

Cirrose hepática em adolescente com hepatite autoimune. Relato de caso*

Cirrhosis of the liver in adolescents with autoimmune hepatitis. Case report

Lara Assed de Souza¹, Luiz José de Souza², Natanielle Tavares Gomes Batista³, Nathália Azevedo Moriguti³, Lara Vianna de Barros Lemos⁴

*Recebido do Centro de Referência da Dengue, Hospital Plantadores de Cana (HPC), Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA), Campos dos Goytacazes, RJ.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A hepatite autoimune (HAI) é uma doença inflamatória do fígado de etiologia ainda desconhecida, que cursa com destruição progressiva do parênquima hepático e evolui frequentemente para cirrose, na ausência de tratamento imunossupressor. Caracteriza-se pela presença de autoanticorpos, hipergamaglobulinemia e disfunção hepática. O objetivo deste estudo foi demonstrar que o diagnóstico precoce e tratamento adequado na hepatite autoimune são essenciais na redução de possíveis morbidades relacionadas à presença desta doença.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 11 anos, estudante, natural de Campos dos Goytacazes, foi admitida no Centro de Referência da Dengue com quadro de febre, vômitos aquosos, cefaleia frontal e icterícia. Ao exame constatou-se ascite, esplenomegalia, petéquias e edemas nos membros inferiores. O diagnóstico de hepatite autoimune foi firmado pela exclusão de outras causas de hepatopatias e pela presença de variáveis clínicas, laboratoriais e histológicas características da doença. Assim, o tratamento foi realizado com prednisona seguido de azatioprina, com boa resposta.

CONCLUSÃO: A HAI, apesar de rara, deve ser lembrada como diagnóstico diferencial de outras afecções para que o tratamento correto seja instituído precocemente. Dessa forma, objetivando

controlar a doença, melhorar a sobrevida e evitar suas possíveis complicações.

Descritores: Cirrose hepática, Hepatite autoimune.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Autoimmune hepatitis (AIH) is an inflammatory disease of the liver of unknown etiology that leads to progressive destruction of the parenchyma and often progresses to cirrhosis in the absence of immunosuppressive treatment. It is characterized by the presence of autoantibodies, hypergammaglobulinemia and liver dysfunction. The aim of this study was to demonstrate that early diagnosis and appropriate treatment in autoimmune hepatitis are essential in reducing potential health problems related to this disease.

CASE REPORT: Female patient, 11 years-old, student, who borned in Campos of Goytacazes and was admitted in the Reference Center of Dengue with fever, watery vomiting, headache and jaundice. On examination it was found ascites, splenomegaly, flapping, petechiae and edema of lower limbs. The diagnosis of autoimmune hepatitis was confirmed by excluding other causes of liver disease and the presence of clinical, laboratory and histological characteristic of disease. The patient was treated with prednisone followed by azathioprine, with good response.

CONCLUSION: AIH, although rare, must be considered as a differential diagnosis of other diseases for which proper treatment instituted early. Thus, aiming to control the disease, improve survival and prevent its complications.

Keywords: Autoimmune hepatitis, Liver cirrhosis.

INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune (HAI) é considerada um processo inflamatório hepatocelular autopropetuada de etiologia desconhecida¹. Acomete, na maioria das vezes, pacientes jovens do sexo feminino e é reconhecida por sua grande heterogeneidade, que pode ser evidenciada pelas várias formas de apresentação clínica e laboratorial. Associa-se à presença de hipergamaglobulinemia, autoanticorpos circulantes e alterações histológicas hepáticas como infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, hepatite por interface e presença de rosetas de hepatócitos na grande maioria das vezes². Pode estar relacionada a outras doenças autoimunes extra-hepáticas (tireoidite autoimune, artrite, anemia hemolítica e glomerulopatias).

1. Médica Residente do Hospital Escola Álvaro Alvim; Médica do Centro de Referência da Dengue. Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

2. Chefe do Serviço de Clínica Médica do Hospital Plantadores de Cana; Diretor do Centro de Referência da Dengue; Professor Auxiliar de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

3. Graduando (6ºAno) da Faculdade de Medicina de Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

4. Professora Auxiliar de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Campos; Doutora em Hepatologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Apresentado em 21 de julho de 2011

Aceito para publicação em 27 de março de 2012

Endereço para correspondência:

Dra. Lara Assed de Souza

Av. Nilo Peçanha 133, Casa 11 – Parque Santo Amaro

28030-035 Campos dos Goytacazes, RJ.

Fones: (22) 8818-1365/ (22) 27221514

E-mail: larassed@hotmail.com

No Brasil a HAI é considerada uma doença rara, abrangendo cerca de 5% a 10% das doenças hepáticas³. Apresenta, usualmente, resposta satisfatória à terapêutica imunossupressora, no entanto, observa-se recorrência da doença em 60% a 80% dos casos, após a suspensão do tratamento imunossupressor⁴. Se houver demora no diagnóstico e/ou no tratamento, a doença pode progredir para graus variados de hepatopatia, inclusive cirrose hepática descompensada com necessidade de transplante hepático⁵.

O objetivo desse estudo foi demonstrar que o diagnóstico precoce e tratamento adequado na hepatite autoimune são essenciais na redução de possíveis morbidades relacionadas à presença desta doença.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 11 anos, estudante, natural de Campos dos Goytacazes, atendida no Centro de Referência da Dengue com quadro de febre, queda do estado geral, vômitos aquosos, cefaleia frontal e icterícia há 10 dias. Relata episódios semelhantes nos últimos 15 meses. Nega uso de medicamentos e doenças prévias. História familiar de traço falcêmico. Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, hipocorada (++)/4+, icterícia (++)/4+, hidratada, febril (38,9° C). Pressão arterial de 140 x 90 mmHg, frequência cardíaca de 68 bpm. Abdômen globoso, ascite presente (sinal do piparote positivo) e esplenomegalia. Membros inferiores: presença de petéquias e edema bilateral (++)/4+. Exames solicitados durante a internação: hematócrito 30,2%; hemoglobina 9,9 mg/dL; hemácias 3.850 M/uL; Plaquetas 89.000/uL; VHS 15 mm; aspartato aminotransferase: 809 U/L (20 x LSN); alanina aminotransferase: 468 U/L (11 x LSN); gama-glutamilttransferase GT 159U/L (5 x LSN); fosfatase alcalina 661 (3 x LSN) U/L; tempo de protrombina: 27 segundos; INR 2,30; PTTa 52 segundos; albumina 2,9 g/dL; bilirrubina total 4,45 mg/dL. Foram solicitadas sorologias para dengue, citomegalovírus, Epstein Barr e hepatites virais (A, B e C), sendo todas negativas. A ultrassonografia (US) abdominal total evidenciou fígado de dimensões reduzidas, com superfície irregular, sugestivo de hepatopatia crônica; esplenomegalia e ascite. Endoscopia digestiva alta: gastrite enantematosa leve de antro; ausência de varizes esofágicas. Foram investigados e excluídos, a partir de exames complementares específicos, os diagnósticos de doença de Wilson, anemia falciforme e hemolítica. Para investigação diagnóstica complementar foi solicitado o anticorpo antimúsculo liso 1:40; anticorpo antimitocôndria negativo; FAN não reagente; anticorpo LKM-1 negativo. A eletroforese de proteínas revelou elevação das gamaglobulinas (padrão sugestivo de elevação policlonal). Diante desse fato, a paciente foi submetida à biópsia hepática que demonstrou infiltrado inflamatório crônico moderado, predominantemente linfoplasmocitário, numerosas rosetas e necrose hepatocitária (Figura 1). Além disso, verificou-se fibrose portal acentuada e perissinusoidal leve, a primeira constituindo septos porta-porta e esboçando nódulos, com importante distorção arquitetural. Quadro histopatológico e clínico condizente com hepatite autoimune e cirrose hepática. Com isso, a paciente foi transferida para o Hospital Escola Álvaro Alvim onde foi instituído tratamento com prednisona e azatioprina, apresentando melhora significativa e recuperação gradual da função hepática.

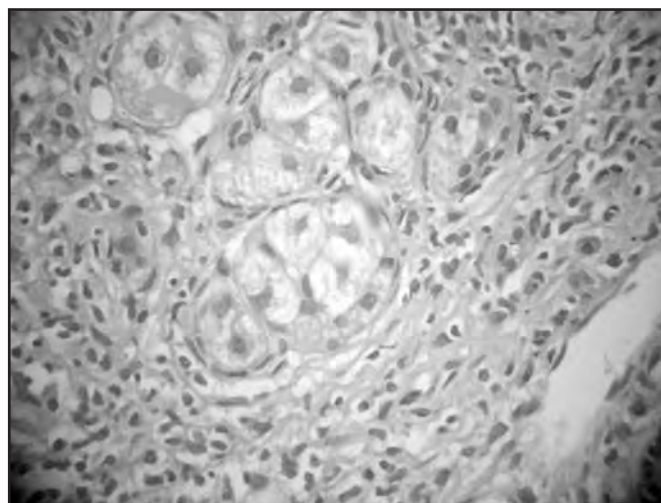


Figura 1 – Infiltrado inflamatório crônico moderado, predominantemente linfoplasmocitário, numerosas rosetas e necrose hepatocitária.

DISCUSSÃO

A HAI é uma doença inflamatória contínua do fígado com início e duração variáveis, desencadeada por fatores desconhecidos. Constitui uma síndrome caracterizada pela presença de elementos clínicos, bioquímicos, sorológicos e histológicos que sugerem reação imunológica contra antígenos do hospedeiro, levando a lesões celulares irreversíveis^{2,3}.

Um sistema de escore foi proposto pelo grupo internacional de hepatite autoimune com a finalidade de se criar um conjunto de critérios descritivos para casos difíceis ou quando houver necessidade de uma avaliação mais objetiva (Tabela 1)⁶. No caso relatado, a paciente preenchia 17 pontos, tendo diagnóstico definitivo de HAI.

A presença de autoanticorpos expressa anormalidades do sistema imunológico. A maioria dos autores baseia a classificação da HAI na presença desses autoanticorpos, classificando em dois tipos principais. O tipo 1 que apresenta dois picos de incidência: mulheres jovens e próximas à menopausa, com positividade para o anticorpo antimúsculo liso (AML), particularmente para anticorpo antiactina (AAA), associado ou não a anticorpos antinúcleo (FAN). O tipo 2 caracterizada pela positividade para anticorpo antimicrosomo do fígado e rim do tipo 1 (anti-LKM1), mais raramente, podem ser encontrados anticorpos dirigidos contra o citosol (anti-LC1) e ocasionalmente pode ser o único anticorpo presente nesse tipo de HAI⁷⁻¹². A paciente em questão apresentava baixos títulos de AML e não foi mensurado anti-LC1. A biópsia hepática foi decisiva em firmar a etiologia autoimune e corroborar o início do tratamento imunossupressor.

No presente caso, já havia sinais sugestivos de hepatopatia crônica no momento da apresentação, como é observado em muitos portadores da HAI, que já apresentam cirrose hepática no momento do diagnóstico. Tal fato é explicado pela atividade necroinflamatória hepática subjacente, que evolui de forma subclínica até fases avançadas da doença.

A eficácia da terapêutica com imunossupressores é avaliada pela capacidade de induzir remissão completa e sustentada, uma vez

Tabela 1 - Sistema de escore para o diagnóstico de hepatite autoimune: parâmetros mínimos

Parâmetros	Escore
Sexo	
Feminino	+2
Bioquímica hepática	
Relação de elevação acima dos valores normais de FA/AST ou ALT	
< 1,5	+2
1,5 - 3,0	0
> 3,0	-2
Níveis séricos de globulinas ou gamaglobulinas ou IgG (nº de vezes acima do limite normal)	
> 2	+3
1,5 - 2,0	+2
1,0 - 1,5	+1
<1,0	0
Autoanticorpos (títulos por IFI em cortes de rato)	
FAN, AAML, AAMFR-1	
> 1/80	+3
1/80	+2
1/40	+1
<1/40	0
AAM	
Positivo	-2
Crianças com títulos <1/80, principalmente AAMFR-1	+1
Marcadores virais (VHA, VHB, VHC, CMV, EB)	
Positivo	-3
Negativo	+3
História de drogas (recente ou uso contínuo ou suspeita de fármacos hepatotóxicos)	
Positiva	-4
Negativa	+1
Consumo alcoólico	
< 25 g/dia	+2
> 60 g/dia	-2
Histologia	
Hepatite por interface	+3
Rosetas de hepatócitos	+1
Infiltrado inflamatório linfoplasmocitário acentuado	+1
Nenhum dos acima	-5
Alterações biliares	-3
Outras alterações: granulomas, siderose e depósitos de cobre sugestivos de diferentes etiologias	-3
Outras doenças autoimunes (pacientes ou familiares de primeiro grau)	+2
Outros parâmetros opcionais adicionais soropositividade para outro autoanticorpo definido: PANCA, anti-citosol-1, anti-SLA, anti-ASGP-R, anti-antígeno de membrana plasmática de hepatócito humano ou glicosíngolípide da membrana plasmática de hepatócitos, anti-sulfatide	+2
Marcadores genéticos: HLA DR3 ou DR4 (outros HLA de diferentes populações podem ser considerados)	+1
Resposta terapêutica	
Completa	+2
Recaídas	+3

que o objetivo principal é o controle definitivo da doença^{2,3}. Pacientes com sinais e sintomas de HAI devem ser tratados com fármacos imunossupressores². O tratamento baseia-se na utilização de prednisona como monoterapia ou associada à azatioprina em todos os pacientes, com ou sem cirrose hepática. De acordo com as orientações da *American Association for the Study of Liver Diseases*, tanto o uso de prednisona quanto o uso de prednisona associada à azatioprina tem eficácia similar no tratamento da HAI. No entanto, o esquema combinado deve ser preferido, principalmente em crianças, com relação ao esquema de monoterapia com corticosteroides, devido à menor frequência de efeitos colaterais relacionados com a corticoterapia⁴. O transplante hepático está indicado nos casos de refratariedade ao tratamento e nos pacientes que se apresentam com insuficiência hepática aguda⁷.

CONCLUSÃO

É importante ressaltar que a HAI, apesar de rara, deve ser lembrada como diagnóstico diferencial das hepatopatias para que o tratamento correto seja instituído precocemente, evitando a perda gradual da função hepática e a necessidade de transplante hepático.

REFERÊNCIAS

- Mattos AAM. Hepatite auto-imune: o que o clínico deve saber. *Revista AMRIGS* 2001;45(1,2):51-7.
- Porta G, Hirschfeld APM. Hepatite autoimune na infância. In: Mattos AA, (editor). *Tratado de Hepatologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2010. p. 391-8.
- Porta G. Hepatite auto-imune. *J Ped* 2000;76(Suppl 2):S181-6.
- Bittencourt PL, Couto CA. Hepatite Autoimune no Adulto. In: Mattos AA, (editor). *Tratado de Hepatologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2010. p. 373-89.
- Lemos LVBL, Schiavon JLN, Ferraz MLG. Hepatite auto-imune. *Prat Hosp* 2007;52(1):75-80.
- Alvarens F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group. Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;(31):929-38.
- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354(1):54-66.
- Manns MP, Gerken G, Kyriatsoulis A, et al. Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987;1(8528):292-4.
- Targan SR, Landers C, Vidrich A, et al. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108(4):1159-66.
- Manns MP, Johnson EF, Griffin KJ, et al. Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis of cytochrome P450db1. *J Clin Invest* 1989;83(3):1066-72.
- Yamamoto AM, Cresteil D, Boniface O, et al. Identification and analysis of cytochrome P450IID6 antigenic sites recognized by anti-liver-kidney microsome type-1 antibodies (KLM1). *Eur J Immunol* 1993;23(5):1105-11.
- Lenzi M, Manotti P, Muratori L, et al. Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995;36(5):749-54.