

Hepatite auto-imune: o que o clínico deve saber

Autoimmune Hepatitis: a clinical challenge

SINOPSE

O autor ao fazer uma revisão sobre a hepatite auto-imune, um processo inflamatório hepatocelular auto-perpetuado de etiologia desconhecida, refere ser a mesma pouco prevalente em nosso meio. Considera ser importante o conhecimento de algumas bases de imuno-genética para melhor compreensão da doença e, baseado na presença de marcadores sorológicos, a classifica em tipo I, II e III, sendo a primeira considerada a forma clássica; a segunda, acometendo basicamente crianças, de prognóstico mais reservado; e a terceira de valor clínico incerto. Enfatiza que seu diagnóstico é caracterizado pela presença de auto-anticorpos, hipergamaglobulinemia e hepatite peri-portal ou peri-septal à histologia, apresentando um sistema de pontuação para referendá-lo. Por outro lado, quando refere-se ao tratamento, salienta os bons resultados obtidos, no controle da doença, com o uso de corticóide associado ou não a azatioprina.

UNITERMOS: Hepatite, Hepatite Crônica, Cirrose, Auto-Imunidade.

ABSTRACT

The author makes a review about autoimmune hepatitis, a self-perpetuating hepatocellular inflammatory disease, which etiology is unknown and has a low prevalence rate in our center. He believes that knowledge about immunogenetic can be important for a better understanding of the disease. Furthermore, based in serologic markers, he classifies autoimmune hepatitis in types I, II and III, remembering that the first is the classic form, the second occurs mainly in children and has a poor prognosis and the third has an uncertain clinical outcome. Emphasizes that the diagnosis is based on the presence of autoantibodies, hypergammaglobulinemia and piecemeal necrosis on the histological examination and that there is an scoring system for these findings. On the other hand, in reference to the treatment, he remember the good results of corticosteroids associated or not with azathioprine.

KEY WORDS: Hepatitis, Chronic Hepatitis, Cirrhosis, Autoimmunity.

ANGELO ALVES DE MATTOS – Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA) e Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da FFFCMPA/ISCMPA.

✉ Endereço para correspondência:

Angelo Alves de Mattos

Rua Aurélio Bitencourt, 35 apto. 201

90430-080 – Porto Alegre – RS – Brasil

☎ (51) 3331-6774

(3), sendo que em estudo realizado no Brasil (São Paulo), na década de 80, onde foram analisados 163 pacientes adultos com hepatite crônica, sua prevalência foi de 13,5% (apud 6). Quando analisamos a sua prevalência em 520 pacientes adultos com hepatopatia crônica, atendidos no Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, a mesma foi inferior a 1%. A menor prevalência observada em relação ao estudo do grupo de São Paulo, talvez deva-se ao fato de havermos realizados marcadores do vírus da Hepatite C nesta amostra. Entende-se de relevância o fato de que em um Inquérito Nacional sobre HAI, apresentado no XV Congresso Brasileiro de Hepatologia, esta prevalência foi de 3,3% (dados não publicados).

GENÉTICA

O complexo principal maior de histocompatibilidade (MCH) representa um sistema hereditário de antígenos tissulares autossômicos codominantes, consistindo de um grupo distinto, porém intimamente relacionado, de locus genéticos localizado principalmente no braço curto do cromossoma 6. A região do gene do MCH está estruturalmente e funcionalmente dividida em três regiões; sendo que duas codificam antígenos de histocompatibilidade (HLA). Assim, o MCH da classe I inclui os alelos HLA-A, -B e -C; o da classe II, inclui a região HLA-D; e o da classe III contém os genes que codificam os componentes do com-

HEPATITE AUTO-IMUNE

Descrita há mais de 40 anos por Waldenström (apud 1, 2), a hepatite auto-imune (HAI) pode ser considerada como um processo inflamatório hepatocelular auto-perpetuado de etiologia desconhecida (3). A causa do dano hepático parece decorrer a uma resposta imune a antígenos tissulares próprios do hospedeiro (2). É caracterizada pela presença de auto-anticorpos no soro, hipergamaglobulinemia e hepatite peri-portal e/ou peri-septal (necrose em “saca-bocados”) à histologia, bem

como tendo um caracter progressivo, que geralmente culmina com o desenvolvimento de cirrose (4, 5).

REQUÊNCIA

Na realidade, a real prevalência é desconhecida, já que a maior parte dos estudos foi realizada antes da identificação do vírus da hepatite C (2). A incidência da HAI na Europa é de 0,69 casos/100.000 habitantes/ano e nos Estados Unidos da América representa 11 a 23% das hepatopatias crônicas

plemento C4A, C4B, C2 e fator B. As moléculas do MCH classe I e II estão envolvidas no mecanismo de apresentação do antígeno, no seu reconhecimento e na resposta imune (7). Os genes MCH classe I e II apresentam um alto polimorfismo (8).

O linfócito T efetor reconhece um antígeno somente se o mesmo for apresentado na superfície do hepatócito por um antígeno de histocompatibilidade. Assim, a interação entre a molécula do HLA, o antígeno apresentado por ele e o receptor da célula T é fundamental (7).

O antígeno postulado entraria no hepatócito por endocitose, e a molécula do HLA classe II, produzida no retículo endoplasmático, fundir-se-ia ao endossoma que o contém, sendo que após proteólise do antígeno, haveria formação de um complexo que seria transportado para a membrana da célula e apresentado ao linfócito CD4 (8).

A hipervariabilidade do HLA classe II pode favorecer o surgimento da HAI. Assim, certos alelos no locus HLA poderiam predispor à doença. A substituição de determinados aminoácidos no local de ligação, da molécula HLA-DR com o antígeno, pode determinar tanto a suscetibilidade à doença como a severidade da mesma. Ressalve-se que somente a predisposição é herdada e não a doença, a qual deverá ser desencadeada por um antígeno (8).

Na HAI tipo I há uma associação entre indivíduos brancos com haplotipo HLA-A1, -B8 e -DR3 ou HLA-DR4. A associação mais forte é com o HLA-DR3. No Japão, a associação é predominantemente com o HLA-DR4. Estudos sugerem que a idade de início da doença é significativamente menor nos pacientes DR3 do que nos DR4 e que os pacientes DR3 positivos são mais prováveis de terem doença recorrente quando do tratamento. Os dados para a HAI tipo II são ainda muito limitados (7, 8).

PATOGENIA

A patogenia não é conhecida, sendo a hipótese mais provável baseada na citotoxicidade mediada por células em um hospedeiro geneticamente suscetível

(3, 9). Assim, em um hospedeiro geneticamente predisposto, quando exposto a um agente ambiental, seria desencadeado um processo auto-imune diretamente a antígenos hepáticos, causando um processo necro-inflamatório progressivo, que resultaria em fibrose e cirrose (10).

A apresentação de constituintes da membrana da célula hepática às células processadoras de antígenos é facilitada pela exposição aberrante de antígenos de histocompatibilidade (HLA de classe II) na superfície do hepatócito. Estas células ativadas, por sua vez, estimulam a expansão de clonagem de linfócitos T citotóxicos, que então produzem necrose celular ao infiltrarem o tecido hepático e liberarem citotoxinas (5). O fator que leva à exposição aberrante do HLA não é claro, mas existem evidências que agentes virais, drogas, fatores ambientais e genéticos podem atuar neste sentido. O receptor-asialoglicoproteína (glicoproteína na superfície do hepatócito associada a um alto título de auto-anticorpos, bem como a linfócitos sensibilizados que infiltram o tecido hepático) e o citocromo mono-oxigenase P-450 2D6 são auto-antígenos aventados como eventuais “gatilhos” do processo. Os determinantes de histocompatibilidade não são bem conhecidos, porém o HLA DR3 e o HLA DR4 já foram implicados (3, 9).

PATOLOGIA

O quadro histológico de uma HAI é o de uma hepatite crônica com necrose em “saca-bocados” peri-portal ou peri-septal e com predominância de infiltrado linfoplasmocitário com ou sem necrose em ponte porta/porta ou porta/veia centro-lobular. Atividade inflamatória severa, presença de numerosas células plasmáticas e a formação de septos, isolando grupos de células hepáticas em “roseta”, também sugerem HAI. Eventualmente, pode-se observar um quadro histológico de hepatite lobular, principalmente quando houver recorrência clínica aguda da doença (4). Ressalve-se não haver

achados patognomônicos de HAI (4, 10). A cirrose pode desenvolver-se com rapidez, sendo usualmente do tipo macronodular. A hepatite crônica e a cirrose parecem desenvolverem-se quase que de forma simultânea. A cirrose está presente em 1/3 dos pacientes já no início da doença, sendo que após 2 anos a maioria dos pacientes já apresenta um quadro histológico compatível (1).

CLASSIFICAÇÃO

Várias são as propostas de classificação. Baseados na presença dos marcadores sorológicos, mais freqüentemente podemos encontrar 3 tipos de HAI (2, 9, 11).

TIPO I: É considerado como sendo a HAI clássica, “lupóide”, caracterizado pela presença de anticorpos anti-músculo liso (SMA) e ou anticorpos anti-nuclear (ANA) no soro e importante hipergamaglobulinemia. Os anticorpos anti-actina, embora com maior especificidade do que o SMA, apresentam uma menor sensibilidade e nem sempre são disponíveis, sendo utilizados basicamente em nível de pesquisa (2, 3, 10). Este tipo de HAI, que representa 80% dos casos, tem distribuição etária bimodal (10 aos 20 anos e 45 aos 70 anos), ocorre predominantemente no sexo feminino (78%) e apresenta uma elevada concomitância (41%) com doenças imunológicas extra-hepáticas (tireoidite auto-imune, doença de Graves, retocolite ulcerativa, artrite reumatóide entre outras, sendo a primeira, de longe, a mais freqüente) (3, 5, 9). Este envolvimento multi-sistêmico reforça a idéia de uma doença auto-imune generalizada (2). Em sua patogenia considera-se de importância, como candidato a auto-antígeno, a presença do receptor-asialoglicoproteína (12).

TIPO II: É caracterizado pela presença de anticorpos anti-microsomais fígado/rim tipo 1 (anti-LKM 1) (9). Este tipo de HAI acomete principalmente crianças (entre 2 e 14 anos), do sexo feminino, tendo um prognóstico mais reservado, sendo mais freqüente uma apresentação fulminante, bem

como uma maior progressão à cirrose, quando comparado com o tipo I (82% X 43% em 3 anos). A associação com doenças auto-imunes extra-hepática também ocorre em razoável proporção de casos (3, 9, 13).

Na HAI tipo II considera-se que o antígeno alvo é o citocromo mono-oxidase P-450 2D6, que é uma enzima microsomal implicada no metabolismo de diversas drogas (12). Através de técnicas de biologia molecular tem sido mapeado os epitopos do P-450 2D6 que são reconhecidos pelo anti-LKM 1. O mais importante é representado por uma seqüência muito curta de 8 aminoácidos (DPAQPPRD). Posteriormente, 3 outros epitopos foram identificados. Estes estudos confirmam que a maior parte dos pacientes com HAI reage a um epitopo de aminoácidos numerados de 257 a 269, que inclui a seqüência central DPAQPPRD. Entretanto, 50% dos pacientes também reconhecem epitopos dos aminoácidos 321 a 351 e em alguns casos reconhecem as seqüências 373 a 389 ou 410 a 429 (14).

Há a sugestão de que a hepatite tipo II seja subdividida em subtipo 2a – paciente jovem, predominantemente do sexo feminino e sem evidência de infecção pelo vírus da hepatite C – e subtipo 2b – paciente mais idoso, geralmente do sexo masculino e com infecção pelo vírus da hepatite C (1, 2, 4, 9).

Anticorpos anti-LKM 1 estão presentes em alguns pacientes com hepatite crônica C, porém sua reatividade é contra sítios antigênicos distintos, ou seja, a epitopos fora do “core motif” (1, 3). Na realidade, o exame destes anticorpos demonstra haver diferenças com aqueles dos com HAI. Na HAI, os auto-anticorpos são mais homogêneos, os títulos estão mais elevados e os maiores auto-epitopos no citocromo P450 2D6 são pequenos e lineares. Já na hepatite pelo vírus C, os auto-anticorpos LKM são mais heterogêneos, com múltiplos epitopos, muitos dos quais são conformacionais (14). Outro marcador que está associado à hepatite pelo vírus C é o anticorpo anti-GOR, intimamente associado com a replicação viral, não aparecendo nos pacientes com HAI (15).

Assim, em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C e com presença de anti-LKM 1, os auto-anticorpos refletem uma reatividade cruzada entre o genoma viral e o auto-antígeno do hospedeiro ao agente infectante (9). Na realidade, o mais provável é que fatores ligados ao hospedeiro determinem as reações auto-imunes na hepatite pelo vírus C, uma vez que, quando áreas do vírus foram seqüenciadas em pacientes com e sem auto-anticorpos LKM, não foi demonstrada alterações nas seqüências de aminoácidos que aumentassem sua homologia com o citocromo P-450 2D6 (14).

TIPO III: Este é caracterizado pela presença de auto-anticorpos ainda em fase de pesquisa, sendo de valor clínico incerto. Em sua caracterização enfatiza-se a presença do anticorpo anti-antígeno hepático solúvel (anti-SLA) no soro. Usualmente, não é detectado o ANA ou o anti-LKM1, embora o SMA possa estar presente. Há quem atribua como marcador deste tipo de HAI os anticorpos anti-fígado/pâncreas (anti-LP) (9).

A doença acomete preferentemente adultos (30 a 50 anos), do sexo feminino (90%), sendo freqüente a comorbância de outras doenças auto-imunes (3).

Na tabela 1 apresenta-se uma classificação resumida das HAI, baseada nos auto-anticorpos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença pode permanecer sem exteriorização clínica por meses ou anos, sendo então detectada em uma avaliação de rotina (1, 2, 10). Em 1/3 dos casos, o início é abrupto, indistinguível de um quadro de hepatite viral aguda, embora sem a evolução esperada. A maioria, no entanto, desenvolve o quadro de maneira insidiosa. Em alguns casos, a forma de apresentação pode ser fulminante (2). As manifestações, em regra, refletem um processo inflamatório crônico hepático, sendo os sintomas mais freqüentes a fadiga

(85%) e a icterícia (77%)(1). Em mulheres, a amenorréia é um achado freqüente (1, 2). Um quadro colestatístico, embora possa estar presente, geralmente não domina as manifestações clínicas. Sinais de descompensação de hepatopatia, tais como ascite e encefalopatia porto-sistêmica, bem como a presença de hemorragia digestiva por ruptura de varizes, são achados infreqüentes de apresentação (3).

Ao exame físico, o achado mais comum é de hepatomegalia (78%). Esplenomegalia pode ser detectada na presença (56%) ou na ausência (36%) de cirrose, assim como a constatação de aranhas vasculares (3). Também podem ser observadas, independentemente do tratamento, estrias cutâneas, acne e hirsutismo (1).

Deve ser salientado que há casos em que a apresentação clínica é atípica, não satisfazendo plenamente os critérios de HAI, já que também apresentam achados de outras doenças crônicas (cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hepatite viral crônica, colangite auto-imune). De especial interesse parece ser a “coexistência” do quadro auto-imune com aquele decorrente da hepatite pelo vírus C. Assim, HAI com marcadores virais presentes é caracterizada por uma hepatite crônica com auto-anticorpos e achados sorológicos de infecção viral. Estes pacientes podem ter HAI com exame falso-positivo para infecção viral, hepatite viral com baixos títulos de auto-anticorpos ou coexistência de doença viral e auto-imune. Nos casos de hepatite crônica pelo vírus C, em 89% os títulos de auto-anticorpos para o SMA e ANA são inferiores a 1:80, raramente ultrapassando a 1:320. Por outro lado, a soropositividade dos dois auto-anticorpos é rara. Pacientes com infecção viral verdadeira e anti-LKM1 ou naqueles com SMA ou ANA em títulos inferiores a 1:320 devem ser considerados como tendo doença viral predominante e logo devem ser tratados como tal. A histologia também pode auxiliar no diagnóstico (9, 16). Ressalve-se que estes pacientes parecem responder ao interferon de maneira semelhante àqueles sem auto-anticorpos (16).

Tabela 1 – Classificação da HAI segundo os anticorpos*

Dados Clínicos	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Auto-anticorpos	SMA, ANA	anti-LKM1	anti-SLA anti-LP
Idade (anos)	bimodal (10-20 e 45-70)	2 a 14	30 a 50
Mulher (%)	78	89	90
Concomitância de doenças imunes (%)	41	34	58
Níveis de gamaglobulina	+++	+	++
Resposta aos corticóides	+++	++	+++
Progressão a cirrose (%)	45	82	75

* adaptado de Czaja J A (3)

A ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

A hiperbilirrubinemia está presente em 83% dos casos, embora se constate níveis superiores a três vezes o valor máximo da normalidade (VMN) somente em 46% dos pacientes. As aminotransferases estão sistematicamente alteradas, geralmente em níveis 10 vezes o VMN. A elevação da fosfatase alcalina é, via de regra, pouco significativa (1, 3). A hipergamaglobulinemia na HAI, geralmente em níveis superiores a 2 vezes o VMN, é policlonal, com um predomínio de IgG, ocorrendo em 80% dos pacientes (1, 2, 6). Obviamente se faz necessária a solicitação dos auto-anticorpos anteriormente mencionados (1, 3). Células LE podem estar presentes em 12 a 32% dos casos (2). Quando houver perda de função hepatocelular, esta pode ser traduzida por uma queda nos níveis de albumina e por um aumento do tempo de protrombina (2, 6).

B BIÓPSIA HEPÁTICA

Deve sempre ser realizada, salvo existam alterações de crase sangüínea que a tornem proibitiva (1). Permite que seja determinada a atividade (graduação) e o grau de fibrose (estágio) da doença. A primeira retrata a severidade do processo e o segundo a progressão do mesmo. A atividade pode mudar tanto para melhor quanto para pior, enquanto que o estágio, em regra, é progressivo (11).

C CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios diagnósticos foram definidos em um painel realizado por membros da "International Association for the Study of the Liver", realizado em Brighthon no Reino Unido em junho de 1992 (4).

Classicamente observa-se uma duração das manifestações clínicas por um período superior a 6 meses, concomitante com um aumento das aminotransferases (3 a 10 vezes o VMN), aumento da gamaglobulina superior a 2 vezes o VMN e titulação elevada de auto-anticorpos circulantes: SMA, ANA ou LKM1 (>1:40). Torna-se fundamental a exclusão de outros possíveis agentes etiológicos. No entanto, embora estes critérios sejam aceitos para definir o paciente com HAI clássica, não podem ser utilizados em um número significativo de casos. Assim, a hipótese de HAI deve ser sempre aventada quando nos deparamos com um paciente do sexo feminino, com alteração de provas de função hepática e com presença de outros fenômenos auto-imunes, bem como quando os mesmos forem observados em um familiar de primeiro grau (4).

Na tentativa de objetivar mais o diagnóstico, o Grupo Internacional de Hepatite Auto-Imune, liderado por Johnson PJ & McFarlane IG (4), sugere a utilização de um sistema de pontuação que valoriza critérios clínicos, laboratoriais e histológicos, permitindo assim um diagnóstico definitivo ou provável. Nesta pontuação também pode ser considerada a resposta a terapia utilizada. Este sistema foi validado

em um estudo que avaliou 119 pacientes com HAI, onde a sensibilidade e a especificidade do mesmo, para um diagnóstico definitivo, foi respectivamente de 82 e 98% (17). Recentemente, o Grupo Internacional de Hepatite Auto-Imune, reunido em Chicago, revisou estes critérios diagnósticos. Para um maior detalhamento do mesmo, recomenda-se a leitura deste estudo (18). Este sistema de pontuação pode ser observado na tabela 2.

Para o diagnóstico definitivo de HAI, além dos achados de hepatite periportal, hipergamaglobulinemia e a presença de auto-anticorpos em títulos condizentes, é necessário haver ausência de: 1) marcadores virais 2) consumo excessivo de álcool 3) transfusão de sangue 4) uso de drogas hepatotóxicas 5) lesão biliar, depósitos de cobre ou alterações histológicas sugestivas de outras etiologias. Por outro lado, um diagnóstico provável é obtido quando os achados são compatíveis com a doença, porém insuficientes para atender os critérios definitivos (4).

D DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Várias são as doenças que devem entrar no diagnóstico diferencial da HAI (1, 3, 6). Salienta-se a importância em diferenciar de outras doenças hepáticas crônicas, tais como: hepatite viral crônica, doença de Wilson, deficiência de alfa 1 antitripsina, hemocromatose, doença hepática induzida por drogas, esteato-hepatite não alcoólica, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e colangite auto-imune.

T TRATAMENTO

O tratamento deve ser baseado em critérios clínicos, laboratoriais e histológicos. Está fundamentado nas manifestações inflamatórias da doença e não no grau de disfunção hepatocelular. Assim, pacientes com hipoprotrombinemia ou hiperbilirrubinemia, na ausência de inflamação severa, não respondem ao tratamento (3).

Tabela 2 – Sistema de pontuação para o diagnóstico de HAI, revistos em 1998*

Parâmetros	Pontuação
Sexo feminino	+2
Fosfatase Alcalina/ AST/(ou) ALT	
< 1,5	+2
1,5-3,0	0
> 3,0	-2
Globulina Sérica (número de vezes acima do normal)	
> 2,0	+3
1,5-2,0	+2
1,0-1,5	+1
<1,0	0
Auto-anticorpos Adultos	
SMA, ANA ou anti-LKM1	
>1/80	+3
1/80	+2
1/40	+1
<1/40	0
Anticorpo antimitocôndria positivo	-4
História de uso de drogas hepatotóxicas – positiva	-4
– negativa	+1
Utilização de bebidas alcoólicas	
< 25g/dia	+2
> 60g/dia	-2
Marcadores Virais**	
presentes	-3
ausentes	+3
Histologia	
Hepatite de Interface	+3
Infiltrado inflamatório, predominantemente linfoplasmocitário	+1
Rosetas	+1
Nenhuma das acima	-5
Alterações biliares	-3
Outras alterações	-3
Outra doença auto-imune no paciente ou em familiar de primeiro grau	+2
Resposta Terapêutica	
Completa	+2
Recidiva	+3
Diagnóstico definitivo:	
antes do tratamento >15	
após o tratamento >17	
Diagnóstico provável:	
antes do tratamento 10-15	
após o tratamento 12-17	

*Modificado de Alvares et al. (18).

**Anti VHA IgM, HBsAg ou antiHbc IgM positivo; anti VHC e RNA do VHC positivo.

A indicação pode ser absoluta ou relativa. A indicação terapêutica é absoluta nos casos em que a sintomatologia é incapacitante ou progressiva, a aspartato aminotransferase (AST) está em níveis 3 a 10 vezes o VMN ou 3 a 5 vezes, quando a gamaglobulina for 3 a 2 vezes o VMN, e na histologia houver achados de necrose em ponte ou multilobular. A in-

dicação é relativa nos casos pouco sintomáticos ou assintomáticos; com AST em níveis 3 a 9 vezes o VMN ou 3 a 5 vezes e com uma gamaglobulina em níveis inferiores a duas vezes o VMN, sendo encontrado na histologia um quadro de hepatite peri-portal (3).

A droga de escolha é a prednisona em doses decrescentes. Pode-se iniciar,

em média, com 60 mg na primeira semana, 40 mg na segunda, 30 mg na terceira e quarta e 20 mg até a remissão do quadro ou a observação de falha terapêutica (9%), resposta incompleta (13%) ou surgimento de efeitos colaterais (13%) (5, 6, 9, 19, 20). A associação com 50 mg de azatioprina permite utilizar o esquema anterior com a metade da dose do corticóide (5, 7, 20).

Terapia com vitamina D e cálcio pode ser usada concomitantemente para prevenir ou tratar doença óssea, tal como a osteoporose (2).

Considera-se em remissão o paciente que fica assintomático, com resolução dos índices inflamatórios (exceto por um leve aumento de AST inferior a 2 vezes o VMN) e com histologia normal ou com mínima atividade (2, 3). A biópsia hepática é importante no estabelecimento do critério de remissão total, uma vez que 55% dos pacientes com enzimas hepáticas normais apresentam doença histologicamente ativa. Nestes casos é preconizado manter a terapia por mais 6 meses. Ressalve-se que se a biópsia hepática revelar-se normal a chance de recorrência é de apenas 20% sendo, no entanto, superior a 80% se alterada (2).

A remissão é obtida em 65% dos pacientes em um período de 3 anos, sendo que a terapia aumenta a expectativa de vida (2, 3). Por outro lado, o tratamento não impede a progressão da doença para cirrose, podendo esta evolução ocorrer em 40% dos casos acompanhados por um período médio de 5 anos (19).

A exacerbação do quadro após a retirada da droga é freqüente. A recorrência ocorre em 50% em 6 meses e a maioria dos pacientes (70%) apresentam uma exacerbação em um período de 3 anos (1, 9). A reinstituição da terapêutica habitualmente induz a uma nova remissão, embora favoreça o surgimento de mais efeitos colaterais (1, 3). Aqueles que apresentarem dois episódios de recidiva da doença perfazem um critério para a utilização definitiva da droga. A maior parte destes doentes podem ser mantidos com uma dose igual ou inferior a 10 mg de prednisona (3). A dose média, em estudo realiza-

do pela Mayo Clinic (20), foi de 7,5 mg, sendo a redução da droga de 2,5 mg/mês até surgirem sintomas ou a AST aumentar para 5 ou mais vezes em relação ao VMN. A dose era, então, aumentada até obter o controle da doença e então mantida.

A monoterapia com azatioprina, embora não induza remissão pode manter o paciente em remissão sustentada (2, 10).

O uso de corticóides de 2ª geração, como a budesonida, desprovidos de atividade glicocorticóide de relevância, parece ser promissor (2).

O papel da ciclosporina e do Tracolimus ou FK 506 nos pacientes que não respondem a terapia convencional ainda não foi claramente estabelecido (2, 21).

A presença de cirrose, quando do diagnóstico inicial, não contra-indica a terapêutica. Inclusive em trabalho realizado pelo grupo da "Mayo Clinic", estudando uma população de 128 pacientes com HAI do tipo I, aqueles casos com cirrose apresentavam uma resposta similar ao grupo em que a mesma ainda não se fazia presente (19). Por outro lado, há estudo (22) que inclusive sugere a possibilidade de reversão da fibrose hepática nos pacientes que responderam ao tratamento.

Quando a resposta é incompleta, o tratamento não deve ser continuado por mais de 3 anos. Nestes casos, é sugerido uma terapia de manutenção com doses baixas de maneira similar a empregada em pacientes com doença recorrente (3).

Naqueles pacientes que não respondem ao tratamento e apresentam sinais de descompensação de sua hepatopatia, devemos considerar a possibilidade de transplante hepático. A sobrevida após o transplante é ótima, sendo superior a 90% em 5 anos. A recorrência da doença no enxerto é rara (1, 2, 6), tendo em vista o regime de imunossupressão, utilizado para prevenir a rejeição, ser suficiente para evitar dano dignificativo ao enxerto (23). Ressalve-se, no entanto, já ter sido descrita uma série onde houve evidências de HAI em

20% dos enxertos. Assim, a despeito da excelente sobrevida observada, pode haver recorrência da doença primária que, por vezes, pode ser severa (24).

PROGNÓSTICO

É extremamente variável. A sobrevida média em 10 anos é ao redor de 63%, sendo a mortalidade maior nos dois primeiros anos após o diagnóstico. A progressão para a cirrose é a regra sendo, no entanto, infrequente o surgimento de hepatocarcinoma (1, 2, 3).

Mais de 50% dos pacientes com HAI, quando não tratados, evoluirão para o óbito em aproximadamente 5 anos (2).

O prognóstico parece estar relacionado a severidade do processo inflamatório quando por ocasião do início do quadro. Assim, paciente com altos níveis de AST e de gamaglobulina, apresentam um prognóstico mais reservado (3). Por outro lado, o tempo de protrombina e os níveis de albumina são fatores preditivos independentes no desenvolvimento de cirrose (19). O *status* HLA pode influenciar a evolução do paciente (2, 3, 7, 10).

Do ponto de vista histológico, os achados a biópsia inicial também nos trazem implicações prognósticas (19). Embora a severidade da lesão histológica não reflita necessariamente uma severidade clínica da doença, o critério anátomo-patológico parece ser o mais importante fator prognóstico na HAI (10). Assim, aqueles pacientes que só apresentam hepatite peri-portal têm um chance de 29% de evoluir a cirrose em 5 anos. Por outro lado, aqueles com necrose em ponte ou necrose multilobular, este índice acresce para 54%. A presença de cirrose quando do diagnóstico inicial não se traduz em uma menor sobrevida, quando comparada ao grupo sem cirrose (19). Ressalvo que neste estudo, que avaliou pacientes com HAI do tipo I, a maioria dos pacientes tinha cirrose compensada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SHERLOCK S & DOOLEY J. Chronic hepatitis. In: Scherlock S & Dooley J. eds. Diseases of the liver and biliary system Blackwell Science Ltd, Oxford, 1997; 303-35.
2. MANNS MP. Autoimmune hepatitis. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC eds. Schiff's Diseases of the liver. 8o ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1999; 919-35.
3. CZAJA AJ. Autoimmune hepatitis. In: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt Bf. eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. WB Saunders Company, Philadelphia, 1998; 1265-74.
4. JOHNSON PJ & MCFARLANE IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. Hepatology 1993; 18:998-1005.
5. CZAJA AJ. Autoimmune hepatitis. In: Feldman M ed. Gastroenterology and Hepatology. V 1. Singapore, Library of Congress, 1996; 3.1-3.28.
6. PORTA G. Hepatite crônica auto-imune. In: Mattos AA & Dantas W. eds. Compêndio de hepatologia. Fundo Editorial BYK, São Paulo, 1995; 296-326.
7. MANNS MP & KRÜGER M. Immunogenetics of chronic liver diseases. Gastroenterology 1994; 106:1676-97.
8. DONALDSON P, DOHERTY D, UNDERHILL J, WILLIAMS R. The molecular genetics of autoimmune disease. Hepatology 1994; 20:225-39.
9. CZAJA AJ. Autoimmune hepatitis. Evolving concepts and treatment strategies. Dig Dis Sci 1995; 40:435-456.
10. KRAWITT EL. Autoimmune hepatitis. N Eng J Med 1996; 334:897-903.
11. DESMET VJ, GERBER M, HOOFGANGLE JH, MANNS M, SCHEUER PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994; 19:1513-20.
12. PETERS M, VIERLING J, GERSHWIN ME et al. Immunology and the Liver. Hepatology 1991; 13:977-94.
13. HOMBERG JC, ABUAF N, BERNARD O et al. Chronic Active Hepatitis Associated with Antiliver/Kidney Microsome Antibody Type I: A Second Type of "Autoimmune" Hepatitis. Hepatology 1987; 7:1333-39.
14. MANNS MP & OBERMAYER-STRAUB P. Cytochromes P 450 and uridine triphosphate-glucuronosyltransferases: model autoantigens to study drug-induced, virus-induced, and autoimmune liver disease. Hepatology 1997; 26:1054-66.
15. MICHEL G, RITTER A, GERKEN G, MEYER BKM, DECKER R, MANNS MP. Anti-Gor and hepatitis C virus in

- autoimmune liver diseases. *Lancet* 1992; 339:267-269.
16. CASSANI F, CATALETA M, VALENTINI P et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997; 26:561-6.
 17. CZAJA A & CARPENTER A. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41:305-14.
 18. ALVAREZ F, BERG PA, BIANCHI FB et al. International Autoimmune Hepatitis Group* Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 1999; 31:929-938.
 19. ROBERTS SK, THENEAU TM, CZAJA AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 848-57.
 20. CZAJA AJ. Low-dose corticosteroid therapy after multiple relapses of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1990; 11:10449.
 21. KRAWITT EL & PORTA G. Autoimmune hepatitis. In: Wolfe MM. Therapy of digestive disorders. Philadelphia. WB Saunders, 2000; 307-14.
 22. DUFOUR J-F, DELELLIS R, KAPLAN MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 127:981-5.
 23. ROSEN HR. Disease recurrence following liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2000; 4:675-689.
 24. RATZIU V, SAMUEL S, SEBAGH M, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *Hepatology* 1999; 30:131-141.