



## Hepatites Autoimunes

*A hepatite autoimune é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de autoanticorpos circulantes.*

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença inflamatória crônica do fígado que é caracterizada por níveis elevados de globulina e autoanticorpos circulantes. A doença deve ser diagnosticada precocemente, pois pode começar como hepatite aguda e progredir para doença hepática crônica com instalação de cirrose e hipertensão portal. Acomete entre 1,1 e 1,7 pessoas a cada grupo de 10 mil. É mais comum em mulheres (proporção de 3,6 para cada homem) sem predileção por etnia e idade.

A causa é desconhecida e está associada a respostas imunes humorais e celulares contra autoantígenos homólogos e caracteriza-se por responder satisfatoriamente ao tratamento imunossupressor.

Ao nível molecular, acredita-se que envolvam o antígeno HLA, o complexo de histocompatibilidade e o receptor de células T. Deve-se suspeitar de HAI em mulheres com níveis elevados de aminotransferases e gamaglobulina, achados histológicos típicos, após a exclusão de outras doenças hepáticas, particularmente hepatites virais e doença de Wilson. A presença dos autoanticorpos específicos contribui para preencher critérios diagnósticos, classificar a doença em subtipos e fornecer indicação prognóstica. Os sinais e sintomas da hepatite autoimune variam de pessoa para pessoa e podem aparecer de modo gradual ou subitamente.

**Fatores de risco** - São elementos que pode aumentar o risco de hepatite autoimune:

- Sexo feminino: embora homens também possam desenvolver hepatite autoimune, a doença é mais comum em mulheres.
- Relato de infecções pregressas do tipo: sarampo, herpes simples, vírus Epstein-Barr, hepatite A, B ou C.
- Hereditariedade: Pode ocorrer predisposição genética para hepatite autoimune.
- Associação com outra doença autoimune, como a doença celíaca, artrite reumatóide ou hipertireoidismo (doença de Graves ou tireoidite de Hashimoto) não é incomum.

**Crítérios de diagnóstico** - Na maioria dos casos, o diagnóstico definitivo é feito mediante a combinação de achados clínicos, laboratoriais e histológicos, com exclusão de outras causas de doença hepática. Não há características diagnósticas específicas, então é necessário excluir outras condições que possam assemelhar-se a ela, especialmente hepatite viral crônica, doença de Wilson, hepatite induzida por medicamento (mais comumente toxicidade por minociclina ou diclofenaco), esteatose hepática alcoólica e não alcoólica e outras doenças hepáticas como cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária.

A HAI é dividida em dois tipos principais de acordo com o perfil de autoanticorpos: HAI tipo 1 (HAI-1) e HAI tipo 2 (HAI-2).

**Susceptibilidade genética** - A susceptibilidade genética para HAI-1 está associada aos HLAs DR3 e DR4 em pacientes caucasianos e orientais.

Na América do Sul (Brasil, Argentina e Venezuela), entretanto, a susceptibilidade está relacionada primariamente ao HLA DR13, com importância do HLA DR4 apenas em argentinos. O HLA DR3 só tem importância nos pacientes com HAI-1 negativos para o HLA DR13. Já a susceptibilidade genética da HAI-2 está relacionada ao HLA DR7 e ao DR3 nos pacientes com DR7 negativo.

**Marcadores sorológicos:** Apesar da positividade dos autoanticorpos ser importante para o diagnóstico e classificação da doença, ela pode estar presente em outras doenças hepáticas, infecciosas e reumatológicas, e ausente em até 10% dos casos.

### HAI tipo 1 (HAI-1)

Este é o tipo mais comum da doença. Pode ocorrer em qualquer idade. Cerca de metade das pessoas com hepatite autoimune tipo 1 têm outros distúrbios autoimunes, como doença celíaca, artrite reumatóide ou colite ulcerativa.

**FAN (Fator anti-núcleo)** com padrão homogêneo, ou pontilhado fino, mostra-se presente em cerca de 70%, sendo de forma isolada (13%) ou combinada ao ASMA (54%). Reage contra diferentes antígenos nucleares, sem padrão específico. Não possui correlação com a fase ou com o grau da atividade inflamatória do fígado, tampouco com o prognóstico da doença, mesmo em títulos elevados.

**Anticorpo anti-músculo liso (ASMA)**, é o principal marcador da HAI e tem alta prevalência (85%). Quando se encontra em títulos elevados e acima de 1:320 é considerado específico e quase sempre reflete a presença de AAA (Anticorpo anti-actina). Geralmente está em associação com o FAN.

Nas técnicas de imunofluorescência indireta (IFI) utilizam-se cortes de estômago e rim de roedores para a classificação em padrões de acordo com as estruturas fluorescentes: vascular (ASMA-V), quando há fluorescência apenas em vasos; glomerular (ASMA-G) em vasos e glomérulos e tubular (ASMA-T) em vasos, glomérulos e fibrilas de células tubulares. A reatividade em musculatura do estômago é observada independentemente do padrão obtido em cortes de rim.

**Anti-SLA (soluble liver antigen)** anticorpos contra o receptor de sialoglicoproteínas específicas do fígado. Possui especificidade em torno de 99% para a HAI tipos 1 e 2. Embora, em alguns casos, possa ser o único biomarcador da doença. O anti-SLA ocorre em cerca de 30% dos pacientes com a hepatopatia, frequentemente associado ao anticorpo antimúsculo liso (ASMA). Quando presente, ainda indica evolução mais agressiva e maior chance de recidiva após a suspensão do tratamento.

**Anticorpo anti-microfilamentos** também denominado anticorpo anti-actina, é realizada em cultura de fibroblastos, apresentando menor sensibilidade e maior especificidade que a pesquisa do ASMA. A presença de **AMA (anticorpos antimitocondriais)** tem sido ocasionalmente relatada, mas deve aumentar a probabilidade de um diagnóstico subjacente de colangite biliar primária.

Uma publicação do:

## HAI tipo 2 (HAI-2)

Embora os adultos possam desenvolver hepatite autoimune tipo 2, é mais comum em crianças e jovens. Outras doenças autoimunes podem acompanhar este tipo de hepatite autoimune. São positivos os anticorpos para o microsossomal fígado-rim tipo 1 (anti-LKM1) e / ou anticorpos para o citosol do fígado tipo 1 (anti-LC1).

**Anti-LKM-1** (Anti-microsossomal de fígado e rim tipo 1) é o marcador mais importante da HAI-2, presente em cerca de 90% dos casos como o principal auto-anticorpo, o qual é voltado contra a proteína CYP-450 2D6, do sistema citocromo oxidase.

**Anti-citosol hepático (LC-1)** - O anti-LC1 é o segundo marcador da HAI-2 em aproximadamente 30-40% dos casos em associação ou, raramente, como marcador isolado (10% dos casos de HAI-2), sendo raro em pacientes acima dos 40 anos.

### Sistema de pontuação para o diagnóstico da HAI

O Grupo Internacional de Estudos da HAI (IAIHSG) estabeleceu em 1993 um sistema de pontuação para definir a HAI como provável ou definitiva. Os sistemas de pontuação, embora tenham sido padronizados em coortes de indivíduos com manifestações clássicas, podem auxiliar no diagnóstico desses tipos peculiares de HAI (auto-anticorpo baixo título ou ausência de auto-anticorpos convencionais, podem também ter níveis normais de gamaglobulina ou IgG e achados histológicos atípicos).

O sistema de pontuação da IAIHSG pode ser aplicado em sua forma simplificada (tabela 1) ou completa (tabela 2), mas a última apresenta melhor desempenho na avaliação diagnóstica de casos atípicos.

**Tabela 1- Critérios simplificados para o diagnóstico de Hepatite autoimune**

| Parâmetros                                       | Escore |
|--|--------|
| <b>FAN ou ASMA</b> 1/40                          | +1     |
| <b>FAN ou ASMA</b> 1/80                          | +2     |
| <b>Anti- LKM1</b> >= 1/40                        | +2     |
| <b>Anti -SLA</b> Positivo                        | +2     |
| <b>IgG</b> >limite superior da referência        | +1     |
| >1,1 x limite superior da referência             | +2     |
| <b>Histologia*</b> Compatível                    | +1     |
| Típica   | +2     |
| <b>Sorologia para vírus</b> Negativa             | +2     |
| <b>Diagnóstico Definitivo</b> Maior ou igual a 7 |        |
| <b>Diagnóstico Provável</b> 6                    |        |

**Tabela 2: Escore revisado e adaptado para o diagnóstico de hepatite autoimune (ERDHAL)**

#### Notas

**A)** É calculado com a divisão do número de vezes acima do limite superior da normalidade da fosfatase alcalina pelo número de vezes acima do limite superior da normalidade das aminotransferases / transaminases.

**B)** Consideram-se os títulos medidos por imunofluorescência indireta em tecidos de roedores ou para FAN em células Hep-2. Títulos baixos em crianças podem ter significado, devendo ser atribuído pelo menos 1 ponto (especialmente anti-LKM-1).

**C)** Consideram-se resultados laboratoriais não reagentes de anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc total, anti-HCV e HCV-RNA qualitativo. Se há suspeita de etiologia viral, pode ser necessária a exclusão de citomegalovírus e Epstein-Barr.

#### LABORATÓRIO PRÓ-EXAME

Rua XV de Novembro, 190, Centro, Taubaté – (12)3621-2331 (12)99778-6844

Horário de atendimento: segunda a sexta-feira de 07:00 às 18:00 e aos sábados de 07:00 às 12:00

www.proexame.com.br

lab@proexame.com.br

**D)** São válidos para pontuação apenas se FAN, AML e anti-LKM1 forem negativos.

**E)** Incluem anti-SLA/LP, p-ANCA, anti-ASGPR, anti-LC1 e antissulfatide.

**F)** HLA DR7 e DR13 foram incluídos no escore original de acordo com resultados de estudo realizado em São Paulo.

**G)** Se o paciente ainda não foi tratado, desconsiderar e utiliza ponto de corte pré-tratamento, incluindo a pontuação apropriada após o início da terapia.

**H)** Considera-se resposta completa a ocorrência de pelo menos uma das seguintes situações: 1) melhora importante dos sintomas associada à normalização de AST/TGO, ALT/TGP, bilirrubinas e gamaglobulinas no prazo de 1 ano do início do tratamento e mantido por 6 meses; 2) melhora dos sintomas em 50% de AST, ALT e bilirrubinas no primeiro mês de tratamento e AST e ALT permanecendo no máximo 2 vezes o limite superior da normalidade durante os primeiros 6 meses da terapia de manutenção; 3) biópsia durante este período mostrando no máximo atividade mínima.

**I)** Considera-se recaída a ocorrência de uma das situações após resposta completa: 1) aumento de AST ou ALT 2 vezes acima do limite superior da normalidade; 2) biópsia hepática mostrando doença ativa; 3) retorno de sintomas que necessitem aumento da imunossupressão acompanhado de elevação de AST ou ALT.

| Parâmetro  | Escore | Notas explicativas |
|--|--------|--------------------|
| Relação fosfatase alcalina/AST (TGO) (ou ALT/TGP)                |        | a                  |
| < 1,5  | +2     |                    |
| 1,5-3,0  | 0      |                    |
| > 3,0  | -2     |                    |
| Gamaglobulina ou IgG (numero de vezes acima do normal)           |        |                    |
| > 2,0  | 3      |                    |
| 1,5-2,0  | 2      |                    |
| 1,0-1,5  | 1      |                    |
| < 1,0  | 0      |                    |
| FAN, AML ou anti-LKM1  |        | b                  |
| > 1:80   | 3      |                    |
| 1:80   | 2      |                    |
| 1:40   | 1      |                    |
| < 1:40   | 0      |                    |
| Antimitocôndria positivo   | -4     |                    |
| Marcadores de hepatites virais                                   |        | c                  |
| Reagente   | -3     |                    |
| Não reagente   | 3      |                    |
| Consumo de fármacos hepatotóxicos atual ou recente               |        |                    |
| Presente   | -4     |                    |
| Ausente  | +1     |                    |
| Consumo médio de álcool  |        |                    |
| < 25 g/dia   | +2     |                    |
| > 60 g/dia   | -2     |                    |
| Histologia hepática  |        |                    |
| Infi Itrado periportal com necrose em saca-bocado                | +3     |                    |
| Infi Itrado linfoplasmocitário predominante                      | +1     |                    |
| Hepatócitos em roseta  | +1     |                    |
| Nenhum dos critérios acima                                       | -5     |                    |
| Alterações biliares  | -3     |                    |
| Outras alterações  | -3     |                    |
| Outra doença autoimune (própria ou em familiar de Primeiro grau) | +2     |                    |
| Parâmetros opcionais   |        |                    |
| Positividade de outro anticorpo associado a HAI                  | +2     | d,e                |
| HLA DR3, DR7 ou DR13   | +1     | d,f                |
| Resposta ao tratamento imunossupressor                           |        | g                  |
| Completa   | +2     | h                  |
| Recaída com a diminuição +3 i                                    | +3     | i                  |

|   |       |
|---|-------|
| Diagnóstico definitivo antes do tratamento  | >15   |
| Diagnóstico definitivo depois do tratamento | >17   |
| Diagnóstico provável antes do tratamento    | 10-15 |
| Diagnóstico provável depois do tratamento   | 12-17 |

**A biópsia hepática** é considerada um pré-requisito para o diagnóstico de HAI e também é útil na avaliação da inflamação portal e do estadiamento da fibrose. No entanto, poderia ser dispensada em pacientes com doença clássica completa.

Assessoria Médica Lab Rede

#### Referências

- http://conitec.gov.br/images/FichasTécnicas/PCDT\_Hepatite-Autoimune\_343\_2018final.pdf
- http://www.sbhepatologia.org.br/fasciculos/19.pdf
- http://www.scielo.br/pdf/ag/v52s1/0004-2803-ag-52-suppl-00015.pdf

Uma publicação do:

**LabRede®**

WWW.LABREDE.COM.BR