

Hepatite autoimune

Revisão da literatura

Autoimmune hepatitis

A review

Carolina Fernandes*, **Rui Mesquita****,
Edgard Panão***, **Mário Júlio Campos******,
Fausto Pontes*****

Resumo

A hepatite autoimune é constituída por um agregado de achados clínicos, laboratoriais e histológicos, significativos apenas no seu conjunto. Sendo uma doença autoimune, a sua identidade pode sobrepor-se algumas vezes a outras doenças provocadas pelo sistema imunológico. Trata-se de um campo da Medicina que se encontra em expansão permanente. Os autores apresentam aqui um apanhado conciso das principais características da doença, abordando desde a patogénese à terapêutica com base numa revisão de literatura.

Palavras chave: *hepatite autoimune, anticorpos, genética, imunidade, tratamento da hepatite autoimune*

Abstract

Autoimmune hepatitis is constituted by various clinical, analytical and histological findings, significant only when considered as a whole. Because of its autoimmune etiology, the diagnosis can be confused at times with others diseases of the immune system. This is a branch of Medicine in constant change. The authors present a concise review of the principal characteristics of the disease, based on a review of recent literature.

Key words: *autoimmune hepatitis, antibodies, genetics, immunity, treatment of autoimmune hepatitis*

*Interna do Internato Complementar de Gastroenterologia

**Interno do Internato Complementar de Gastroenterologia

***Assistente Hospitalar Graduado em Chefe de Serviço de Gastroenterologia

****Chefe de Serviço de Gastroenterologia

*****Director de Serviço de Gastroenterologia

Serviço de Gastroenterologia do Hospital dos Covões

Recebido para publicação a 02.09.96

Introdução

A definição de hepatite autoimune (HAI) não é linear ou simples, como ficou demonstrado pela reunião do International Autoimmune Hepatitis Group, em Junho de 1992¹. Nesta reunião, os critérios diagnósticos desta doença alargaram-se, passando a resposta terapêutica a ser um deles. Foi estabelecido um conjunto de critérios clínicos e laboratoriais, aos quais se atribuiu uma pontuação, permitindo, assim, obter um diagnóstico de HAI mesmo na presença de achados que fogem ao conceito clássico, como a presença de anticorpos antimitocondriais, presença do vírus da hepatite C (VHC) ou mesmo a ausência de anticorpos relacionados com o fígado. De salientar ainda que não se verifica a necessidade de aguardar seis meses para a definição de cronicidade, na medida em que foram reconhecidas formas de apresentação agudas ou mesmo fulminantes¹. Apesar de ainda não haver uma validação prospectiva, o interesse da utilização deste sistema de pontuação foi reafirmado numa reunião recente de um grupo de trabalho internacional^{2,3}.

A definição de HAI, segundo recomendações desse grupo de trabalho, é a de uma hepatite recorrente, predominantemente periportal, usualmente acompanhada de autoanticorpos e de hipergamaglobulinemia, e que responde à terapêutica imunossupressora na maioria dos casos⁴.

Patogénese

Etiopatogenia

Actualmente, reconhecem-se mecanismos de autoimunidade na patogenia desta doença, embora sem demonstração científica completa. Além disso, pensa-se poderem existir factores ambientais que desencadeiem respostas imunes nos doentes geneticamente predispostos. Desses factores, os mais bem estudados são os vírus e, de todos eles, o vírus da hepatite C (VHC). Antes das actuais técnicas diagnósticas, não existiam dúvidas de que a grande relação encontrada entre as duas doenças se devia a falsos positivos, provavelmente por reactividade cruzada (por semelhanças estruturais entre proteínas humanas e proteínas codificadas pelo genoma do VHC), pela hiperglobulinemia que ocorre na HAI ou por haver uma resposta imune inespecífica⁵. Além disso, a detecção do VHC é de rotina há relativamente pouco tempo; antes, os soros não eram processados com a rapidez suficiente, o que conduzia a falsos resultados por degradação das proteínas do soro. No entanto, aparecem doentes em que os testes de detecção mais recentes, nomeadamente por *polimerase chain reaction* (PCR) confirmam a presença do vírus. Neste caso, pode acontecer uma de quatro coisas:

1 – O vírus leva à produção de interferão endógeno que desencadeia uma resposta autoimune em indivíduos susceptíveis³, tal como acontece na administração exógena⁶; 2 – HCV e baixos títulos de SMA e/ou ANA: consideram-se os anticorpos como um fenómeno inespecífico, devendo a doença ser considerada com uma hepatite vírica predominante^{3,5,7}; 3 – HCV e altos títulos de SMA e/ou ANA: são casos raros e a estratégia terapêutica não está ainda bem definida, tal como não está definida a sua classificação como HAI, actualmente considerados “overlap cases”; 4 – HCV e anti-LKM1. A sua classificação é ainda motivo de dúvida, havendo autores que defendem tratar-se de uma HAI e outros que a consideram como uma hepatite predominantemente vírica. A explicação para a primeira opinião parece ser a semelhança entre duas sequências da proteína P450II D6 e uma das proteínas produzidas pelo VHC, que podem produzir reactividade cruzada^{3,8}. No entanto, foi sugerido em várias publicações que essas sequências de aminoácidos são diferentes no caso da HAI e no da hepatite a vírus C^{3,6,7,9}. Este poderá ser o caminho para a distinção das duas doenças. Mas como será exposto mais adiante neste trabalho, existem também dados histológicos que distinguem as duas entidades clínicas. Além disso, no caso de hepatite C encontram-se anticorpos anti-GOR (peptídeo) não encontrados na HAI¹⁰. Seja como for, para a maioria dos autores esta entidade faz parte da HAI.

O diagnóstico de HAI está também documentado após a infecção com o vírus da hepatite A^{5,11,12}, vírus Epstein-Barr¹³ e infecção aguda pelo vírus da hepatite B¹². Em relação ao vírus do sarampo, o seu genoma foi encontrado frequentemente em linfócitos não só de doentes com HAI como também em lúpus eritematoso, artrite reumatóide e cirrose criptogénica, pelo que mais do que uma causa, será antes um epifenómeno comum, reflectindo a sua alta prevalência na população em geral. Quanto ao vírus Delta, ainda não foi demonstrada a sua relação com a HAI³.

Quanto a outros prováveis desencadeantes temos alguns fármacos, como a alfa-metildopa, oxifenizatina, nitrofurantoína e halotano. No entanto, será necessário um terreno genético favorável para que a indução de autoimunidade que estes fármacos possam provocar se perpetue, já que, em regra, a clínica e a presença dos anticorpos desaparecem com a suspensão do tratamento.

Concluindo, no estado actual de conhecimentos, a HAI deverá ser tendencialmente considerada como idiopática⁵.

Autoanticorpos

São o que tradicionalmente caracteriza a doença. No entanto, a sua patogenicidade ainda não foi provada e

a sua produção não parece estar ligada a estímulos imunogénicos específicos^{3,5}, se exceptuarmos os LKM e o ASGPR (ver abaixo).

Anti-músculo liso (SMA): parece reflectir principalmente a existência de anticorpos antiactina, dirigidos contra a F-actina, proteína do citoesqueleto. A associação com o HLA-DR4 é significativa em baixos títulos, mas perde-se em titulações mais elevadas, pelo que poderá não ser consistente. Tipicamente, a sua titulação é caracteristicamente superior a 1:80¹⁴ e aparecem associados ao ANA, mas em cerca de 26% dos casos aparecem como único anticorpo³. A presença em simultâneo de ANA e SMA é rara na infecção por VHC, pelo que pode servir como mais um dado no diagnóstico diferencial desta situação.

Anticorpo antinuclear (ANA): associa-se ao haplótipo DR4. A positividade para este autoanticorpo associa-se a titulações superiores a 1:80, podendo este ser considerado o valor mínimo de “valorização”. No entanto, este valor não suscita unanimidade, já que aparece, por vezes, referido um valor acima de 1:40¹⁴. Existem vários padrões encontrados por imunofluorescência indirecta, mas os mais comuns na HAI são o homogéneo e o padrão em “mancha”. Este último parece estar associado ao aparecimento da doença em idades mais jovens e com um valor de transaminases mais elevado, traduzindo doença mais agressiva³. No entanto, a resposta à terapêutica não parece depender do tipo de padrão, pelo que a sua caracterização não traz vantagens. Tipicamente, aparece associado ao anti-músculo liso (SMA).

Anticorpos antiactina: não são pesquisados por rotina. Porém, quando o título de SMA é superior a 1:320, a sua presença é fortemente sugerida¹⁵.

Anticorpos antimitocondriais (AMA): surgem em cerca de 20% dos casos, em regra com títulos inferiores a 1:160. Neste caso, a histologia é a de uma HAI, o cobre hepático é baixo e a resposta à terapêutica com corticóides é boa. Se os títulos são mais elevados, é de considerar um “overlap syndrome” ou uma cirrose biliar primária^{3,5,7,15}.

Anticorpo antimicrosomas hepáticos/renais tipo 1 (anti-LKM1): fazem parte de um grupo amplo que reconhece constituintes microsossomais. Existem ainda o tipo 2, associado à lesão hepática produzida pelo tricrinafeno, e o tipo 3, associado a infecção por vírus Delta^{5,15,16}. Os anti-LKM1 surgem na HAI e são mutuamente exclusivos com os SMA e/ou ANA. Reagem ao citocromo P450IID6 em 90% dos doentes. Nos restantes 10%, estes anticorpos reagem contra outra enzima microsossomal, P450IA2, responsável pelo metabolismo da fenacetina. Pode pôr-se a hipótese de estes últimos definirem outro subgrupo de doentes dentro do tipo 2 de HAI³.

O anticorpo anti-fígado/pâncreas (anti-LP), cujo antígeno parece ser uma proteína do citosol hepatocitário, surge como único antígeno em cerca de 30% dos doentes. Juntamente com o anticorpo anti-antígeno hepático solúvel (anti-SLA, que reconhece como antígenos as citoqueratinas 8 e 18 do citoesqueleto do hepatócito), pode definir um terceiro tipo de HAI³.

Outros anticorpos encontrados são: anticorpos anticitosol hepático tipo I (anti-LCI), anticorpo anti-receptor da assialoglicoproteína (anti-ASGPR) e anticorpo anticitoplasma perinuclear dos neutrófilos (ANCA). São, sobretudo, alvo de estudos de investigação e ainda sem significado prático estabelecido, pelo que não será feita aqui uma apresentação mais longa. De qualquer modo, a ser confirmada a sua relação com a HAI, a sua presença pode levar ao diagnóstico de casos até agora idiopáticos^{3,17,18,19,20}.

Autoantígenos

Apesar de todos os anticorpos descritos atrás, a identificação dos constituintes hepáticos capazes de desencadear respostas imunes e consequente lesão hepática ainda não está completa. Até à data, os dois candidatos mais prováveis são o citocromo P450IID6 e a lectina hepática, ASGPR^{3,21}.

Genética e HAI

Tal como em outras doenças, procurou-se a predisposição genética para esta doença no complexo *major* de histocompatibilidade, localizado ao cromossoma⁶.

Sabe-se que a susceptibilidade para o desenvolvimento da HAI está ligada a determinados fenótipos dos grupos de HLA (antígenos leucocitários humanos) e em especial ao HLA- classe II DR3 e -DR4 (este predominando nos asiáticos)^{3,5,21}. O DR3 encontra-se associado ao HLA-B8 em 94% dos caucasianos.

Fisiopatologia

A lesão hepática nesta doença é provocada por um fenómeno de autoimunidade. Quanto aos mecanismos de imunidade humoral, é defendida a teoria de que a produção não modulada de anticorpos por clones de linfócitos B, provavelmente contra as proteínas-alvo P450IID6 e ASGPR, leva à formação de complexos antígeno-anticorpo e à activação de linfócitos T *natural killer*. Nesta teoria, a alteração funcional encontra-se a nível das células que controlam a actividade dos linfócitos B, provavelmente a nível dos linfócitos T supressores, não antígeno-específicos^{20,23}. Transmite-se provavelmente pelos genes que expressam o HLA (essencialmente HLA-B8-DR3)^{3,23}. No entanto, estes eventos ocorrem apenas enquanto a doença está acti-

va e são reversíveis com a corticoterapia, pelo que esta teoria não explica o mecanismo de autopropagação da lesão hepática. Mas se o defeito for em linfócitos T supressores que sejam específicos para determinado antígeno, este manter-se-á apesar da terapia, pelo que poderá justificar as recorrências. Seja como for, a importância destas disfunções na patogenia da HAI permanece por esclarecer³. Os mecanismos da lesão mediada por imunidade celular podem ser explicados pela expressão anómala de antígenos da classe II do CMH na superfície do hepatócito. Assim sendo, o P450IID6 e o ASGPR vão ser apresentados como antígenos aos linfócitos T *helper* (CD4). Estes acabam por activar os linfócitos T citotóxicos (CD8), a célula efectora mais provável. A histologia parece confirmar esta hipótese³. Uma terceira possibilidade é a de permanecerem clones auto-reactivos, que deveriam ter sido eliminados durante a ontogénese, mas que por alguma razão não o foram, desencadeando respostas autoimunes numa etapa posterior da vida.

Histopatologia

O aspecto histológico clássico é o de um infiltrado de mononucleares nos espaços porta, podendo avançar para o interior dos lóbulos hepáticos (*piecemeal necrosis*), mas tipicamente poupando as estruturas biliares. Pode observar-se necrose em ponte ou cirrose já estabelecida.

Embora não sejam patognomónicos, sabe-se que certos padrões histológicos ocorrem mais frequentemente em certos tipos de doença hepática, podendo mesmo tirar-se uma noção de especificidade e valor preditivo em relação à evolução. A presença do conjunto de *piecemeal necrosis* moderada a severa, com hepatite lobular e infiltrado plasmocitário dos espaços porta sem aglomerados linfóides ou esteatose, apresenta uma especificidade de 81% e um valor preditivo positivo de 68% no diagnóstico de HAI. No entanto, utilizando estes critérios de algum modo rígidos, perde-se sensibilidade (40%)^{7,24}.

Classificação

A importância na divisão da HAI em subtipos prende-se com o facto de ser assim mais fácil proceder ao diagnóstico, tratamento e avaliação do prognóstico, na medida em que diminui a variabilidade e heterogeneidade²³, permitindo "compartimentar" os doentes. Actualmente, é possível estabelecer dois tipos, talvez mesmo três⁷, baseando-nos na presença de diferentes autoanticorpos circulantes.

O *tipo 1* caracteriza-se pela presença de SMA e/ou ANA e aproximadamente 70% dos doentes são mulheres abaixo dos 40 anos. Está associado a outras doenças autoi-

Quadro 1 - Tipos de HAI

Tipos	Anticorpo	Características
1	SMA e/ou ANA	>mulheres jovens
2		
A	Anti-LKM 1 (anti-P450DII6)	>mulheres jovens, VHC-
B	Anti-LKM 1 (anti-P450DII6) Anti-LKM 1 (anti-P450IA2)?	faixa etária mais elevada, sem predomínio sexo, VHC+ (discutível)

Tabela I - Critérios diagnósticos de hepatite autoimune

PARÂMETROS	DEFINITIVA	PROVÁVEL
Histologia	Hepatite periportal com infiltrado linfoplasmocitário, com ou sem hepatite lobular ou necrose em ponte. Sem lesões biliares, granulomas, siderose, cuprinose ou esteatose, ou quaisquer outras alterações sugestivas de outra etiologia	Idêntico
Bioquímica	Alterações das transaminases, especialmente se a F. alcalina não estiver muito elevada. Alfa 1 antitripsina, ceruloplasmina e ferro normais	Se ceruloplasmina ou cobre anormais: exclusão da doença de Wilson pela oftalmoscopia e excreção urinária de cobre após teste com a D-penicilamina.. Se estudo do ferro anormal, exclusão de hemocromatose pelo índice de ferro hepático na biópsia
Ig	Elevação das globulinas totais, gamaglobulinas ou Ig G 1,5 vezes o normal	Qualquer elevação dos valores das globulinas, gamaglobulinas ou Ig G
Auto Anticorpos	Títulos altos de ANA, SMA ou anti-LKM (acima de 1:80 em adultos ou 1:20 em crianças)	Títulos de ANA, SMA ou anti-LKM acima de 1:40 em adultos. Nas crianças, títulos de ANA ou anti-LKM superiores a 1:10 ou SMA superiores a 1:20. Doentes que não apresentem estes anticorpos, mas que apresentem outros relacionados com o fígado, podem ser incluídos.
Marcadores Virais	Negatividade para IgM-HAV, AgHBs, IgM-HBc e para anti-HCV, bem como para outros (EBV; CMV;...) Sem história de exposição parenteral a sangue e derivados	Salvaguarda-se a possibilidade de indivíduos com HCV serem incluídos
Outras Etiologias	Consumo de álcool <35g/dia em homens e <25g/dia em mulheres sem história recente de utilização de drogas hepatotóxicas conhecidas	Consumo de álcool <50g/dia em homens e <40g/dia em mulheres, sem uso recente de drogas hepatotóxicas. Apesar de estes critérios não serem satisfeitos, podem ainda ser incluídos os doentes nos quais a lesão hepática continua apesar da abstinência alcoólica ou suspensão da droga.

(Adaptado das recomendações do International Autoimmune Hepatitis Group, *Hepatology* 1993; 18:998)

munes em 17% dos doentes. À data do diagnóstico, encontra-se cirrose instituída em 25% dos doentes, o que corresponde a uma evolução indolente e subclínica^{3,5,7}.

O tipo 2 apresenta anti-LKM1 circulantes, mutuamente exclusivos dos SMA e/ou ANA. Estes doentes são tipicamente mais jovens (crianças entre os 2 e os 14 anos) e a doença tem uma evolução mais rápida e grave, podendo apresentar-se de uma forma fulminante. Também aparece uma maior associação a outras doenças

autoimunes. A hepatite C foi implicada na génese do tipo 2, o que levou à sua divisão. Embora controversa, já que não tem a unanimidade de opiniões²⁵, esta divisão origina o subtipo 2a que se assemelha-se à HAI clássica, e o subtipo 2b, que aparece em doentes de uma faixa etária superior, com uma preponderância não tão marcada do sexo feminino e títulos de anti-LKM1 mais baixos, bem como positividade para o VHC. Como foi referido anteriormente, em cerca de 10% dos doen-

Tabela II - Sistema de pontuação diagnóstica de hepatite autoimune

PARÂMETROS	SCORE	PARÂMETROS	SCORE
Sexo		Drogas hepatotóxicas/transfusões	
homem	0	sim	- 2
mulher	+2	não	+ 1
relação F.Alc.: transaminases		Alcool (g/dia)	
≥ 3	-2	homens	
< 3	+2	<35	+2
globulinas, γ -globulinas ou IgG (\times normal)		35-50	0
> 2	+3	50-80	- 1
1,5-2	+2	> 80	- 2
1-1,5	+1	mulheres	
< 1	0	<25	+2
títulos de ANA, SMA ou LKM		25-40	0
adultos		40-60	- 1
$> 1:80$	+3	> 60	- 2
1:80	+2	Histologia:	
1:40	+1	inflamação/necrose periportal	
$< 1:40$	0	com envolvimento lobular	+3
crianças		sem envolvimento lobular	+2
ANA ou Anti-LKM		formação de rosetas	+1
$> 1:20$	+2	infiltrado predominante de plasmócitos	+1
$> 1:10$ e $< 1:20$	-2	lesões ductos biliares	- 1
$< 1:10$	0	dados compatíveis com outro diagnóstico	
SMA		(granulomas, siderose, cuprinose, esteatose,...)	- 3
$> 1:20$	+3	Factores genéticos:	
1:20	+2	doenças autoimunes simultâneas	
$< 1:20$	0	(doente ou parentes próximos)	+1
outros auto-Ac hepáticos	+2	HLA-B8-DR3 ou -DR4	+1
antimitocôndria	- 2	Resposta à terapêutica:	
presentes	0	completa	+2
ausentes		parcial	0
IgM-anti HAV; AgHBs; IgM-anti HBc ou	- 3	falência do tratamento	0
HCV-RNA		sem resposta	
Anti-HCV + (ELISA, RIBA, PCR)	- 3	(mantendo actividade da doença)	- 2
outros marcadores de infecção viral aguda	- 3	recorrência durante/após tratamento	+3
ausência de marcadores virais	+3	com resposta inicial completa	+1

Nota:

Se antes da terapêutica o score é > 15 e após o tratamento é > 17, o diagnóstico é "Definitivo"

Se antes da terapêutica é entre 10 e 15, e depois entre 12 e 17, o diagnóstico é "Provável"

Valores inferiores são considerados não diagnósticos.

(Adaptado das recomendações do International Autoimmune Hepatitis Group, Hepatology 1993; 18:998)

tes o anti-LKM1 reconhece não o P450IID6, mas sim o P450IA2, pelo que foi proposto um terceiro subtipo³.

O tipo 3, mais recente, ainda não está totalmente definido ou aceite. Será caracterizado pela presença de anti-SLA e/ou anti-LP⁷. Embora estes doentes não apresentem anti-LKM, podem apresentar SMA ou ANA, pelo que há quem o considere como fazendo parte do tipo 1. Talvez que a importância destes anticorpos esteja no facto de poderem servir para reclassificar alguns doentes com doença hepática até agora criptogénica. No Quadro 1 são apresentados os tipos "clássicos" de HAI.

Esta classificação não é completa, já que não engloba doentes sem anticorpos circulantes, mas cujo score diagnóstico os inclui na HAI. De referir ainda que a HAI pode aparecer associada a sinais de infecção vírica ou de outras doenças autoimunes hepáticas, constituindo os *overlap cases* discutidos mais adiante.

Apresentação clínica e evolução

A apresentação clínica desta doença é extremamente variada, podendo ir desde uma evolução insidiosa com manifestações escassas e inespecíficas, até uma

forma de apresentação abrupta com evolução rápida para hepatite fulminante. As formas insidiosas, em regra, têm uma tradução clínica escassa, constituída por sintomas constitucionais, como astenia e anorexia. Por vezes, o diagnóstico faz-se após o aparecimento de uma descompensação de cirrose até aí não diagnosticada, com ascite, ou por hemorragia digestiva alta devida a ruptura de varizes esofágicas. Por outro lado, a apresentação pode ser típica de uma hepatite aguda com febre, desconforto no hipocôndrio direito e icterícia.

Estando a HAI relacionada com outras doenças de natureza autoimune, não é raro haver clínica dessas situações, como alterações da função tiroideia (por tireoidite de Hashimoto ou doença de Basedow), síndrome de Sjogren, alterações renais por glomerulonefrites ou acidose tubular renal, anemias hemolíticas, lúpus eritematoso, vitiligo, olho vermelho doloroso e diminuição da acuidade visual por uveíte anterior, esclerodermia, diabetes, poliartrite reumatóide, entre outras.

A evolução dos doentes com HAI é muito variável e depende, por exemplo, do grau de lesão encontrado na biópsia hepática, do fenótipo do doente e da instituição atempada da terapêutica bem como da resposta à mesma. Em doentes não tratados, a evolução é muito variável e imprevisível, podendo ir desde uma evolução progressiva da doença hepática, passando por alternância de doença activa com períodos mais ou menos longos de remissão, até uma insuficiência hepática fulminante. Em média, mais de metade dos doentes não tratados morrem entre 3 a 5 anos após o diagnóstico. A nível da histologia, o abundante infiltrado de mononucleares nos espaços porta, bem como a presença de necrose em ponte, reflectem uma evolução mais agressiva para cirrose. Aparentemente, o grau de *piecemeal necrosis* não tem valor prognóstico. A terapêutica vem provocar uma melhoria substancial no prognóstico: a sobrevida média sobe para os 12 anos e, mesmo para aqueles que não entram em remissão, ao fim de 3 anos de terapêutica a cirrose aparece apenas em 37% aos 5 anos e em 47% aos 10 anos. Quando se encontra já cirrose instituída, a presença de icterícia prolongada, ascite ou episódios repetidos de encefalopatia traduzem pior prognóstico¹⁴. Embora de pouco interesse prático, referimos que doentes com HLA-DR3 ou -B8 têm tendência para apresentar doença mais agressiva e de evolução mais rápida para cirrose^{3,5,14}.

Globalmente, a HAI é uma causa pouco frequente de hepatite crónica (cerca de 5% dos casos), que atinge predominantemente mulheres e que apresenta dois picos de incidência máxima, entre os 13 e os 30 anos e entre os 40 e os 60 anos. No entanto, o diagnóstico

pode ser feito em qualquer idade, tanto em homens como em mulheres, e deve ser sempre considerado no diagnóstico diferencial de todas as doenças hepáticas.

Laboratório

O hemograma pode ter alterações inespecíficas devidas a hiperesplenismo secundário a cirrose (baixa das plaquetas e leucócitos) e indicar uma anemia normocítica normocrómica, própria das doenças crónicas. Em regra, a presença de anemia mais severa está relacionada com hemólise por fenómenos autoimunes e é rara.

As provas hepáticas estão caracteristicamente alteradas, com elevação essencialmente da ALT (em regra, 4 a 6 vezes o normal). Pode haver uma elevação do valor da bilirrubina e da fosfatase alcalina, mas essa elevação é caracteristicamente pouco importante. Quanto à função hepática (dada pelo valor da albumina e estado da coagulação), depende do grau de evolução da doença.

Caracteristicamente, existe uma hipergamaglobulinemia global ou um aumento na IgG. Pode haver um aumento da ferritina sérica ou na saturação da transferrina. Por último, encontram-se autoanticorpos circulantes.

Diagnóstico e diagnóstico diferencial

Segundo as recomendações do International Autoimmune Hepatitis Group, o diagnóstico deve ser considerado em qualquer doente, especialmente do sexo feminino, que apresente uma hepatite aguda ou crónica inexplicada ou alterações das provas hepáticas na ausência de clínica, especialmente se houver história de outras alterações autoimunes, no doente ou em parentes próximos.

O diagnóstico, como já foi referido, pode ser definitivo ou provável, dependendo de vários critérios apresentados na Tabela I. Sendo a HAI um síndrome complexo, com muitas componentes que por si só não fazem o diagnóstico, é útil o *score* proposto pelo International Autoimmune Hepatitis Group, que teoricamente permite integrar achados isolados, dando-lhes determinada pontuação. Do mesmo modo, entra em linha de conta com a resposta à terapêutica imunossupressora. Este *score* é apresentado na Tabela II.

Quanto aos diagnósticos diferenciais, devem ser excluídas outras causas reconhecidas de doença hepática, como hepatites víricas (A, B, C, Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes *simplex*), doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de alfa1-antitripsina, cirrose biliar primária (CBP), doença hepática alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica e doença hepática tóxica, entre outras. Para os diagnósticos diferenciais, devem pedir-se os exames adequados a cada um dos casos anteriores, bem como proceder a uma cuidadosa ava-

liação histológica da biópsia hepática, eventualmente com o cálculo do índice de ferro hepático.

Em alguns casos, após a avaliação do doente, podem aparecer situações em que existem dados suficientes para afirmar a existência de HAI, mas em associação a infecção por vírus (há doentes nos quais se associa uma hepatite C, com PCR positivo e altos títulos de SMA e/ou ANA), ou em associação com colangiopatias de natureza autoimune (cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária). Nestes casos, deve determinar-se qual a doença predominante e tratá-la de acordo.

Apenas pretendemos deixar uma pequena introdução às associações entre HAI e colangiopatias autoimunes. Estes casos constituem os chamados *overlap cases*. Há doentes nos quais as manifestações da HAI se associam a achados característicos de cirrose biliar primária ou colangite esclerosante primária (CEP). No primeiro caso, no entanto, raramente há lugar para dúvidas diagnósticas, já que os títulos de anticorpo antimitocondrial são baixos e com pouco significado clínico⁷. A associação entre HAI e CEP pode ser explicada pela semelhança dos haplótipos HLA, que podem condicionar mecanismos patológicos semelhantes entre elas. No entanto, foi sugerido²⁶ que estas situações sejam apenas formas de hepatite autoimune com lesão marcada das vias biliares.

Tratamento

Apesar da heterogeneidade desta doença e a compreensão incompleta dos mecanismos patogênicos, a HAI é considerada como tendo boa resposta à utilização de corticosteróides (CC), pelo que estes continuam a ser a base do tratamento, como terapêutica única ou em associação com azatioprina.

Ainda não é consensual o tratamento em todos os doentes. Embora os CC tenham provado a sua eficácia nos doentes com biópsia hepática inicial apresentando necrose em ponte, necrose multilobular ou cirrose, nos casos leves a sua utilidade ainda não foi convenientemente demonstrada⁷. Por outro lado, a sua utilização é acompanhada de efeitos adversos, por vezes severos, pelo que nos doentes com doença leve a alternativa ao tratamento pode ser uma vigilância clínica e laboratorial apertada. Mas, tendo em conta que a evolução pode ser insidiosa, com instalação de cirrose subclínica, para além desse tipo de seguimento é necessária vigilância da histologia hepática com biópsias seriadas. Ora, a biópsia hepática é um método invasivo e com os riscos inerentes, pelo que a estratégia de seguimento dos doentes com doença leve tem de ser bem ponderada.

Apesar do que foi apontado no parágrafo anterior, há um certo número de indicações absolutas para ini-

ciar tratamento⁷: a presença de sintomas incapacitantes atribuídos à doença hepática; histologia com necrose em ponte ou colapso multilobular e elevações importantes e mantidas de ALT (>10 vezes o normal) e gamaglobulinas (≥ 2 o normal). Nestes doentes, se não tratados, a taxa de mortalidade aos três anos é de 50% e aos 10 anos de 90%. Pelo contrário, com tratamento a taxa de sobrevivência aos 5 anos é superior a 90%; aos 10 anos é de 65 e 80%, respectivamente, se houver ou não cirrose à data do diagnóstico⁷.

O objectivo da terapêutica é a remissão clínica, bioquímica e histológica completa. Inicia-se com CC em monoterapia ou associados a azatioprina. Como a azatioprina leva várias semanas a atingir níveis terapêuticos, deve ser iniciada logo que haja um diagnóstico. A remissão atinge-se em cerca de 60-80% dos doentes após uma primeira abordagem terapêutica. Após se ter alcançado a remissão completa, deve continuar-se com o tratamento com doses baixas de corticóides associados a azatioprina ou apenas com azatioprina (2 mg/Kg/dia) que, segundo alguns investigadores, apresenta resultados superiores em monoterapia^{27,28,29}. Este tratamento deverá ser continuado durante um período longo (2 anos) e depois pode tentar-se a suspensão gradual de toda a terapia.

Se os efeitos gastrointestinais, febre e artralgias da azatioprina forem limitação à sua utilização ou se não houver resposta a este fármaco, pode tentar-se a utilização da 6-mercaptopurina, um seu análogo. Apesar do mesmo mecanismo de acção, verifica-se uma diferença nos efeitos secundários, que pode estar relacionado com diferenças individuais no metabolismo. A ciclofosfamida também pode ser utilizada para substituir a azatioprina²⁸. A ciclosporina também tem a sua utilidade nesta doença, em casos de cortico-resistência. Actua de modo reversível, inibindo a libertação de linfocinas e prevenindo a expansão de linfócitos T citotóxicos. Apresenta, no entanto, efeitos adversos que podem ser graves (insuficiência renal, hipertensão e risco de oncogénese).

Como foi dito, a pedra base do tratamento é a corticoterapia. No entanto, a sua eficácia não é universal: cerca de 9% dos doentes não respondem, em 13% há uma resposta incompleta, noutros 13% os efeitos secundários obrigam à suspensão do tratamento. Finalmente, aproximadamente 70% têm uma recorrência aquando da suspensão⁷. Se os doentes não respondem ao tratamento, ou seja, se houver deterioração clínica, bioquímica e histológica apesar do tratamento, pode tentar-se aumentar as doses de prednisolona, mudar para ciclosporina como referido acima ou, preferencialmente, realizar um transplante hepático. No caso de haver uma resposta incompleta, que corresponde a não haver remissão em três anos de trata-

mento contínuo, pode empiricamente tentar-se uma terapêutica com doses baixas de prednisona indefinidamente, estando indicado o transplante ao primeiro sinal de descompensação (por exemplo, ascite). Se os efeitos secundários dos corticóides se tornam insustentáveis deve reduzir-se a sua dose ao mínimo possível, tentando encontrar um equilíbrio entre o controle da hepatopatia e o grau dos efeitos. Em relação às recorrências, a primeira deve tratar-se como uma HAI *de novo*, com as mesmas doses. Se houver múltiplas recorrências com a retirada dos corticóides é de considerar terapêutica de manutenção permanente com baixas doses de corticóides associa-

dos a azatioprina ou com esta em monoterapia.

Estão em estudo muitos imunossuppressores, na sua maioria utilizados actualmente para prevenir a rejeição pós-transplante, mas que começam agora a ser utilizados como imunossuppressores na HAI^{3,7}. De entre estes, salientamos o FK506 (tacrolimus), derivado fúngico com o mesmo mecanismo de acção da ciclosporina, mas aparentemente com menos efeitos secundários e maior potência imunossupressora.

O transplante hepático deverá ser ainda considerado quando a manifestação inicial da doença for uma hepatite aguda com insuficiência hepática fulminante.

Bibliografia

1. Johnson PJ, Macfarlane IG, Alvarez F et al. Meeting Report - Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18: 998-1005.
2. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH et al. Classification of Chronic Hepatitis. Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19:1513-1520.
3. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis, evolving concepts and treatment strategies. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 435-456.
4. Ludwig J, MacFarlane IG, Rakela J et al. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection and nodular lesions of the liver; summary of recommendations developed by the World Congress of Gastroenterology. *Am J Gastr* 1994; 89: 5177-5181.
5. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis: classification, heterogeneity and treatment. *Am J Med* 1994; 96 (suppl 1A): 23S-26S.
6. Garcia-Buey L, Garcia-Monzón C, Rodriguez S et al. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995; 108: 1770-1777.
7. Czaja AJ. Chronic nonviral hepatitis, Chap 37. In Grendell JH, McQuaid KR, Fiedman SL eds. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. Stamford: Appleton and Lange 1996: 495-508.
8. Mackie FD, Peakman M, Yun M et al. Primary and secondary liver / kidney microsomal autoantibody response following infection with hepatitis C virus. *Gastroenterology* 1994; 106: 1672-1675.
9. Yamamoto AM, Cresteil D, Homberg JC et al. Characterization of anti-LKM from hepatitis C virus positive and negative sera. *Gastroenterology* 1993; 104: 1762-1767.
10. L'hr HF, Gerken G, Michel G et al. In vitro secretion of anti-GOR protein and anti-hepatitis C virus antibodies in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994; 107: 1443-1448.
11. Vento S, Garofano T, Di Perri G et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991; 337: 1183-1186.
12. Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by Hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 106-108.
13. Vento S, Guella L, Mirandola F et al. Epstein-Barr as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet* 1995; 346: 608-609.
14. Boyer JL, Reuben A. Chronic hepatitis, chap 23. In Schiff L, Schiff ER eds. *Diseases of the Liver*, seventh edition. Philadelphia, JB Lippincott Company 1993: 612-618.
15. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *New England Journal of medicine*, 1996; 334: 897-903.
16. Philipp T, Durazzo M, Trautwein C et al. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D. *Lancet* 1994; 344: 578-581.
17. Mulder AHL, Horst G, Haagsma EB et al. Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver disease. *Hepatology* 1993; 17: 411-417.
18. Targan SR, Landers C, Vidrich A et al. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-I autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1159-1166.
19. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterology* 1995; 90: 1206-1211.
20. Krawitt E.L. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med* 1996; 334: 897-903.
21. Vento S, O'Brien CJ, McFarlane BM et al. T-lymphocyte sensitization to hepatocyte antigens in autoimmune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1986; 91: 810-817.
22. Donaldson P, Doherty D, Underhill J et al. The molecular genetics of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1994; 20:225-239.
23. Vento S, O'Brien CJ, McFarlane IG et al. T-cells inducers of suppressor lymphocytes control liver-directed auto-reactivity. *Lancet* 1987 (April); 886-888.
24. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1824-1832.
25. Myakawa H, Abe K, Kalo M. So-called autoimmune hepatitis type II-b is not categorized in autoimmune hepatitis (letter). *Am J Gastroenterology* 1995; 90:1365.
26. Ben-Ari Z, Dhillon AP, Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum on autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993; 18: 10-15.
27. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 958-963.
28. Büchenfelde KH, Lohse AW. Autoimmune hepatitis (editorial). *N Engl J Med* 1995; 333: 1004-1005.
29. Pratt DS, Flavin DP, Kaplan MM. The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine. *Gastroenterology* 1996; 110: 271-274.