

Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo

HEPATITE AUTOIMUNE – RELATO DE CASO

RAQUEL DE SOUSA MACIEL

São Paulo

2014

RAQUEL DE SOUSA MACIEL

HEPATITE AUTOIMUNE – RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo com o objetivo de obter o título da Residência Médica

Área: Clínica Médica

Orientadora: Dra. Renata da Silva Moutinho

São Paulo

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

Maciel, Raquel de Sousa

Hepatite autoimune: relato de caso / Raquel de Sousa Maciel. São Paulo: HSPM, 2014.

31 p.: il.

Orientador: Dr^a Renata da Silva Moutinho

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do HSPM-SP, para obter o título da Residência Médica, na área de Clínica Médica.

1. Hepatite 2. Autoanticorpos 3. Hipergamaglobulinemia 4. Prednisona 5. Azatioprina I. Hospital do Servidor Público Municipal II. Título

RESUMO

A hepatite autoimune é doença necroinflamatória crônica do fígado caracterizada pela predominância em mulheres, elevação de transaminases, hipergamaglobulinemia, presença de autoanticorpos e achados histológicos. A apresentação pode ser insidiosa ou severa. A patologia da HAI não é totalmente compreendida, porém a susceptibilidade genética e a presença de algum desencadeador externo (infecções, drogas ou toxinas) parecem estar relacionados. Nos últimos anos, foram estabelecidos critérios para diagnóstico, sendo o mais utilizado na prática clínica, o escore simplificado de 2008. O tratamento de escolha, prednisona e azatioprina, deve ser iniciado assim que realizado o diagnóstico, para induzir remissão e aumentar sobrevida. Neste trabalho, é relatado um caso clínico seguido de revisão de literatura para evidenciar a apresentação variável da doença, a complexidade do diagnóstico e a resposta ao tratamento.

PALAVRAS CHAVES: hepatite; autoanticorpos; hipergamaglobulinemia; prednisona; azatioprina.

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis is a chronic necroinflammatory liver disease characterized by female predominance, elevated transaminase levels, hypergammaglobulinemia, autoantibodies and histological findings. The presentation can be insidious or severe. The HAI pathology is not fully understood, but the genetic susceptibility and the presence of some external trigger (infections, drugs or toxins) appear to be related. In recent years, diagnostic criteria was established and the most widely used in clinical practice is the simplified score 2008. The current treatment of choice, prednisone and azathioprine, should start as soon as the diagnosis is made to induce remission and improve survival. In this work, we report a case followed by a literature review to highlight the variable presentation of the disease, the complexity of diagnosis and the response to treatment.

KEY WORDS: hepatitis; autoantibodies; hypergammaglobulinemia; prednisone; azathioprine.

SUMÁRIO

1. Introdução	6
2. Objetivo	7
3. Relato de caso clínico	8
4. Revisão da literatura	12
5. Discussão	24
6. Referências	27

INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença hepática crônica e rara de etiologia desconhecida.¹³ Mulheres são afetadas três vezes mais do que os homens e pode ocorrer em crianças e em adultos de todas as idades.^{1,7}

Postula-se que a patologia decorra de agentes virais ou medicamentosos, da falência nos mecanismos de tolerância imunológica e da predisposição genética que colaboram para resposta imune de células T contra antígenos hepáticos. Assim, resultando em um progressivo processo necroinflamatório e fibrótico no fígado.⁷

A apresentação clínica é heterogênea e o diagnóstico é realizado de acordo com critérios desenvolvidos em 1993, os quais foram revisados em 1999 e simplificados em 2008. Estes critérios consistem em hipergamaglobulinemia; presença de autoanticorpos como antinúcleo (ANA), antimúsculo liso (SMA) ou antimicrosoma fígado e rim tipo 1 (LKM1); características histológicas hepáticas e exclusão de hepatite viral ou medicamentosa.¹⁵

A HAI é classificada em dois tipos: tipo 1 positivo para ANA e SMA e tipo 2 definido pela positividade de anti-LKM1 ou de anticitosol hepático (anti-LC1).³

Sem o tratamento, a HAI evolui para falência hepática e necessidade de transplante. A prednisona em monoterapia ou associada a azatioprina (AZA) melhora os sintomas, os valores dos exames laboratoriais, os achados histológicos e conseqüentemente, a sobrevida.⁷

OBJETIVO

1. Relatar o caso de um paciente internado no serviço de Gastroenterologia do Hospital de Servidor Público Municipal de São Paulo diagnosticado com hepatite autoimune.
2. Realizar revisão da literatura e relacionar com o caso apresentado.

RELATO DE CASO CLÍNICO

Identificação: A.S.S., sexo masculino, 18 anos, solteiro, estudante, natural e procedente de São Paulo.

Queixa principal: pele amarelada há cinco meses.

HDA: Paciente refere icterícia, febre descontínua de predomínio noturno, vômitos, colúria, acolia fecal, dor abdominal em hipocôndrio direito e mialgia há cinco meses.

HPP: Nega comorbidades, viagens recentes, uso de medicamentos, alergias, transfusões sanguíneas, tabagismo, etilismo ou uso de drogas ilícitas. Realizou tratamento dentário há um ano sem intercorrências.

HF: Tia hipertensa.

Exame físico: Paciente em bom estado geral, corado, hidratado, acianótico e icterico +2/+4. Sem flapping. Ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações. Abdome flácido, indolor, com baço palpável a três centímetros do rebordo costal esquerdo e fígado não palpável. Membros inferiores sem edema e com panturrilhas sem sinas de empastamento.

Tabela1. Exames laboratoriais de Agosto/2010:

Exame laboratorial	Valor de Referência	Resultado
Glicose	70-110mg/dl	73
Uréia	10-50mEq/l	21
Creatinina	0,7-1,4mg/dl	0,8
Sódio	135-145mEq/l	140
Potássio	3,5-5,5mEq/l	4,8
Hb/Ht	VN de Hb 12-16g/dl VN de Ht 36-48%	15,2/46,1
Leucócitos	5.500-10.000	6.100

Plaquetas	150.000-400.000	210.000
AST	12-38U/l	474
ALT	4-41U/l	323
TP	12,7-15,4s	14,9
TTPA	26,3-39,4s	44,5
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	8,6
Albumina	3,5-5,0/dl	3,8
FA	40-129U/l	131
GGT	12-73U/l	187
BT/BD	VN de BT 0,3-1,3mg/dl VN de BD 0,1-0,4mg/dl	4,2/2,9
Ferro	60-150ug/dl	251
Ferritina	29-248ng/ml	811
Transferrina	250-360mg/dl	242
FR	<15	<10
ANA		1/160
Anti-DNA		Negativo
Alfafetoproteína	<15ng/ml	13,9
VHS	<15mm/h	20
PCR	<0,5mg/dl	<0,3
Cobre sérico	70-140ug/dl	114,5
Cobre urinário	3-35ug/24h	72,8
Gamaglobulina	0,5-1,4g/dl	2,7
HBsAg		Negativo
Anti-HBc		Negativo
Anti-HBs		511,9
Anti-HCV		Negativo
Anti-HAV IgM/IgG		Negativo/Positivo
HIV		Negativo
Toxoplasmose		Negativo

Citomegalovírus		Negativo
Epstein Barr IgM/IgG		Negativo/750

Ultrassonografia de abdome superior: Heterogenicidade do parênquima hepático e esplenomegalia homogênea e discreta.

Fundoscopia: sem alterações.

Biópsia Hepática: Fragmentos de parênquima hepático com arquitetura lobular preservada, com expansão moderada dos espaços-porta por fibrose, com esboço de septos porta-porta e moderado infiltrado inflamatório crônico, com necrose em saca-bocado focal. Hepatite crônica de atividade discreta, estadio 2.

HD: 1.Hepatite Autoimune

2.Hemocromatose Hereditária

3. Doença de Wilson

Evolução: Após início do tratamento para HAI com prednisona 40 mg/dia (dose ataque) até a dose manutenção de 10 mg/dia e azatioprina 100mg/dia em novembro/2010, paciente evolui com progressiva melhora dos níveis das transaminases nos meses seguintes.

Em novembro/2013, suspendeu por conta própria o uso das medicações e apresentou quadro de astenia e aumento das transaminases (AST 527U/l, ALT 392U/l, GGT 124U/l, FA 118U/l).

Em maio/2014, paciente retorna ao ambulatório assintomático e relata uso regular da medicação.

Tabela 2. Exames laboratoriais de Maio/2014:

Exame laboratorial	Valor de Referência	Resultado
Glicose	70-110mg/dl	99
Uréia	10-50mEq/l	23
Creatinina	0,7-1,4mg/dl	0,9
Hb/Ht	VN de Hb 12-16g/dl VN de Ht 36-48%	16,3/45,5
Leucócitos	5.500-10.000	13.650
Plaquetas	150.000-400.000	215.000
AST	12-38U/l	28
ALT	4-41U/l	14
GGT	12-73U/l	46
FA	40-129U/l	73
BT/BD	VN de BT 0,3-1,3mg/dl VN de BD 0,1-0,4mg/dl	0,9/0,3
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	8,0
Albumina	3,5-5,0/dl	4,6
TP	12,7-15,4s	14,2

Ultrassonografia de abdome superior de maio/2014 sem anormalidades.

REVISÃO DE LITERATURA

INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune é uma doença hepática imunomediada de etiologia desconhecida que pode resultar em falência hepática com subsequente transplante hepático ou morte. Foi primeiramente descrita em 1950 por Waldeström como uma forma crônica de hepatite em mulher jovem com icterícia, gamaglobulinemia, amenorreia e subsequente cirrose hepática. Previamente considerada uma doença rara, muitas autoridades têm proposto que a HAI esteja simplesmente subdiagnosticada.¹

EPIDEMIOLOGIA

A HAI se apresenta em todas faixas etárias, etnias e regiões geográficas. As mulheres são afetadas em média três vezes mais frequentemente do que homens.¹

A mais convincente explicação permanece sobre a teoria hormonal. Estrogênios são potentes estimuladores da autoimunidade e androgênios parecem agir como protetores nesse processo. Apesar das diferenças hormonais possuem uma forte influência na predisposição de doenças autoimunes nas mulheres, há evidência suficiente que constata fatores genéticos como importantes causas. As mulheres são conhecidas por terem maiores níveis de anticorpos circulantes, maior número absoluto de células T CD4 e maior produção de citocinas e anticorpos em resposta à infecção.²

Um estudo conduzido na Noruega encontrou uma incidência anual de 1,9 casos por 100,000 pessoas com uma prevalência de 16,9 casos por 100,000 pessoas. Outro estudo, conduzido na Espanha, reportou uma

incidência anual de 0,83 casos por 100,000 habitantes acima de 14 anos de idade com uma prevalência de 11,6 casos por 100,000. Em estudo que avaliou a prevalência de HAI no Alasca foi demonstrado uma prevalência de 35,9 casos por 100,000, tendo como base para o seu diagnóstico, pela primeira vez, o escore IAIHG. No Reino Unido, constatou-se uma incidência de 3,0 por 100,000 habitantes. Mais recentemente, na Nova Zelândia, um estudo reportou uma incidência anual de 2,0 e uma prevalência de 24,5 por 100,000. Na Ásia, mais especificamente no Japão, foi constatado uma incidência estimada entre 0,08 e 0,15 casos por 100,000 pessoas por ano.³

Apesar da incidência crescente da HAI, a mortalidade está em declínio. Isto evidencia um diagnóstico mais precoce e uma melhora na resposta ao tratamento da doença.⁴

PATOLOGIA

Diversos agentes foram sugeridos para o desenvolvimento da HAI. Agentes ambientais como vírus, drogas e vacinas foram estudadas, porém nenhuma ligação foi estabelecida. A HAI tem sido associada com outras doenças autoimunes, incluindo artrite reumatoide, tireoidites, colites ulcerativas e história familiar de condições alérgicas. Subtipos do antígeno leucocitário humano (HLA) foram encontrados em mais de 50% dos pacientes com HAI, apontando para uma predisposição genética. Contudo, uma etiologia definitiva não foi encontrada. A ocorrência de alguma infecção prévia, como pelos vírus das hepatites A, B e C, Epstein Barr e herpes vírus pode estar relacionada à HAI. Tais agentes agiriam como um gatilho desencadeando uma resposta imune hepática em indivíduo geneticamente predisposto.^{1,5}

Diversos medicamentos, como atorvastatina, diclofenaco, isoniazida, metildopa, nitrofurantoína e propiltiouracil, bem como a vacina para hepatite A também já foram relacionados. Um estudo conduzido na MayoClinic por 10 anos evidenciou que em 9,2% dos casos de HAI havia injúria hepática fármaco induzida.⁵

O complexo principal de histocompatibilidade (MHC), que também é conhecido como HLA, está localizado no cromossomo 6 e é o gene mais associado à HAI. O polipeptídeo DRB do MHC II que apresenta o antígeno a células T CD4+ tem sido o componente MHC mais estudado.⁵

HLA tem sido implicado no desenvolvimento de formas graves de HAI, bem como na recidiva da doença após término do tratamento.⁵

Os alelos HLA-DR3 e DR4, encontrados no locus do HLA-DRB1, conferem predisposição à HAI do tipo 1 na Europa e América do Norte. Também estão associados às manifestações clínicas, resposta ao tratamento e prognóstico. Em comparação, o HLA não foi muito estudado na HAI tipo 2 por causa de sua baixa prevalência.⁶ No entanto, sabe-se que DR3 e DR7 estão associados à predisposição e à gravidade da HAI tipo 2 no Reino Unido e Brasil.³

QUADRO CLÍNICO

A HAI apresenta vários modos de apresentação e manifestações clínicas. A maioria dos casos é caracterizada por sintomas inespecíficos que variam de intensidade como letargia, fadiga, náusea, anorexia, perda de peso, amenorreia, dor abdominal, prurido e artralgia. Eventualmente, pode se apresentar com complicações da hipertensão portal, como esplenomegalia ou

sangramento gastrointestinal, em pacientes sem conhecimento prévio de doença hepática.³

HAI pode ser assintomática em 34%-45% dos pacientes. Geralmente, esses pacientes são homens e possuem níveis diminuídos de ALT na apresentação.⁷

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado em uma combinação de achados clínicos, bioquímicos, imunológicos e histológicos. Em 1993, foi criado um escore para diagnóstico pelo Internacional Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) que foi revisado em 1999 pelo mesmo grupo.⁵ Mais recentemente, em 2008, este grupo propôs um escore simplificado que detecta menos casos de HAI do que o escore original (menos sensibilidade 95% versus 100%), mas tem maior especificidade (90% versus 73%) e acurácia (92% versus 82%).⁸

Tabela 3. Sistema de escore revisado para o diagnóstico de HAI de acordo com o Grupo Internacional de HAI, 1999:

Parâmetros		Escore
Sexo	Feminino	+2
FA:ALT ou AST	<1,5	+2
	1,5-3,0	0
	>3,0	-2
Gamaglobulina ou IgG	>2LSN	+3
	2-1,5LSN	+2
	1,5-1LSN	+1
	<1LSN	0
Títulos ANA, SMA, anti-LKM1	>1:80	+3

	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA		-4
Marcadores das hepatites virais	negativos	+3
	positivos	-3
Fármacos hepatotóxicos	presentes	-4
	ausentes	+1
Álcool	<25g/d	+2
	>60g/d	-2
Outra doença autoimune		+2
Outros autoanticorpos anti-SLA/LP, antiactina, LC1, pANCA		+2
Características histológicas	hepatite de interface	+3
	plasmócitos	+1
	rosetas	+1
	nenhuma das anteriores	-5
	alterações biliares	-3
	características atípicas	-3
HLA DR3 ou DR4		+1
Resposta ao tratamento	remissão	+2
	recidiva	+3
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO PRÉ-TRATAMENTO		>15
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO PÓS-TRATAMENTO		>17
DIAGNÓSTICO PROVÁVEL PRÉ-TRATAMENTO		10-15
DIAGNÓSTICO PROVÁVEL PÓS-TRATAMENTO		12-17

LSN: limite superior da normalidade; AMA: anticorpo antimitocôndria; anti-SLA/LP: anticorpo antígeno hepático solúvel/ fígado e pâncreas; pANCA: anticorpos perinucleares anticitoplasma dos neutrófilos.

Tabela 4. Critérios simplificados para o diagnóstico de HAI, 2008:

Parâmetros		Escore
ANA ou SMA	> ou = 1:40	+1
ANA ou SMA OU LKM1 OU SMA	> ou = 1:80 > ou = 1:40 positivo	+2
IgG	>LSN	+1
	>1,1LSN	+2
Histologia hepática	compatível com HAI	+1
	típica de HAI	+2
Ausência de hepatites virais	não	0
	sim	+2
HAI PROVÁVEL		>ou= 6
HAI DEFINITIVA		>ou=7

A presença de hipergamaglobulinemia, autoanticorpos, histologia e a ausência de marcadores para hepatites virais sugerem o diagnóstico de HAI. O rastreamento de hipergamaglobulinemia é efetivo para o diagnóstico particularmente quando a imunoglobulina G está elevada e as imunoglobulinas A e M estão normais.¹

Nenhum anticorpo é específico para a HAI. Anticorpos dirigidos para antígenos nucleares, músculo liso ou LKM1 podem estar positivos, mas não específicos da HAI.¹

Os anticorpos antinucleares podem ser observados em pacientes com hepatite crônica B e C. Também podem ser detectados em pacientes com hepatite fármaco-induzida e outras desordens não hepáticas.⁵

Alguns pacientes com todas as características de HAI podem não apresentar anticorpos típicos e serem erroneamente classificados como tendo hepatite crônica criptogênica. Teste para autoanticorpos não padronizados pode ser útil no diagnóstico. A presença de anti-SLA (antiantígeno hepático solúvel) e anti-LC1 (anticitosol hepático) pode auxiliar no diagnóstico. Outros pacientes continuarão sem marcadores sorológicos de autoimunidade, mas o diagnóstico será baseado em achados clínicos, laboratoriais e histológicos.⁸

Teste para anti-SLA pode ajudar no diagnóstico de HAI em raros pacientes com ausência de autoanticorpos clássicos, como ANA, SMA e anti-LKM1. Além de ser usado para identificar indivíduos que requerem maior tempo de tratamento e que evoluirão com recidiva após suspensão de tratamento e com falência hepática.⁸ Já o anti-LC1 parece correlacionar com a atividade de doença e pode ser útil como marcador de inflamação hepatocelular residual.⁹

Existem dois tipos de HAI:

- a) tipo 1: forma predominante da HAI e afeta todas as faixas etárias, apesar de ser mais diagnosticado em indivíduos entre 20 e 40 anos. É caracterizada pela positividade de ANA e/ou SMA, que podem ser detectáveis em 80% dos pacientes. SMA representa o autoanticorpo mais específico do HAI tipo 1 e pode ser detectável em um terço dos casos. Ocasionalmente, pacientes com tipo 1 podem apresentar nenhum anticorpo no início da doença e virem a apresentá-los tardiamente.⁵
- b) B) tipo 2: caracterizado pela detecção do anticorpo anti-LKM1, ocorre predominantemente em crianças e representa uma forma severa de

hepatite. Mais de 90% das crianças com HAI tipo 2 apresentarão anticorpo LKM1, anti-CL1 ou ambos.⁵

A biópsia hepática e estudo histológico são necessários para a confirmação do diagnóstico.¹

HAI tem várias formas histológicas dependendo do curso da doença, da forma de sua apresentação inicial, de sua evolução e dos efeitos do tratamento.¹⁰

Hepatite de interface e infiltrado de células plasmocitárias são típicos. Porém, nenhum achado histológico é específico para HAI e a ausência de infiltrado de células plasmocitárias não exclui o diagnóstico. Eosinófilos, inflamação lobular, pontes de necrose e necrose acinar podem estar presentes. Granulomas raramente ocorrem. Em todas as formas, fibrose está presente e na doença avançada, pontes de fibrose ou cirrose podem ser vistas.⁷

Outras doenças hepáticas crônicas como hepatites virais, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, deficiência de alfa1 antitripsina, doença de Wilson e hemocromatose entram no diagnóstico diferencial da HAI. Geralmente, estão associadas com ferro sérico elevado, porém com um nível de saturação de transferrina normal. Entretanto, em alguns casos de HAI o nível de transferrina pode se exceder do valor normal.¹¹ Alterações no metabolismo do cobre podem ocorrer em fases iniciais de hepatite de qualquer etiologia, resultando na suspeita de doença de Wilson.¹²

TRATAMENTO

Pacientes que estão deteriorando clinicamente necessitam de instituição de tratamento antes dos valores laboratoriais atingirem níveis críticos. O

tratamento é indicado quando os níveis de aminotransferases excedem 10 vezes o valor limite ou quando gamaglobulinas estão duas vezes elevadas do que o valor normal. Corticosteroides têm sido usados para tratar HAI há mais de 50 anos. O tratamento vigente de escolha para HAI constitui prednisona associada ou não a azatioprina.¹

Estudos demonstram que se não tratados 40% dos pacientes falecerão em 6 meses do diagnóstico.³

Em 3 e 10 anos, esses pacientes evoluem com uma mortalidade de 50 e 90%, respectivamente. Pacientes assintomáticos com doença em atividade devem ser considerados para tratamento, pois 26 a 70% progridem para cirrose.¹²

Identificar HAI como causa de insuficiência hepática aguda é potencialmente importante já que a administração de corticosteroides pode evitar a necessidade de transplante hepático.¹³

Prednisona ou prednisolona são iniciadas com a dose de 1mg/kg com a dose máxima de 60mg por dia em caso de monoterapia ou 20 a 30mg por dia em terapia combinada. Azatioprina é iniciada com a dose de 1 a 2mg/kg. Após a normalização dos níveis de aminotransferases, a dosagem de prednisona pode ser reduzida gradualmente até a dose de 5mg/dia.⁷

A associação de prednisona e AZA está relacionada a menor ocorrência de efeitos colaterais dos corticosteroides e é o tratamento de escolha.^{5,7}

A aderência ao tratamento é fundamental para atingir a remissão. É sabido que sintomas depressivos ou de ansiedade devem ser prontamente reconhecidos e tratados, pois assim, há maior aderência ao tratamento de HAI.¹⁴

Um estudo controle mostrou que monoterapia com prednisolona e associação com azatioprina são ambos eficazes no primeiro tratamento e na recidiva, enquanto prednisolona combinada a AZA ou monoterapia com AZA é superior como terapia de manutenção.¹⁵

Pacientes com HAI tipo 1 demonstram uma resposta melhor ao tratamento do que pacientes com HAI tipo 2.⁵

Os efeitos secundários da terapia imunossupressora com prednisona consistem em acne, face de lua cheia, estrias, obesidade, ganho de peso, perda da densidade óssea, diabetes, catarata, hipertensão arterial e supressão adrenal. Em relação a azatioprina, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, hepatotoxicidade, rash, supressão da medula óssea e risco de linfoma.⁵

Pacientes com diabetes, compressão vertebral, psicose ou osteoporose severa devem ser cuidadosamente avaliados quanto ao benefício do tratamento antes de administrar corticosteroides e AZA deve ser evitada em pacientes com citopenia severa ou deficiência de tiopurina metiltransferase pré-tratamento.⁷

Prednisona é apropriada como medicação isolada em indivíduos com citopenia severa, grávidas, paciente com alguma malignidade e indivíduos com deficiência completa de tiopurina metiltransferase diagnosticada. A terapia combinada é apropriada em pacientes que serão tratados continuamente por pelo menos 6 meses ou naqueles com risco elevado de complicações causadas pelas medicações em altas doses, incluindo mulheres na pós-menopausa e indivíduos com instabilidade emocional, osteoporose, diabetes, hipertensão arterial ou obesidade. Paciente que recebem prednisona devem passar por exame oftalmológico para catarata e glaucoma periodicamente

durante tratamento, e aqueles que recebem AZA em qualquer dose devem ser monitorados de 6 em 6 meses para leucopenia e trombocitopenia.⁷

Uma complicação bem descrita da terapia imunossupressora é o desenvolvimento de malignidades. A incidência de neoplasia extra-hepática em pacientes com HAI tratados é de 1 em 194 pacientes, e a probabilidade de surgir um tumor é de 3% em 10 anos.³

A biópsia hepática assegura o término do tratamento por ser o único método que confirma a resolução da doença. Presença de hepatite é achado em 55% dos pacientes com níveis de AST e globulina normais, e esses pacientes recidivam após interrupção do tratamento. O término do tratamento deve ser considerado após pelo menos 2 anos de terapia com função hepática e imunoglobulinas normais.⁷

Recidiva ocorre comumente em 6 meses após interrupção do tratamento, mas a doença pode retornar muitos anos depois, então deve haver um controle regular.⁸

Remissão é definida como uma completa resolução dos sintomas, inflamação histológica e indicadores laboratoriais. Raramente alcançada antes dos 12 meses de tratamento, é mais comumente alcançada com 2 anos de terapia imunossupressora em 75 a 80% dos pacientes. AZA pode ser usada então na dose de 1 a 2mg/kg como terapia de manutenção associada ou não a baixa dose de prednisona (2,5 a 10mg por dia).⁵

A remissão completa não é alcançada em 20% dos pacientes e 9% experimentarão falência terapêutica e progressão para doença hepática.⁵

A falência terapêutica justifica a interrupção do tratamento convencional e a instituição de doses elevadas de prednisona isolada (60mg/dia) ou

prednisona (30mg/dia) associada a AZA (150mg/dia) antes de considerar outras drogas como ciclosporina, tacrolimus ou micofenolato. Doses nesses níveis são mantidas por pelo menos 1 mês e depois reduzidas mensalmente com a normalização dos níveis de AST até a dose convencional de manutenção.⁷

Pacientes que mantêm deterioração do quadro com a terapia convencional podem se beneficiar de outras drogas incluindo ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, ciclofosfamida e budesonida.¹

A budesonida recebe considerável atenção como alternativa de tratamento da HAI. Em estudos, a combinação de budesonida e AZA induziu remissão em proporção maior nos não cirróticos com poucas reações adversas do que a terapia padrão com prednisona e AZA. A remissão foi alcançada em 60% no grupo da budesonida e em 39% no grupo da prednisona. Entretanto, budesonida não pode ser usada em pacientes cirróticos, que representam um terço dos pacientes com HAI. Em pacientes com falência terapêutica ou que são intolerantes a AZA, o micofenolato em combinação com prednisona, é uma alternativa.^{1,3}

Contudo a eficácia e a segurança dessas drogas não foram testadas em grandes estudos controle.¹

DISCUSSÃO

A HAI é uma doença necroinflamatória crônica do fígado caracterizada pela prevalência mais alta em mulheres, elevação das transaminases e imunoglobulinas IgG, presença de autoanticorpos e hepatite de interface na biópsia hepática.³ No caso relatado, a doença foi colocada como primeira hipótese diagnóstica, apesar do paciente ser do sexo masculino, uma vez que as etiologias virais foram descartadas após os resultados das sorologias.

Em paciente com susceptibilidade genética à HAI, o mimetismo molecular pode estar relacionado com o desenvolvimento da doença.³ Os potenciais gatilhos seriam infecções prévias e medicamentos. Não há relato de uso de medicação pelo paciente do caso, porém há positividade da sorologia para Epstein Barr IgG. Contudo, não se pode justificar a ocorrência da doença por tal dado já que a relação entre agentes virais e HAI ainda não foi comprovada.

O início da doença pode ser insidioso com sintomas inespecíficos como fadiga, náusea, dor abdominal e artralgia, semelhantes ao caso em questão. Icterícia pode ser observada em até 50% dos casos, como foi evidenciada também pelo paciente. Formas assintomáticas da doença ocorrem em 15-20%, enquanto que a forma de apresentação fulminante é de ocorrência rara.⁷

O diagnóstico se baseia em características clínicas e laboratoriais. Em geral, a elevação das transaminases é mais acentuada do que a elevação das bilirrubinas, gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina.³ Outra característica laboratorial, apesar de ausente em alguns casos, é o aumento das globulinas, em particular da gamaglobulina.

Anticorpos contra antígenos nucleares, músculo liso e antimicrosoma

fígado e rim tipo 1 constituem critérios para o diagnóstico. Testes para esses autoanticorpos devem ser solicitados para todos os casos de hepatite criptogênica. Além de contribuírem para o diagnóstico, também classificam a HAI em tipos 1 e 2.³ Em relação aos tipos de HAI, o paciente apresenta o tipo 1, pela presença do ANA positivo 1/160.

Alguns marcadores histológicos são sugestivos da HAI, como hepatite de interface acentuado, rosetas periportais e infiltrado rico em plasmócitos.

No caso apresentado, todos esses fatores estão presentes, sendo utilizados nos sistemas de escore revisado e simplificado, de 1999 e 2008, respectivamente. O escore simplificado de 2008 é mais utilizado na prática clínica por se constituir de quatro critérios. Estudos recentes apontam que este escore é mais sensível e específico para o diagnóstico de HAI.³ Diante do caso exposto, obtém-se 8 pontos no escore de 2008, o que define o diagnóstico de HAI. A suspensão do tratamento pelo próprio paciente durante o seu curso com a elevação dos níveis de aminotransferases em seguida é outro dado que favorece o diagnóstico de HAI.

Alterações no metabolismo do cobre podem ocorrer em fases agudas de hepatites de qualquer etiologia, resultando em suspeita de Doença de Wilson. No relato deste caso, o cobre sérico se encontrava dentro do valor de referência, porém o urinário estava elevado. O cobre urinário, geralmente aumentado nesses casos, não ultrapassa o valor de 200ug/24h. Com o tratamento e remissão da HAI, os níveis séricos e urinários do cobre se normalizam, de acordo com outros casos já relatados na literatura.¹² Outro dado que afasta o diagnóstico de Doença de Wilson para este paciente é a ausência dos anéis de Kayser-Fleisher.

Condições inflamatórias estão frequentemente associadas a níveis elevados de ferritina, o que justifica o exame laboratorial do paciente. Entretanto, o índice de saturação de transferrina se encontra normal ou discretamente elevado nestes casos.¹¹

Níveis elevados em 10 vezes do valor normal de AST e ALT ou a combinação de níveis elevados de AST e ALT com imunoglobulinas IgG são critérios absolutos para o tratamento de HAI.

O tratamento consiste em indução da remissão e manutenção da remissão. No caso, foi optado pela associação de prednisona e azatioprina, a qual diminui os efeitos adversos dos corticosteroides. Os níveis de AST, ALT, bilirrubinas, gamaglobulinas ou IgG devem ser monitorados a cada 3-6 meses durante o tratamento. E este deve continuar até a normalização dos níveis de AST, ALT, bilirrubinas, gamaglobulinas ou IgG, e com a constatação de uma biópsia hepática normal com ausência de atividade inflamatória.⁷

Durante o tratamento instituído para o paciente, não houve adesão na segunda metade do ano de 2013, o que resultou em alteração dos exames laboratoriais, descartando a possibilidade de suspensão do tratamento. Sendo assim, a terapia foi mantida.

Deve ser considerada a realização de uma nova biópsia após 2 anos de remissão laboratorial para avaliar a suspensão dos medicamentos ou a permanência de uma terapia de manutenção.

REFERÊNCIAS

1. FERGUSON, L.A. Autoimmune Hepatitis: A noninfectious killer. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. v.26, p.13-18, 2014
2. QUINTERO, O.L. et al. Autoimmune disease and gender: Plausible mechanism for the female predominance of autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. v.38, p.109-119, 2012
3. LIBERAL, R. et al. Autoimmune Hepatitis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. v.41, p.126-139, 2013
4. SCHRAMM, C.; LOHSE, A.W. Autoimmune Hepatitis on the rise. *Journal of Hepatology*. v.60, p.478-479, 2014
5. FALLATAH, H.I.; AKBAR, H.O. Autoimmune Hepatitis as a unique form of an autoimmune liver disease: Immunological Aspects and Clinical Overview. Hindawi Publishing Corporation. v.2012, article ID 312817, 17 pages
6. HENEGHAN, M. et al. Autoimmune Hepatitis. *Lancet*. v.382, p.1433-44, 2013
7. MANNS, M.P. et al. Diagnoses and Management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. v.51, n.6, 2010
8. CZAJA, A.J.; MANNS, M.P. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. v.139, n.1, p. 58-72, 2010
9. MURATON, L. et al. Current topics in autoimmune hepatitis. *Digestive and Liver Disease*. v.42, p. 757-764, 2010

10. GUINDI, M. Histology of autoimmune hepatitis and its variants. *Clinical Liver Disease*. v.41, p.577-590, 2010
11. IN CHUL AN et al. Autoimmune Hepatitis: Diagnostic Dilemma in the Setting of Suspected Iron Overload. Hindawi Publishing Corporation. v.2013, article ID 872987, 3 pages
12. DEUTSCH, M.; EMMANUEL, T.; KOSKINAS. J. Autoimmune Hepatitis or Wilson's Disease, a clinical dilemma. *Hepat Mon*. 13(5):e7872, 2013
13. STRAVITZ, R.T. et al. Autoimmune Acute Liver Failure: Proposed Clinical and Histological criteria. *Hepatology*. v.53, n.2, 2011
14. SOCKALINGAM, S. et al. Identifying opportunities to improve management of autoimmune hepatitis: Evaluation of drug adherence and psychosocial factors. *Journal of Hepatology*. v.57, p.1299-1304, 2012
15. LAMERS, M.M.H. et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Hepatology*. v.53, p.191-198, 2010