

În timpul primei sarcini a pacientei, s-a produs decesul intrauterin al fătului la 35-36 de săptămâni gestaționale, cauzele nefiind complet elucidate. Pa-

cienta a fost strict monitorizată, hepatita autoimună fiind în remisie pe toată durata sarcinii, cu probe hepatice normale. A primit tratament imunosupresiv de menținere permanent, dar, după cum am menționat anterior, datele bibliografice relatează asocierea anticorpilor SLA/Ro52 cu avortul spontan sau nașterea de făt mort. Peste 2 ani, a născut un copil sănătos, fără a înregistra exacerbări în evoluția hepatitei autoimune.

Datele bibliografice relevă că sarcina la femeile cu hepatită autoimună poate fi asociată cu un risc crescut de prematuritate, greutate mică la naștere și pierdere fetală [2, 4]. Pacientele trebuie monitorizate cu atenție în timpul sarcinii și câteva luni după naștere din cauza riscului de apariție a exacerbărilor în activitatea bolii, mai ales în perioada postpartum. Conform informațiilor din literatura de specialitate, natalitatea cu făt viu este de 73% la mamele cu HAI [4, 7]. Rata mortalității fătului (27%) și avortul spontan sunt mai frecvente comparativ cu populația generală (7%-15%), dar în limitele celor cu boli cronice (24%-29%) [4, 12]. Nașterea prematură are loc în aproximativ 20% dintre sarcini, iar studiile efectuate nu relatează defecte congenitale specifice asociate în mod direct cu HAI [2, 4]. Anticorpii antifosfolipidici sunt strâns asociați cu HAI, pot fi prezenți și separat, dar s-a constatat o relație de cauzalitate între acești anticorpi și nașterea prematură. Un studiu a identificat, de asemenea, o legătură între prezența anticorpilor împotriva antigenului solubil al ficatului/pancreasului (SLA/LP) și antigenului Ro/SSA (sindromul Sjögren A) cu rezultate adverse în sarcină [4].

Prematuritatea în cazul femeilor cu HAI poate fi atribuită în mare parte exacerbărilor bolii, care sunt de 3 ori mai frecvente în ultimul trimestru de sarcină sau în perioada postpartum [2, 4]. Exacerbarea apare în principal la pacientele care nu sunt în terapie sau care nu au fost în remisie pe durata anului anterior concepției. Acest tip de activare este de trei ori mai frecvent după naștere, iar rata scăzută de activare a HAI în timpul sarcinii poate fi atribuită parțial efectelor factorului de implantare a fătului [2, 4].

Din acest motiv, pacientele necesită ajustarea tratamentului prin majorarea dozelor de imunosupresanți sau adăugarea azatioprinei, în cazul în care pacienta era sub monoterapie cu prednison. În timpul sarcinii, pacienta a continuat administrarea de azatioprină la indicația medicului, deoarece încetarea tratamentului în timpul sarcinii se asociază cu recidiva bolii.

Studiile recente efectuate nu au raportat reacții teratogene ale azatioprinei și glucocorticoizilor în timpul sarcinii, astfel, conform recomandărilor celor mai recente protocoale internaționale pentru HAI [2, 4], aceste medicamente sunt considerate sigure pe parcursul sarcinii. Rezultatele cercetărilor desfășurate între 1997 și 2002 au sugerat un risc crescut de despicătură a buzei și dehiscentă palatului la

copiii născuți de mame tratate cu glucocorticoizi în primul trimestru de sarcină. Totuși, datele ulterioare furnizate de *US National Birth Defects Prevention case control study*, nu au arătat nicio asociere cu aceste defecte orofaciale, posibil datorită ajustării dozelor de steroizi [13]. Enzima placentară, 11-beta-hidroxisteroid dehidrogenaza2, transformă prednisolonul (medicamentul activ) în prednison (promedicament inactiv) și, astfel, poate proteja fătul de nivelurile ridicate de glucocorticoizi [4]. Evenimente adverse, legate de azatioprină, nu au fost raportate în sarcină sau la copil. Preocupările inițiale cu privire la posibila teratogenitate au fost generate de studiile pe animale care au folosit doze supraterapeutice. O analiză sistematică și o meta-analiză a 3000 de paciente gravide cu boli inflamatorii intestinale nu a identificat un risc crescut de greutate mică la naștere sau de malformații congenitale la mamele care au luat azatioprină [4]. Cu toate acestea, riscul de naștere prematură a fost crescut (OR, 1,45).

Pacientele gravide cu ciroză prezintă un risc sporit de sângerare variceală. Identificarea preventivă și eradicarea varicelor prin endoligaturare sunt necesare, deoarece beta-blocantele și terlipresina pot avea potențiale efecte adverse în timpul sarcinii.

Concluzii

Cazul clinic prezentat confirmă că menținerea și ajustarea corectă a tratamentului imunosupresiv în HAI pe durata sarcinii poate reduce riscul de exacerbare a bolii, fără a provoca consecințe nefavorabile asupra fătului. În cazul pacientei prezentate, terapia imunosupresoare cu prednison și azatioprină a fost sigură și eficientă în inducerea și menținerea remisiunii, fără complicații semnificative sau agravarea bolii pe durata sarcinii sau în perioada postpartum, și, important, tratamentul nu a avut un impact negativ asupra fătului.

Reactivarea bolii este mai frecventă în ultimul trimestru de sarcină și/sau în primele 3 luni după naștere, ceea ce impune necesitatea monitorizării atente și posibila ajustare temporară a medicației imunosupresoare în această perioadă, sau asocierea azatioprinei, dacă pacienta a fost anterior pe monoterapie cu prednisolon, așa cum s-a făcut în cazul pacientei prezentate.

Identificarea anticorpilor anti-SLA/LP și/sau Ro-52 s-a dovedit a fi sugestivă pentru prognosticul nefavorabil și recidivare a bolii după sistarea medicației imunosupresoare, precum și pentru unele rezultate adverse ale sarcinii. Astfel, ar fi recomandat să se verifice prezența acestor anticorpi pentru un management optim al pacientelor cu HAI. Pentru a evalua importanța acestor anticorpi în prezicerea recidivării bolii sau semnificația acestora pentru decizia de întrerupere a tratamentului imunosupresiv, sunt necesare studii suplimentare.

Declarație de conflict de interese. Nu există conflicte de interese.

Declarație de finanțare. Nu există finanțare pentru acest manuscris.

Bibliografie

1. Overview of autoimmune hepatitis – UpToDate. [Online]. Available: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-autoimmune-hepatitis?search=autoimunehepatitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
2. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. In: *J. Hepatol.*, 2015, vol. 63, pp. 971–1004.
3. Czaja A. Emerging therapeutic biomarkers of autoimmune hepatitis and their impact on current and future management. In: *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018, nr. 12, pp. 547–564.
4. Mack C. și al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. In: *Hepatology.* 2020, vol. 72, nr. 2, pp. 671–722.
5. Fogel R. și al. Extrahepatic autoimmune diseases are prevalent in autoimmune hepatitis patients and their first-degree relatives: survey study. In: *Interact J Med Res.* 2018, nr. 7, pp. e18–26.
6. Balitzer D. și al. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. In: *Mod Pathol.* 2017, nr. 30, pp. 773–783.
7. Dhruv L., Savio J. Autoimmune hepatitis: Appraisal of current treatment guidelines. In: *World J Hepatol.* 2018, nr. 10(12), pp. 911–923.
8. Anand L. și al. Flare of autoimmune hepatitis causing acute on chronic liver failure: diagnosis and response to corticosteroid therapy. In: *Hepatology.* 2019, vol. 70, pp. 587–596.
9. Wu S. și al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis. In: *Hepatol Int.* 2019, nr. 13, pp. 91–101.
10. Pape S. și al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. In: *Journal of Hepatology* 2022 vol. 76, pp. 841–849.
11. Gadour E. Autoimmune Hepatitis: Treatment Options and Management Review. In: *Cureus.* 2021, 13(6): e15682. Doi 10.7759/cureus.15682.
12. Tran T.T., Ahn J., Reau N.S.. Acg Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. In: *Am J Gastroenterol.* 2016;111, pp. 176–194.
13. CDC. National birth defects prevention study (NBDPS). 2017:<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/nbdps.html>.

Autor corespondent:

Elena Berliba,

Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel. 079689636
e-mail: elina.berliba@usmf.md