

Hepatite Auto-imune: A auto-imunidade na gênese das doenças hepáticas



Dra. Elisa de Carvalho

www.paulomargotto.com.br

Hepatite auto-imune

Importante!

**Diagnóstico precoce
Tratamento adequado**

**Resposta aos imunossupressores:
em geral é satisfatória**

↑ Prevalência

Crianças encaminhadas em 01 ano

- Década de 90: 2,3%

- 2000: 12%

Mieli-Vergani, 2007.

A auto-imunidade na gênese das doenças hepáticas

Hepatite auto-imune
Colangite esclerosante (*overlap* ou imbricamento)
HAI “de novo” pós-transplante hepático

Hepatite auto-imune: Definição

Doença inflamatória crônica do fígado, de etiologia desconhecida, que leva à destruição progressiva do parênquima hepático e evolui freqüentemente para cirrose na ausência de tratamento imunossupressor.

Etiopatogenia



**Reação imunológica contra antígenos próprios,
levando a danos celulares irreversíveis.**

Patogenia

Agentes desencadeantes

Vírus das hepatites A, B e C

Vírus do Sarampo

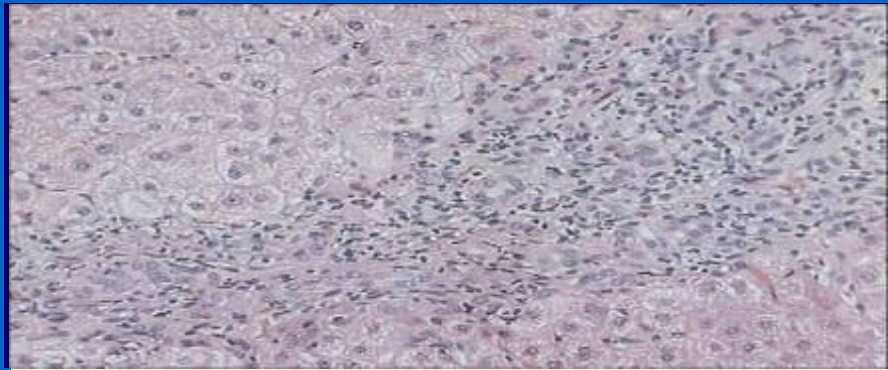
H Sistema HLA (Brasil: DR3, DR13)

F Polimorfismos na região promotora do gene para TNF- α

(c Mutação no gene para tirosina fosfatase CD45

Suscetibilidade genética

Auto-imunidade



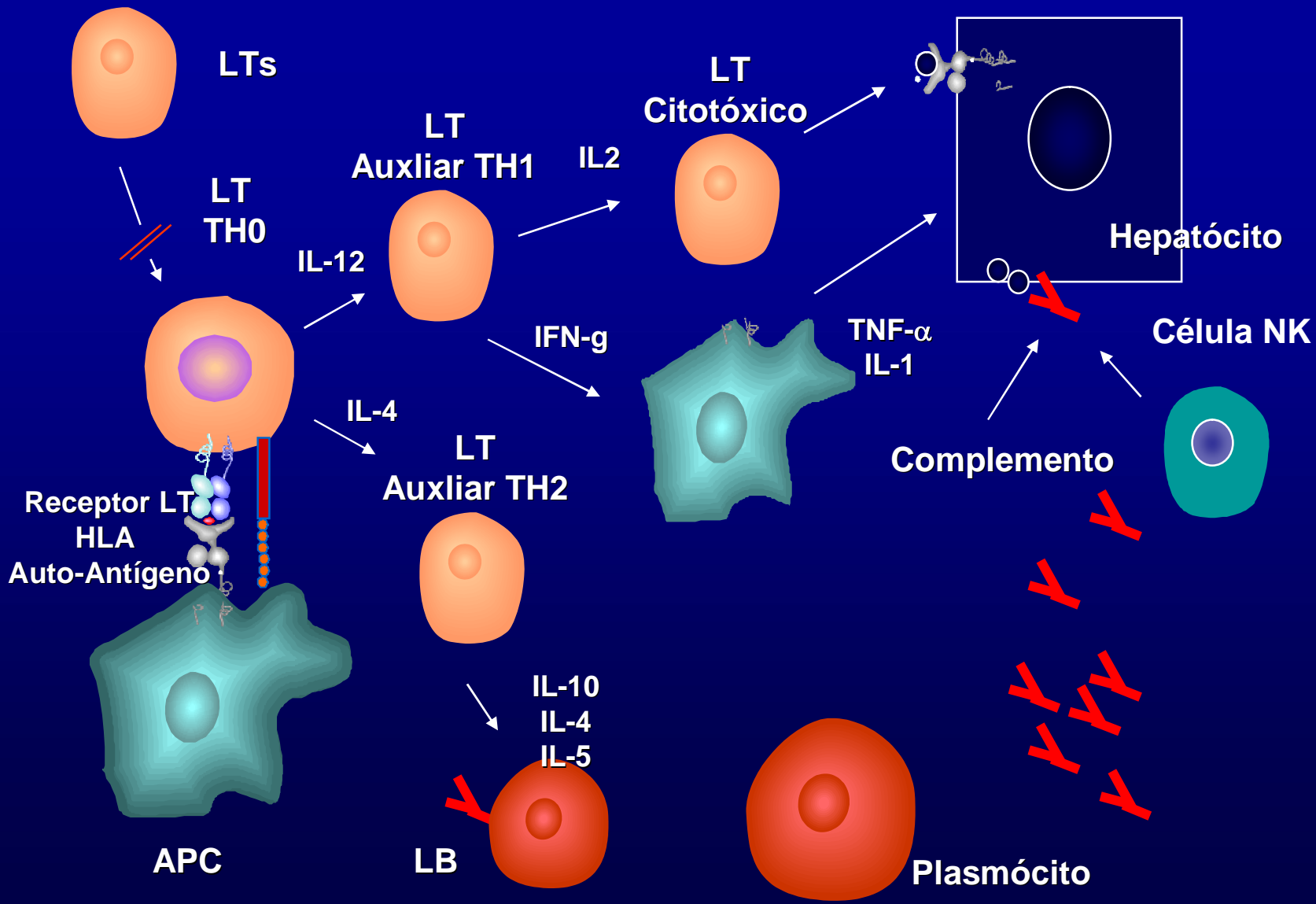
Manifestações clínicas

Insuficiência hepatocelular

Dano hepático orquestrado por linfócitos T CD4, que reconhecem antígenos próprios.

Cirrose

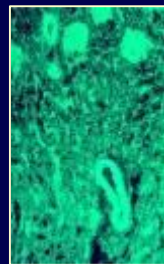
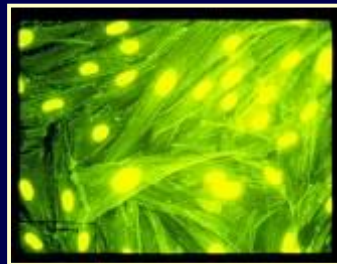
Patogenia



Adaptado de Vergani et al., 2000

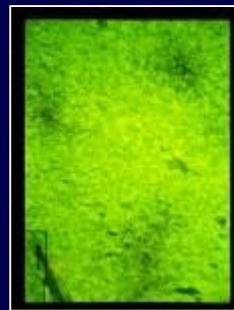
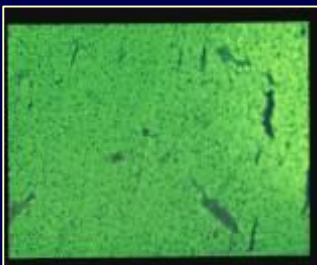
Classificação da HAI: auto anticorpos

◆ Tipo 1: AAN, AAML



70% dos casos

◆ Tipo 2: AAMFR1, AACH1



**Anti-ML e anti-LKM positivos:
considera-se tipo 2.**

Quadro clínico

Síndrome de hepatite aguda

- Comum (40%)
- Icterícia, colúria, hipocolia fecal, febre, astenia, anorexia, náuseas, vômitos, emagrecimento, aumento do volume abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia.

Insuficiência hepática fulminante

Rara

HAI 2

Apresentação aguda: real ou piora súbita de um processo crônico?

Quadro clínico

Hepatite crônica

HAI 1

Evolução insidiosa e silenciosa.

Cirrose, ascite, hemorragia digestiva, insuficiência hepática, coma, aranhas vasculares, eritema palmar, circulação colateral.

10%: diagnóstico por complicações relacionadas à HP ou CH.

Início insidioso

HAI 1

- 25 a 40%

- Cansaço, astenia, emagrecimento, anorexia, febre, mialgia.

Quadro clínico

Assintomáticos

Achado acidental de alteração das enzimas hepáticas.

Raro: 10%

Quadro clínico: Evolução

Persistente ou recorrente.

Flutuante com remissões espontâneas



Atrasar o encaminhamento para centros especializados.

HAI 1 e 2: gravidade similar.

Quadro Clínico

Manifestações extra-hepáticas

LOCAL	MANIFESTAÇÕES
Pele	Acne, pápulas inflamatórias, estrias gravídicas, lupus, vitiligo, alopecia
Sistema locomotor	Artralgia e artrite
Rins	Albuminúria, hematúria, síndrome nefrótica, glomerulonefrite e acidose tubular renal
Gastrointestinal	Colite ulcerativa, doença de Crohn, doença celíaca
Pulmões	Pleurisia, efusões pleurais, anastomoses arteriovenosas pulmonares e alveolite fibrosante
Endócrino	Fáscies cushingóide, ginecomastia em meninos, amenorréia, tireoidite, diabetes, Síndrome da distrofia ectodérmica-candidíase-poliendocrinopatia auto-imune.
Cardiovascular	Poliarterite nodosa, vasculites
Sistema reticuloendotelial, hematológicas	Anemia hemolítica auto-imune, crioglobulinemia, plaquetopenia, síndrome linfoproliferativa auto-imune
Ocular	Iridociclite

*Associação com outras doenças auto-imunes: 20%.

**Familiares com DAI: 40%.

Quadro clínico

Sintomas mais comuns ao diagnóstico:

Fadiga (85%)

Icterícia (77%)

Desconforto abdominal (48%)

Prurido (36%)

Anorexia (30%)

Polimialgia (30%)

Diarréia (28%)

Amenorréia ou atraso na menarca (89%)

Hirsutismo, acne e face em lua cheia (19%)

Febre de origem obscura em (18%)

Quadro clínico: exame físico

Achados mais comuns:

Hepatomegalia (78%)

Icterícia (69%)

Esplenomegalia (56%)

Aranhas vasculares (58%)

Ascite (20%)

Encefalopatia hepática (14%)

Varizes esofágicas (8%)

Os achados físicos refletem a duração e a gravidade da doença.
Pacientes cirróticos X Pacientes não-cirróticos

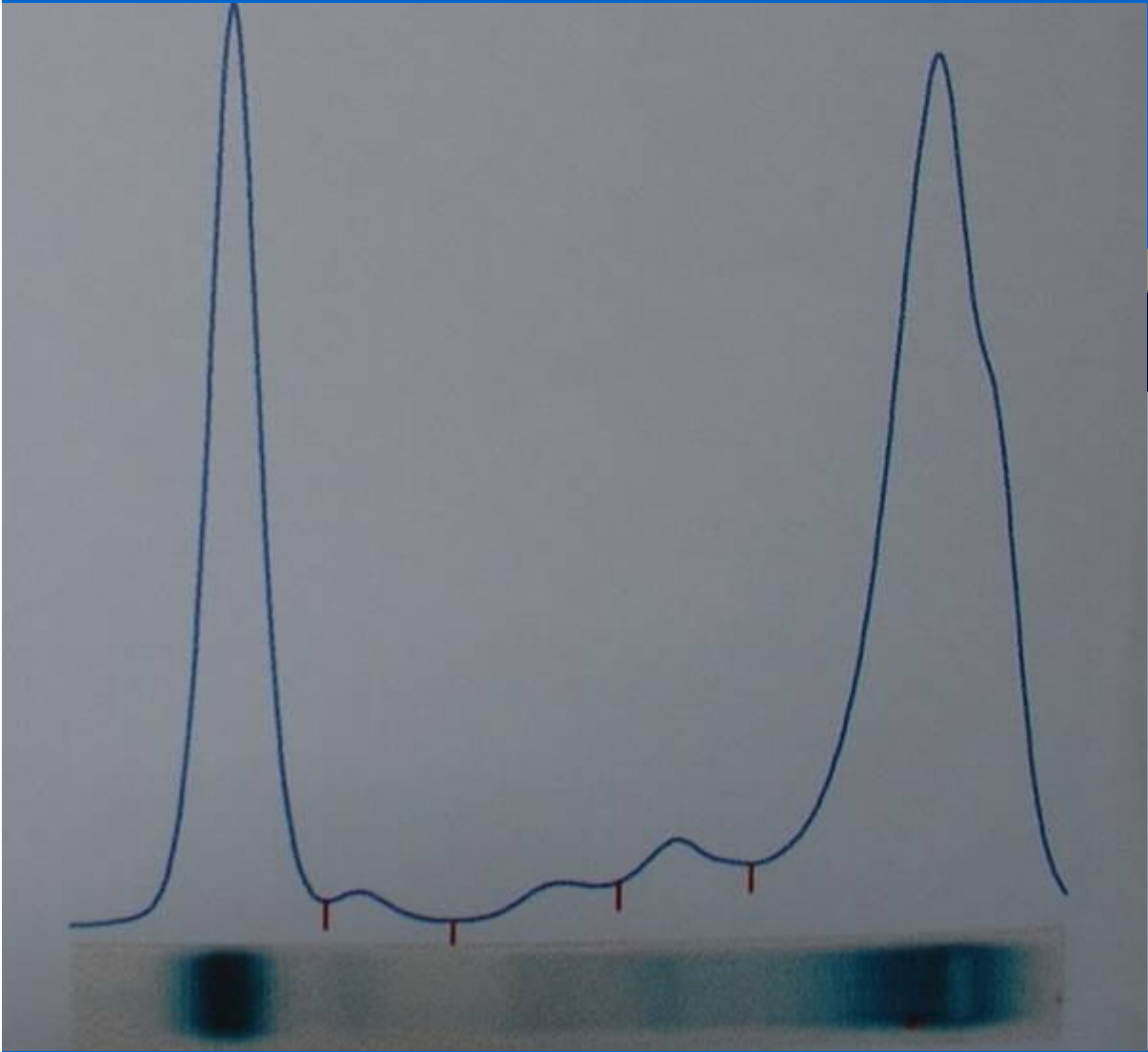
Não cirróticos: 26% com exame físico normal.

Diagnóstico



Sexo feminino: 75 a 80%.

Baseado em critérios positivos e negativos



Hipergamlobulinemia

Proteínas Totais = 7.8 g/dL

Fração	%	g/dL
Alb.	30.4%	<u>2.37</u>
Alfa 1	1.4%	0.11
Alfa 2	2.4%	0.18
Beta	4.6%	0.36
Gama	61.3%	<u>4.78</u>

Diagnóstico

- ❖ Auto-anticorpos circulantes
- ❖ Associação com os antígenos HLA-DR
(Brasil: DR3, DR13)

Auto-anticorpos

Antimúsculo liso (AAML)

Antiactina (AAA) = Antimicrofilamento

Antinúcleo (AAN)

Antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (AAMFR1)

Anticitosol hepático tipo 1 (AACH1)

Antiantígeno hepático solúvel (SLA)

Antifígado e Pâncreas (AAFP)

Antimitocôndria

Anticitoplasma de neutrófilos de padrão perinuclear

Antireceptor de asialoglicoproteína (anti-RAGP)

Antiproteína específica do fígado (anti-LSP)

Auto-anticorpos

Anticorpos detectados por imunofluorescência indireta em substrato de roedores (ratos): rim, fígado e estômago.

Comuns em adultos saudáveis, por isso para fins diagnósticos considera-se relevante em adultos $> 1/40$.

Crianças saudáveis como a positividade não é freqüente, considera-se positivo:

AAML: 1/20

AAMFR1: 1/10

Auto-anticorpos

Classificação da hepatite auto-imune

Tipos	auto-anticorpos	antígenos-alvo
1	AAN e/ou AML	nucleares proteínas do citoesqueleto
2	AAMFR e/ou ACH 1	CYP2D6 formiminotransferase ciclodeaminase
3 (?)	A-SLA/AFP	proteína associada ao tRNA repressor UGA

*Anti-SLA: define curso mais grave.

Auto-anticorpos auxiliares

Auto-anticorpo	antígenos-alvo	Freqüência na HAI
anti-LSP (RIA,ELISA)	inúmeros, incluindo RASGP	80-90%
anti-RASGP (RIA,ELISA)	RASGP	80-90%

Comum: pANCA (pANNA): HAI tipo 1

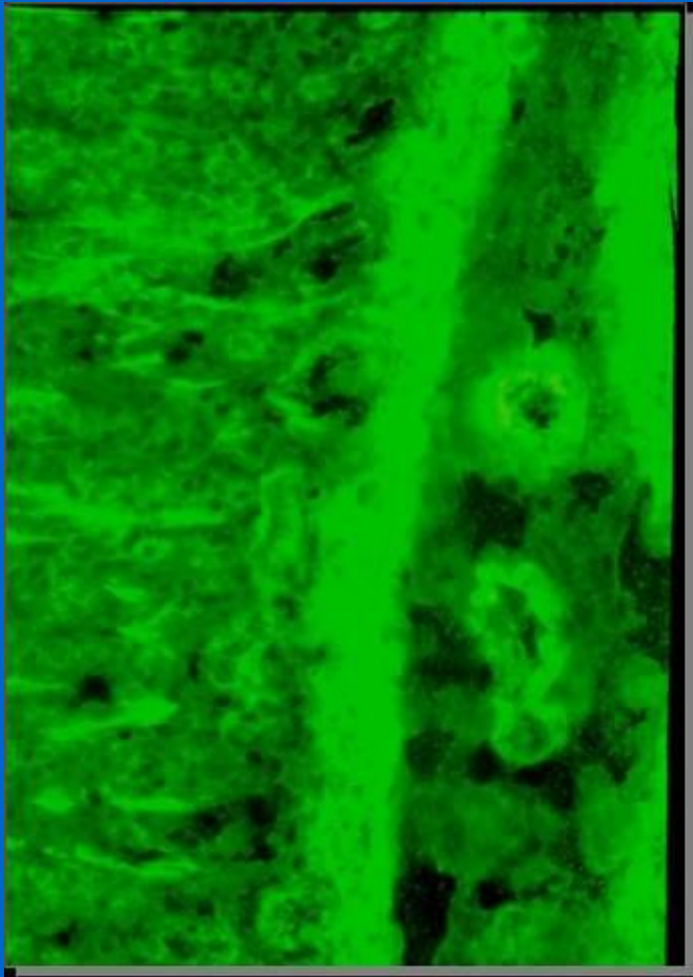
Colangite esclerosante

DII

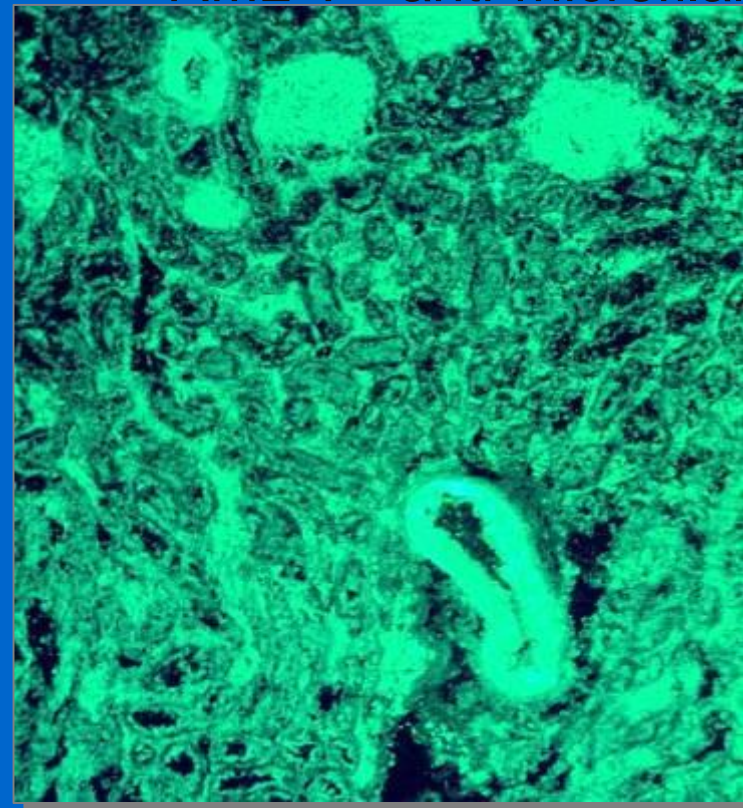
Anticorpo anti-músculo liso (AML)

Reage: actina, tubulina, vimentina, desmina, esqueletina.

IFI: padrão estômago e rim de rato
AML- V, AML- G, AML- T
AML-T - anti-microfilamentos

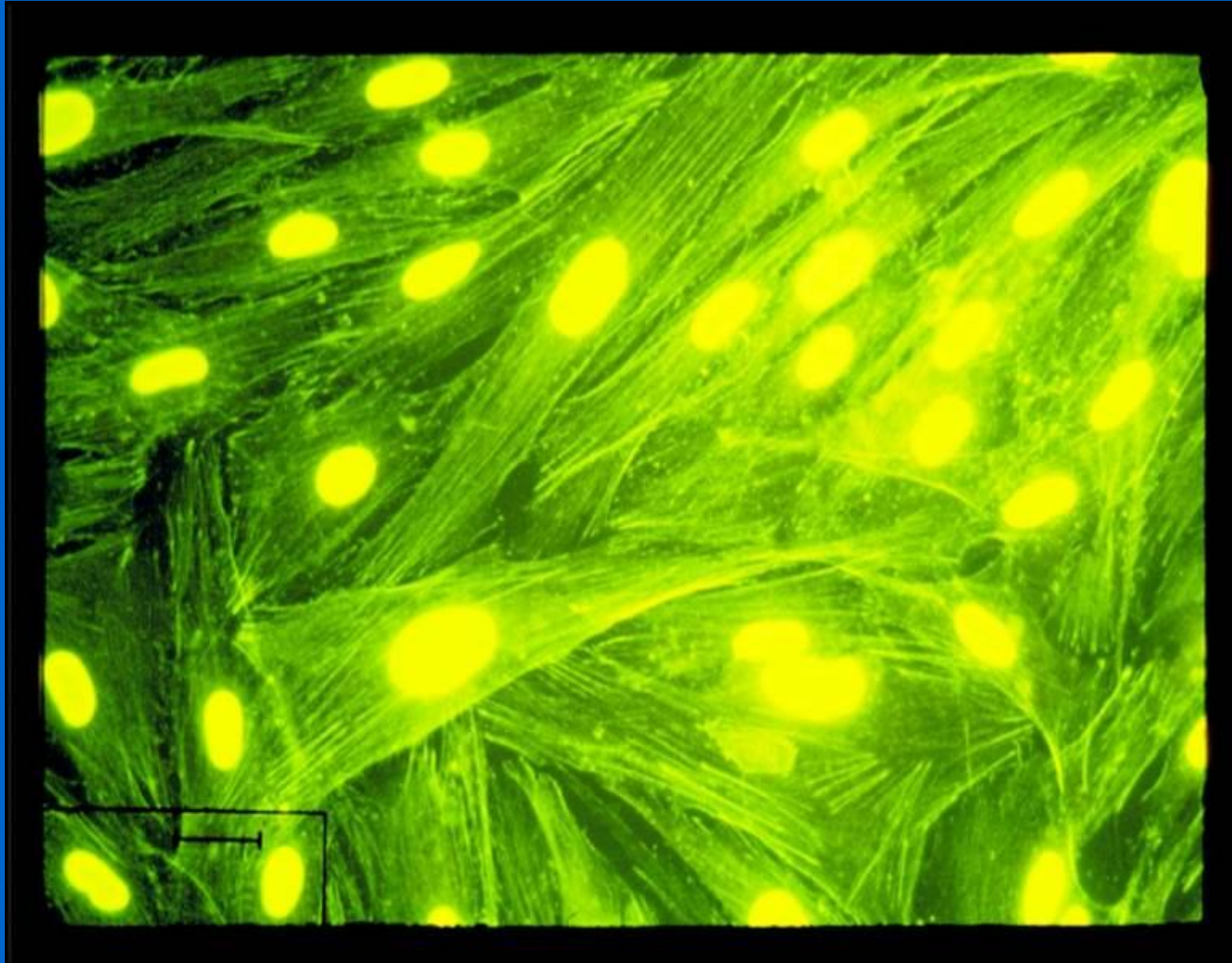


Padrão estômago



Padrão túbulo

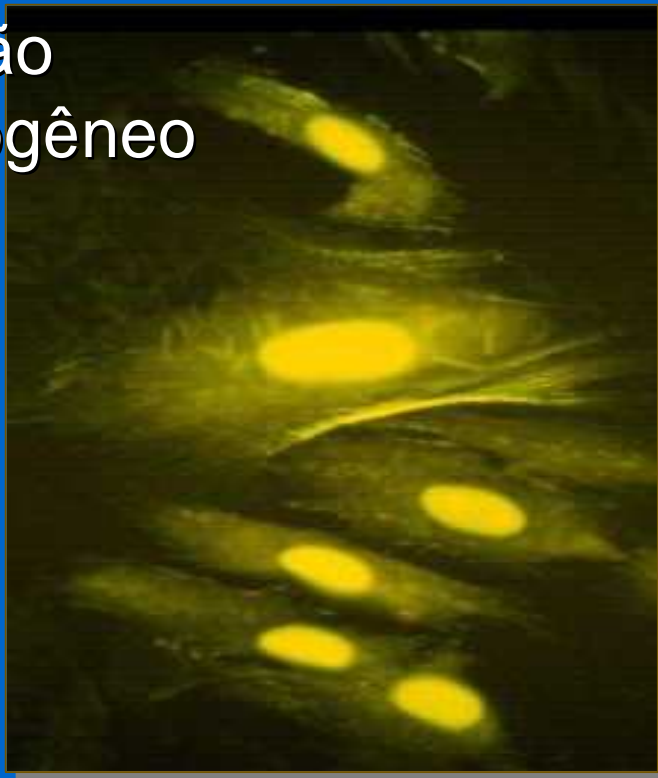
Anticorpo anti-microfilamento



Anticorpo anti-nuclear (AAN)

- IFI: fígado de rato e células Hep2
- Reage com centrômeros, ribonucleoproteínas e ciclina A
- Não há correlação entre o título de AAN e curso da doença, prognóstico, progressão, necessidade de transplante ou atividade da doença
- Não é específico de HAI

Padrão
homogêneo



Padrão
pontilhado



Anticorpo anti-microsomal fígado-rim 1 (AAMFR1)



- Reconhece proteínas de 50 (citocromo mono-oxigenase CYP2D6 (P450 II D6)), 56 e 66 kDa pelo IB.
- Homologia entre CYP2D6 e genoma do VHC.
- < 5% dos portadores de HC-VHC tem títulos baixos de AAMFR-1.

Diagnóstico

USG abdominal

TC abdominal

EDA

Diagnóstico: histologia hepática

Estabelecer o diagnóstico

Excluir outras hepatopatias

Avaliar o grau de inflamação e fibrose



Nenhum achado é patognomônico.

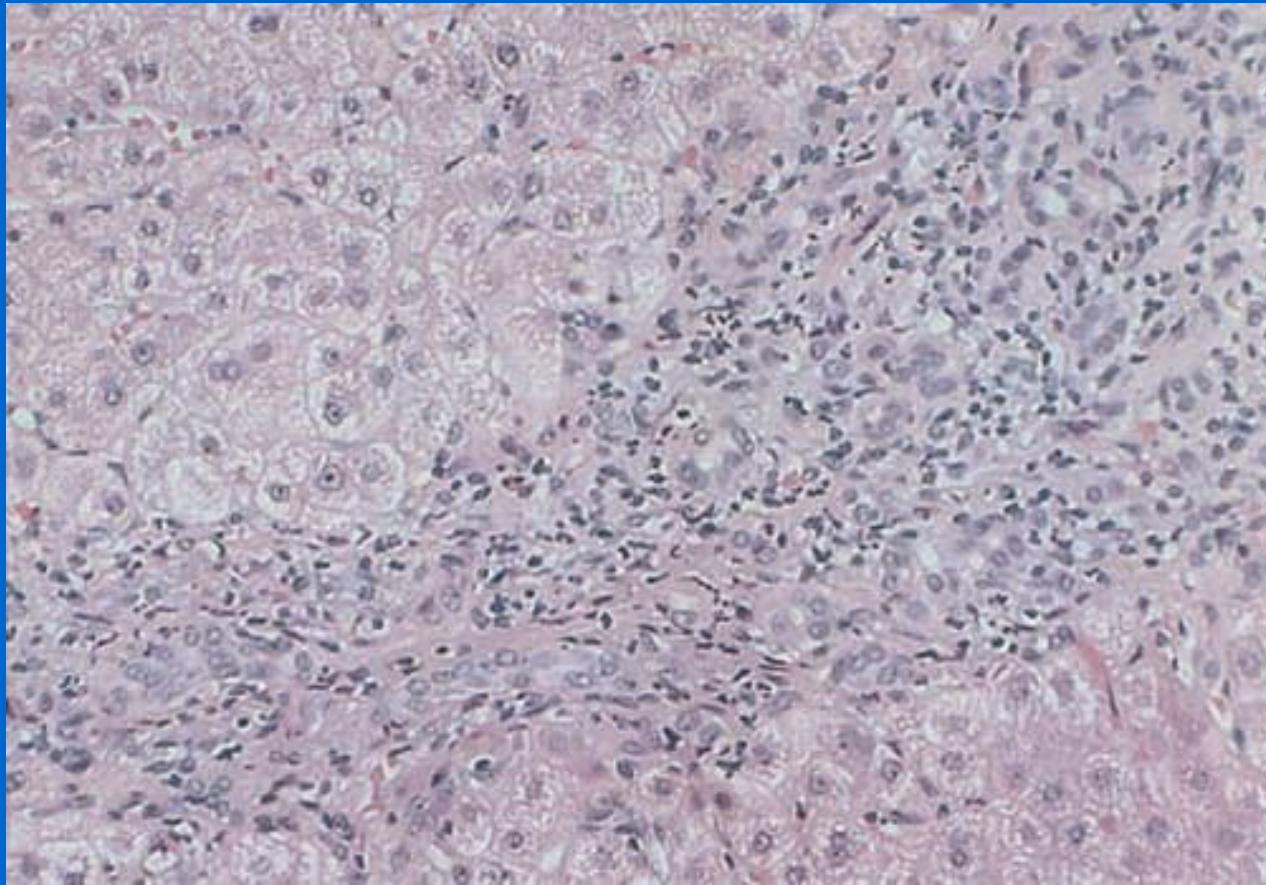
Lesões variáveis (estágio da doença).

Infiltrado inflamatório portal linfoplasmocitário

Rosetas

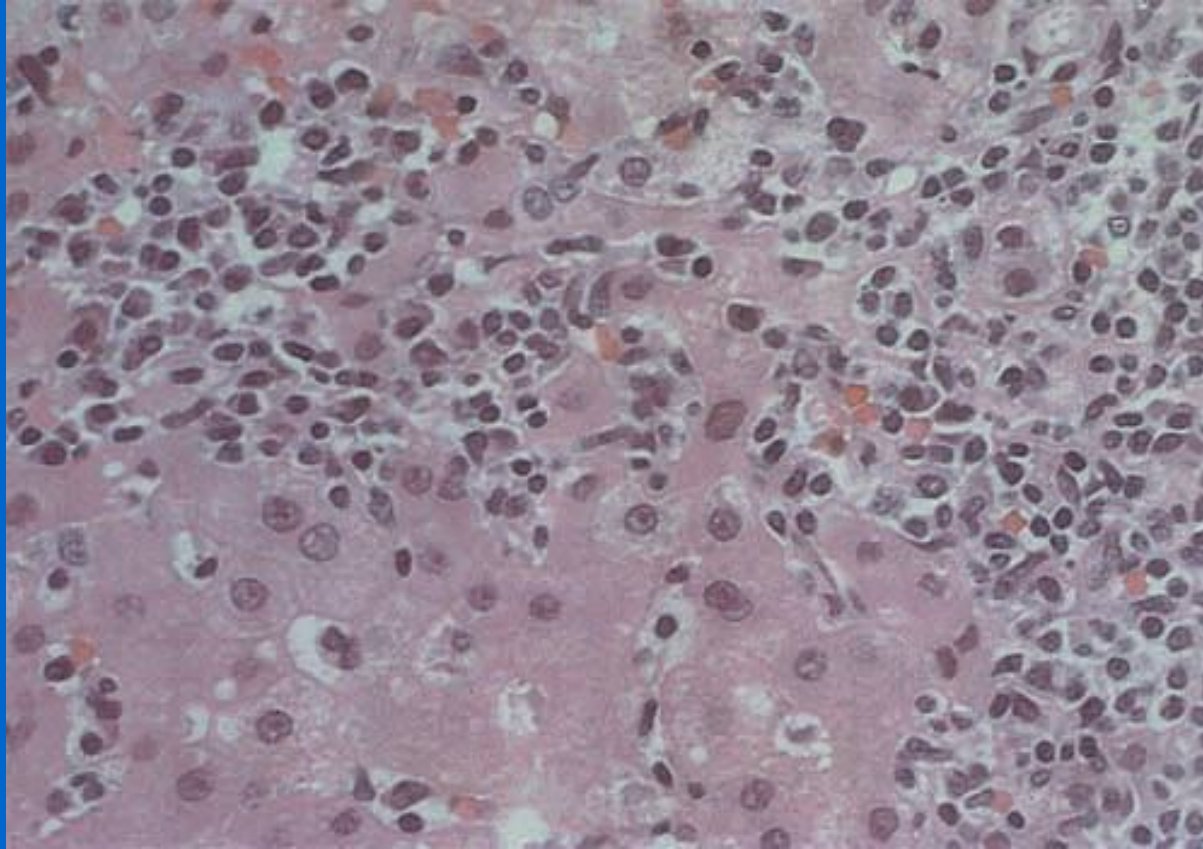
Hepatite de interface.

Diagnóstico: Histologia



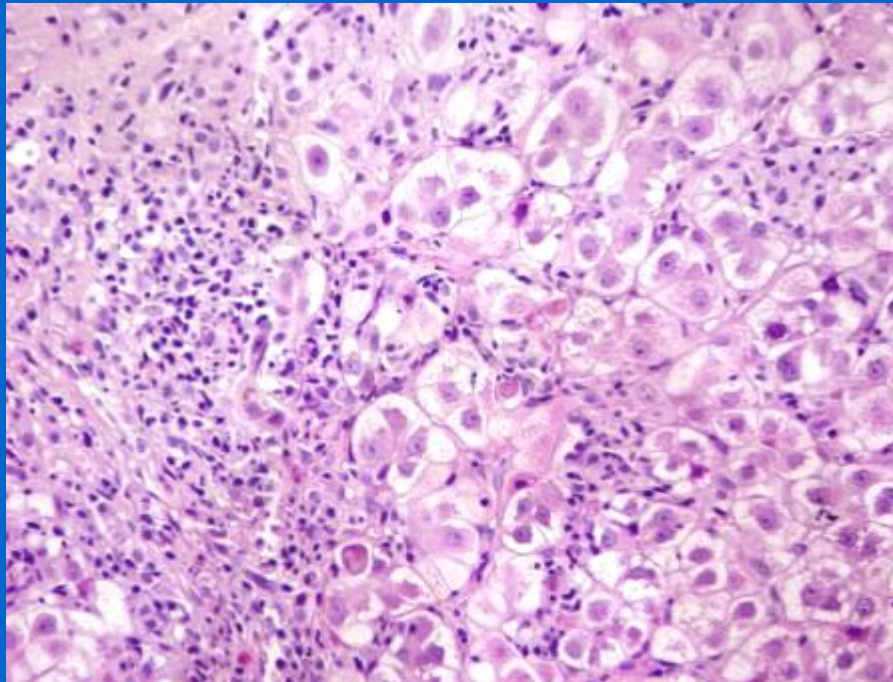
Hepatite de interface
Infiltrado linfoplasmocitário nos espaços portais,
periportais e intralobulares.

Diagnóstico: Histologia

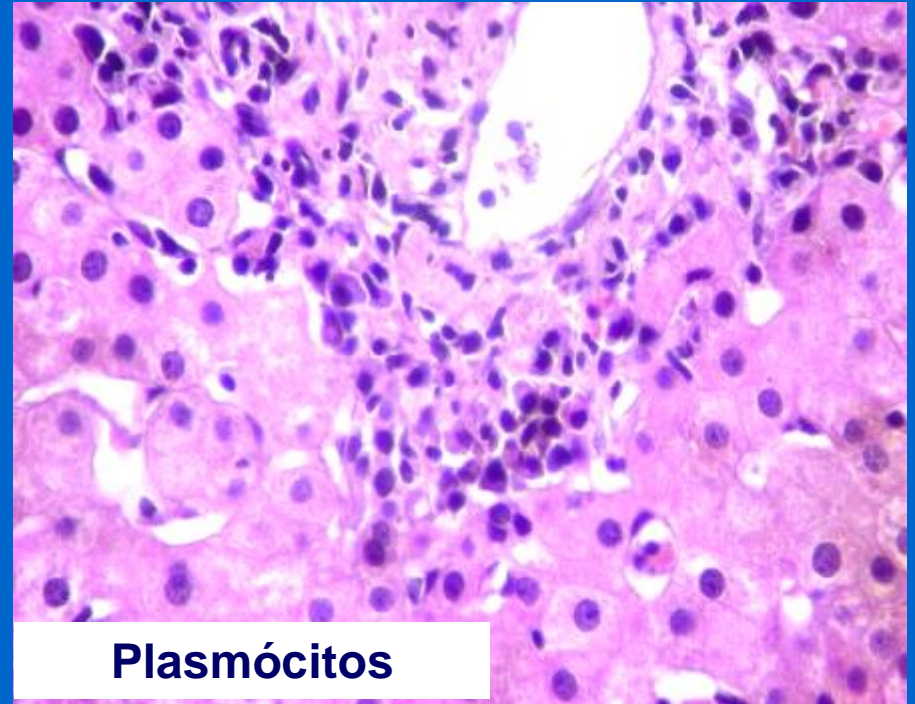


Hepatite de interface
Infiltrado linfoplasmocitário nos espaços portais,
periportais e intralobulares.

Diagnóstico: Histologia



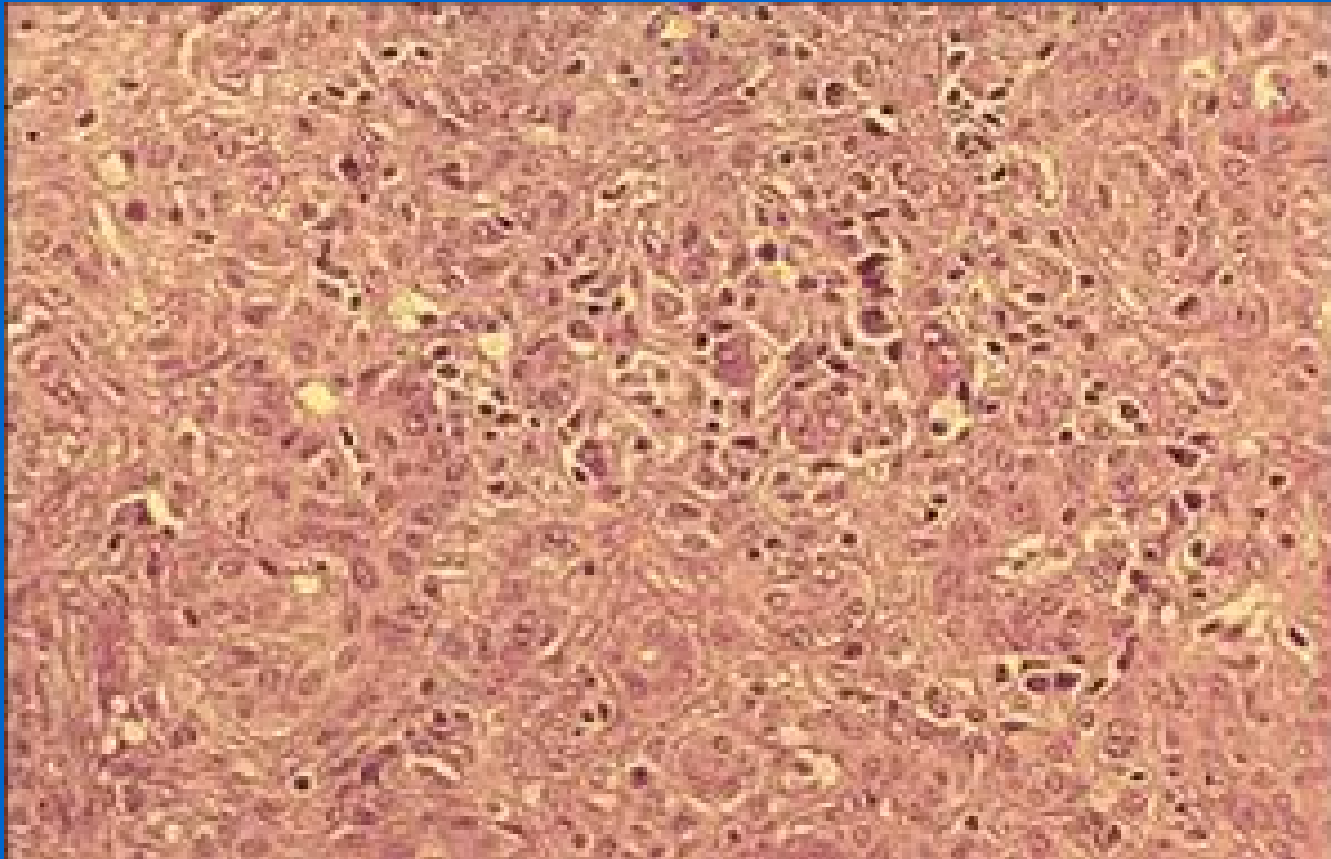
**Regeneração hepática com
formação de rosetas**



Plasmócitos

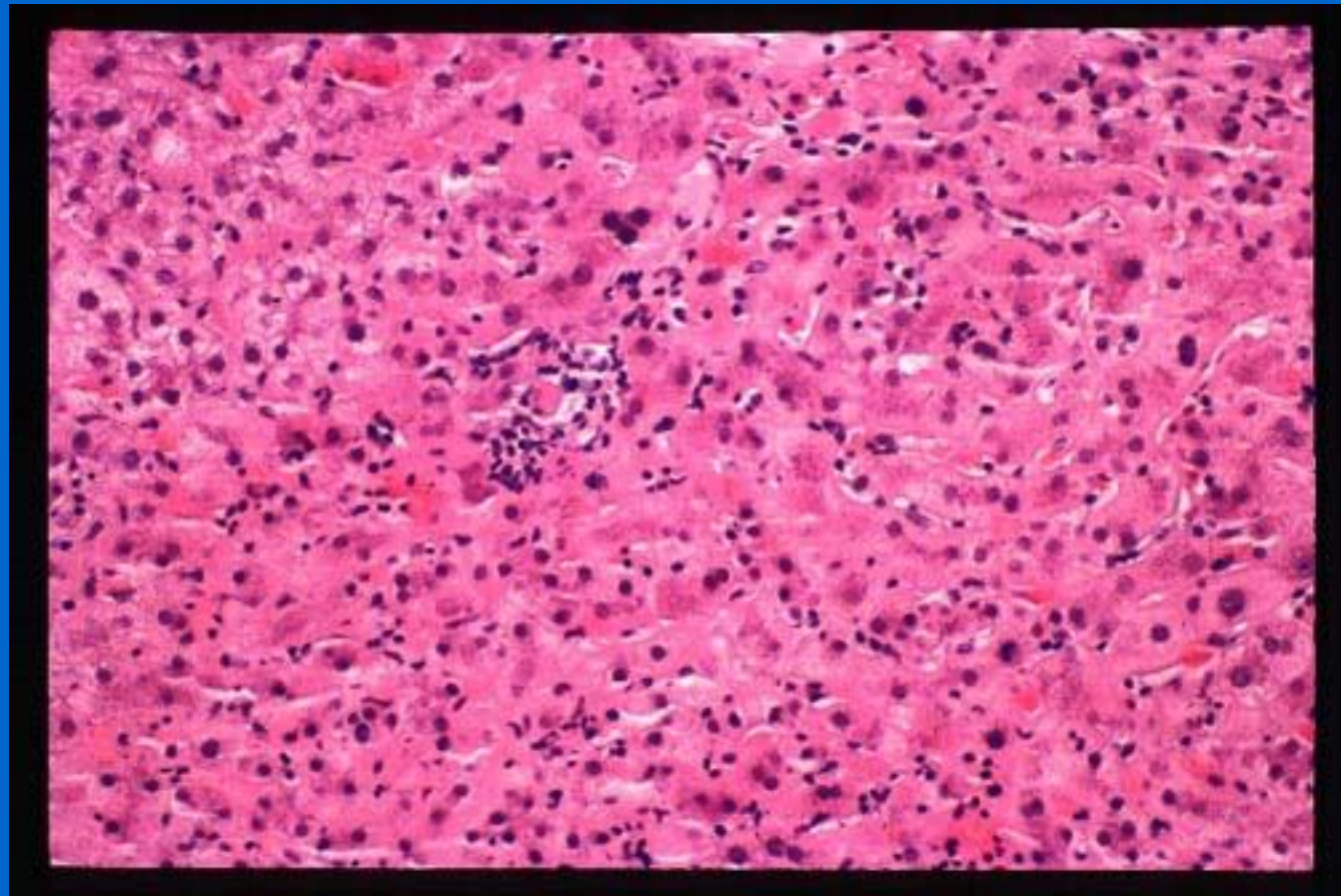
**Denso infiltrado inflamatório de
células mononucleares nos
espaços portas que se expande
para o lóbulo hepático, necrose
de hepatócitos na periferia do
lóbulo, com alteração da placa
limitante (hepatite de interface).**

Diagnóstico: Histología



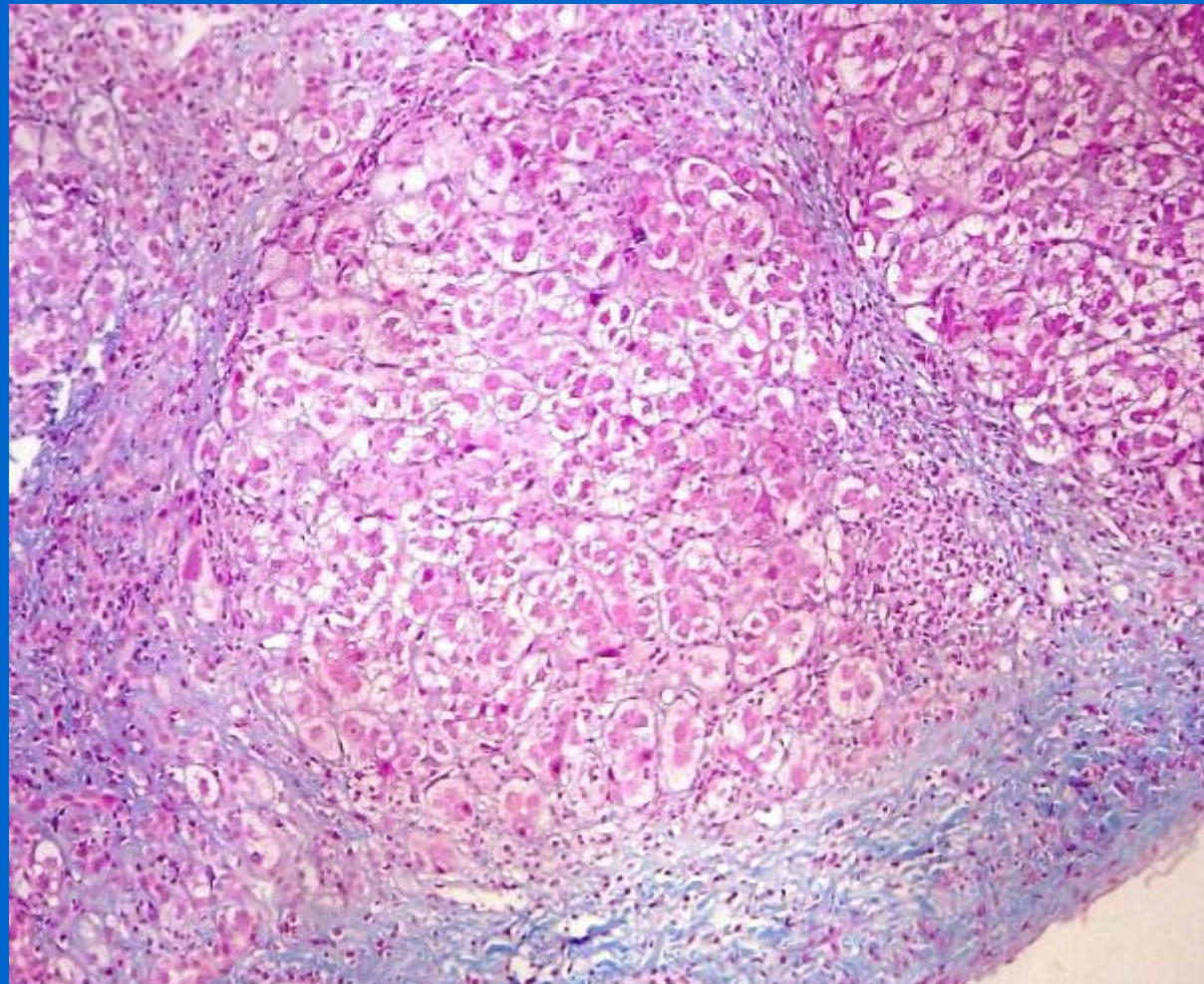
Rosetas de hepatócitos

Diagnóstico: Histologia



Infiltração lobular e necrose focal

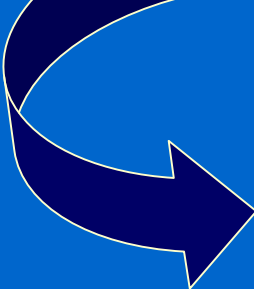
Diagnóstico: Histologia



Desarranjo da arquitetura lobular e cirrose
Alargamento dos espaços porta por fibrose e infiltrado inflamatório
Rosetas de hepatócitos

Critérios negativos: Excluir

Afastar outras causas de hepatopatia.



- Hepatites virais
- Doença de Wilson
- Hemocromatose
- Deficiência de alfa-1-antitripsina
- Hepatite induzida por drogas e álcool

Hepatite auto-imune sem marcador (Auto anticorpos negativos)

Hipergamaglobulinemia

Alterações histológicas

Resposta terapêutica

Perfil de HLA semelhantes aos da HAI

10 a 20%: soronegativos

Evolução: um ou mais anticorpos podem positivar.

Critérios diagnósticos de hepatite autoimune

- 1993 – Meeting report: International AIH Group
Hepatology 1993; 18: 998-1005
- 1999 – International Autoimmune Hepatitis group
report: review criteria for diagnosis of
autoimmune hepatitis
J Hepatol 1999; 31: 929-38
- 2002 – AASLD Practice Guidelines
Diagnosis and treatment of autoimmune
hepatitis
Hepatology 2002; 36: 479-497

Sistema de escore: HAI

International
Autoimmune
Hepatitis Group,
1999

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 gama-globulinas ou IgG (número de vezes acima do limite normal)	
>2	+3
1,5-2,0	+2
1,0-1,5	+1
<1,0	0
Auto-anticorpos (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)	
Positiva	-3
Negativa	+3
História de drogas (recente, uso contínuo ou suspeita de drogas hepatotóxicas)	
Positiva	-4
Negativa	1
Consumo alcoólico	
<25g/dia	+2
>60g/dia	-2
Histologia	
Hepatite por interface	+3
Rosetas de hepatócitos	+1
Infiltrado inflamatório linfoplasmotário acentuado	+1
Nenhum dos acima	-5
Alterações biliares	-3
Outras alterações: granulomas, sideroses e depósito de cobre e outros achados sugestivos de diferentes etiologias	-3
Outras doenças auto-imunes (paciente ou familiares de primeiro grau)	+2
Outros parâmetros opcionais adicionais (soropositividade para outro auto-anticorpo definido)	+2
PANCA, anti-citosol-1, anti-SLA, anti-ASGP-R anti-antígeno de membrana plasmática de hepatócito humano ou glico-esfingolípide da membrana plasmática de hepatócitos, anti-sulfatide	
Marcadores genéticos	
HLA DR3 ou DR4 (outros HLA de diferentes populações podem ser considerados)	+1
Resposta terapêutica	
completa	+2
recaídas	+3

Sistema de Escore para o Diagnóstico de HAI Parâmetros mínimos (revisados)

Interpretação

Pré-tratamento:

Definitivo	>15
Provável	10-15

Pós-tratamento:

Definitivo	>17
Provável	12-17

Tratamento

Corticosteróides

Azatioprina

Ótima resposta

Velocidade de resposta: gravidade na apresentação

Tratamento: Indução

Prednisona: 1,0 -2,0 mg/kg/dia (mx 60 mg)
Azatioprina: 1,5 -2,0 mg/kg/dia (mx 100 mg)
(mx 150 mg)

Tratamento: Manutenção

Prednisona 2,5-10 mg
Azatioprina 1,5- 2,0 mg/kg/dia

Monitorização do tratamento

Azatioprina: mantida na mesma dose.

Caso não haja melhora das enzimas hepáticas a dose da azatioprina poderá ser aumentada até 2 mg/kg/dia.

**Crítérios de suspensão de azatioprina:
Plaquetopenia (<50.000) e(ou) leucopenia (< 3000)**

**Crítérios de diminuição da azatioprina:
Plaquetas entre 50000-75000**

A determinação da atividade da enzima tiopurina metiltransferase TPMT pode ser utilizada naqueles indivíduos que apresentam mielotoxicidade pela azatioprina.

A suscetibilidade para mielossupressão grave pode estar relacionada à deficiência genética dessa enzima.

Durante gestação: pode ser mantido tratamento

Monitorização do tratamento

Resposta clínica e laboratorial

**Retornos a cada 5 a 6 semanas
(nos primeiros 6 meses)**



**Melhora do quadro clínico e
laboratorial**



**Reduzir a prednisona a
cada retorno**




0,5 mg/kg/d ⇒ 0,3 mg/kg/d ⇒ 0,2 mg/kg/d ⇒ 5-10 mg/dia ⇒ 2,5-5 mg/dia

Monitorização do tratamento: retornos

**6 meses a 01 ano:
retornos a cada 3 meses**



**01 ano a 02 anos:
retornos a cada 4 meses**



**Após 2 anos:
retornos a cada 6 meses
(tempo indeterminado)**

***A cada retorno, exames clínico e laboratoriais.**

Ursodeoxicólico

20mg a 40mg/kg/dia

Remission with ursodeoxycholic acid of type 1 autoimmune hepatitis resistant to azathioprine and steroids. Duclos- Vallee JC Gastroenterol Clin Biol. 2005 Nov;29(11):1173-6

Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. Czaja et al Hepatology. 1999 Dec;30(6):1381-6.

Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. Nakamura et al J Gastroenterol Hepatol. 1998 May;13(5):490-5

Monitorização do tratamento

Hemograma completo com plaquetas

Enzimas hepáticas

Eletroforese de proteínas

Bilirrubina total e frações

Coagulograma

Glicemia nos 2 primeiros retornos

Ca, P urinários após 6 m de tratamento

Densitometria óssea em cças > 5 anos

Monitorização do tratamento: Exames anuais

**Ca, Pi, Glicemia
Auto-Ac
T3, T4 livre, TSH**

Rx ossos

Exame oftalmológico

**Biópsia hepática:
HAI tipo 1: após 3 anos de enzimas normais
(avaliar retirada das drogas)**

**HAI tipo 2: Não é necessário repetir biópsia hepática
(as drogas não serão suspensas)**

HAI: Tratamento

Tipos de resposta: Critérios Grupo Internacional, 1999

Resposta completa:

Melhora dos sintomas e exames laboratoriais (AST, ALT, BI e Igs) normais no 1º ano de trat. e > 6 m durante a manutenção da terapia ou atividade inflamatória histológica mínima

ou

Melhora dos sintomas e ↓ > 50% dos testes hepáticos 1o mês tratamento com ↓ AST e ALT até < 2 x I.s.n. dentro de 6 m durante quaisquer reduções ou mínima atividade inflamatória histológica dentro de um ano.

Normalização
Tipo 1: 6 meses
Tipo 2: 9 meses

Tratamento

Apenas para tipo 1

Suspensão: pelo menos após 01 ano de normalização das enzimas hepáticas e função hepática.

Não é aconselhável suspensão antes de 3 anos de tratamento ou durante ou imediatamente após puberdade, quando as reativações são freqüentes.

Suspensão mantida:

Tipo 1: 20%

Tipo 2: 0%

(Vergani, 2007)

HAI tipo 2

Não suspendemos a terapia pois a recaída 100%

Hepatite auto-imune tipo 1

Bioquímica hepática normal > 3 anos

Biopsia Hepática sem atividade

Suspensão progressiva da prednisona

Checar níveis de aminotransferases e gamaglobulinas mensalmente

Suspender azatioprina

Checar níveis de aminotransferases e gamaglobulinas mensalmente

Bioquímica normal

Observação

Recidiva

Reintrodução das medicações

HAI: Tratamento

Tipos de resposta

Recaída

**Ambos ou apenas um dos seguintes:
Aumento dos níveis de AST e ALT $> 2 \times$ VN ou biópsia hepática com atividade inflamatória, com ou sem reaparecimento dos sintomas, após resposta completa.**

Reaparecimento de sintomas que requeiram aumento (ou reintrodução) de imunossupressores, acompanhado por qualquer aumento de AST e ALT, após resposta completa anterior.

Tratamento: Recaída

**Prednisona
(0,5mg/kg/dia)**

+

**Azatioprina
(a dose poderá ser aumentada até 2 mg/kg/dia)**

Resposta ausente ou falência terapêutica

**Aderência ao esquema imunossupressor
Avaliar novos esquemas terapêuticos**

Avaliar novos esquemas terapêuticos

Ciclosporina

Tacrolimus

Micofenolato mofetil

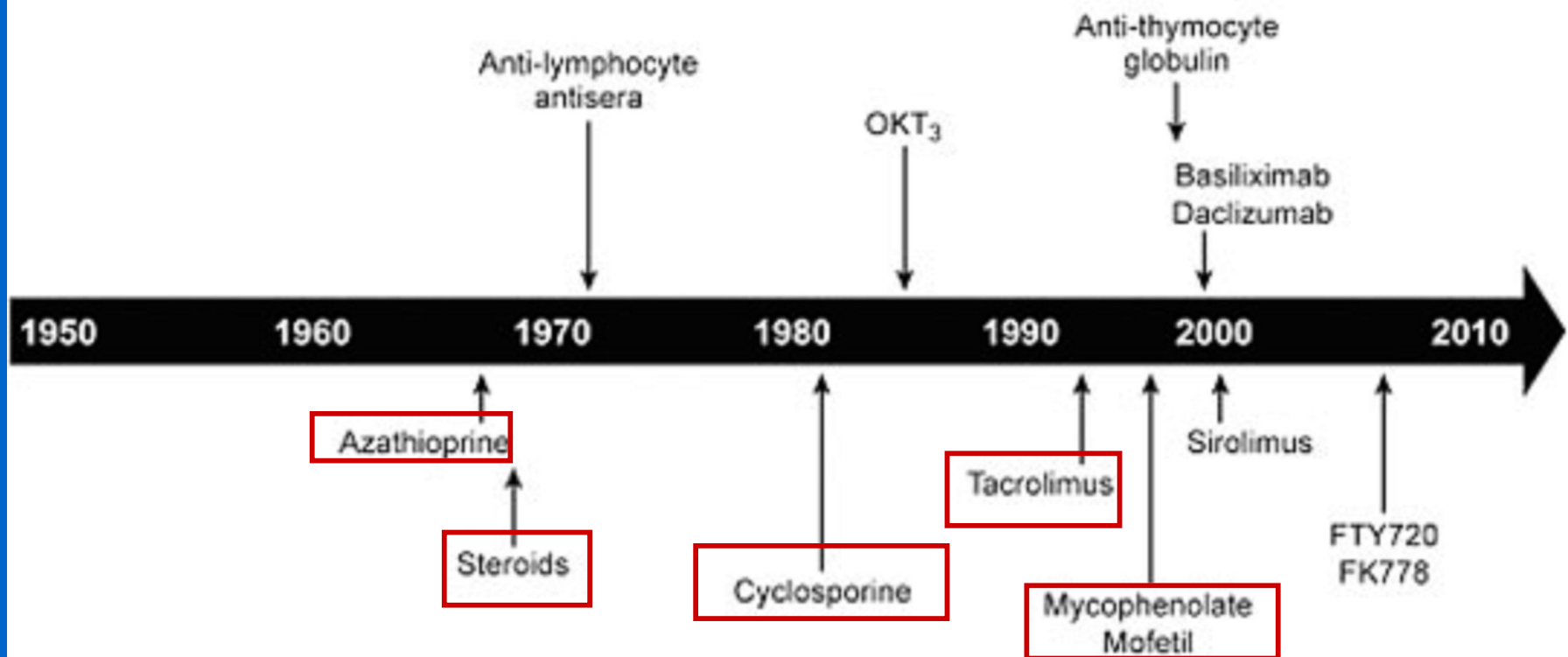
Ácido ursodeóxico

Transplante hepático

**Mesmo após anos de boa evolução pode haver descompensação
Transplante: 10% dos pacientes.**

Transplante hepático: Avanços na imunossupressão

Advances in Immunosuppression



Resposta imune

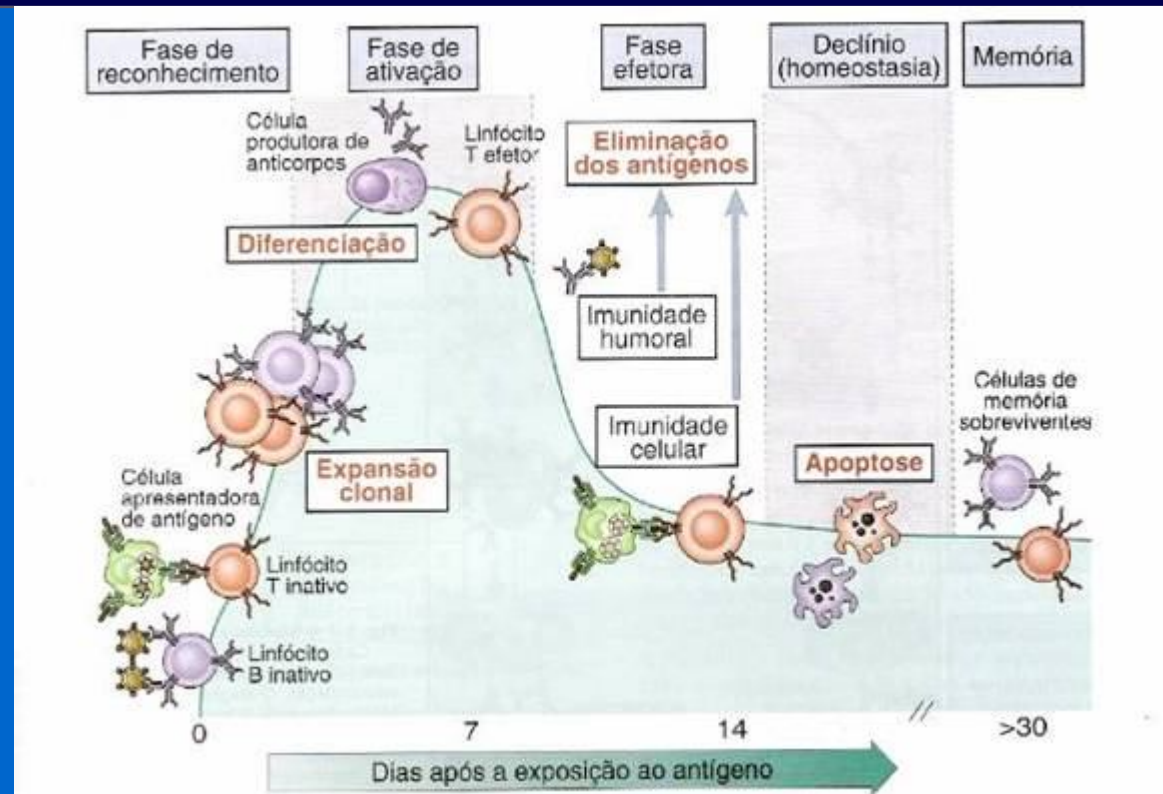
Via: Célula M



Serosa

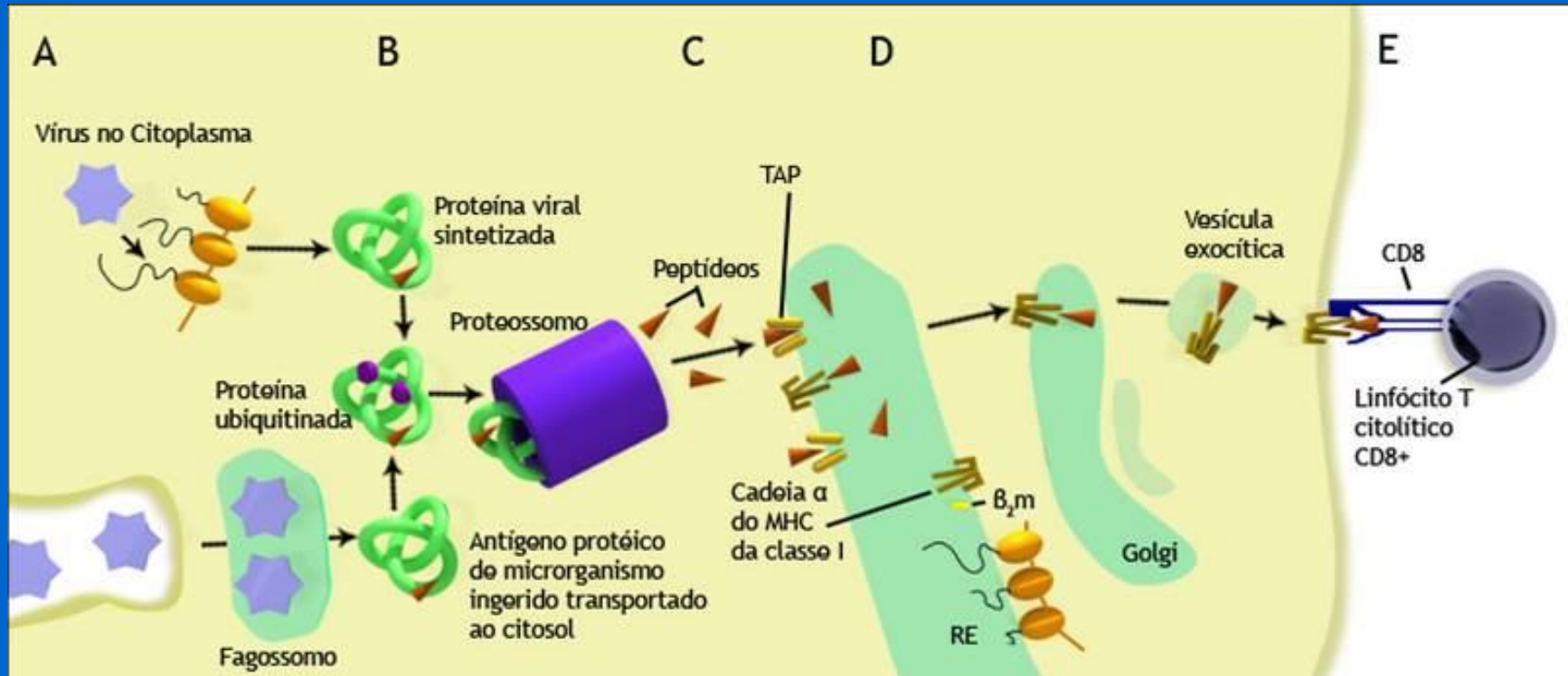
Etapas da imunidade adquirida

Ativação dos linfócitos



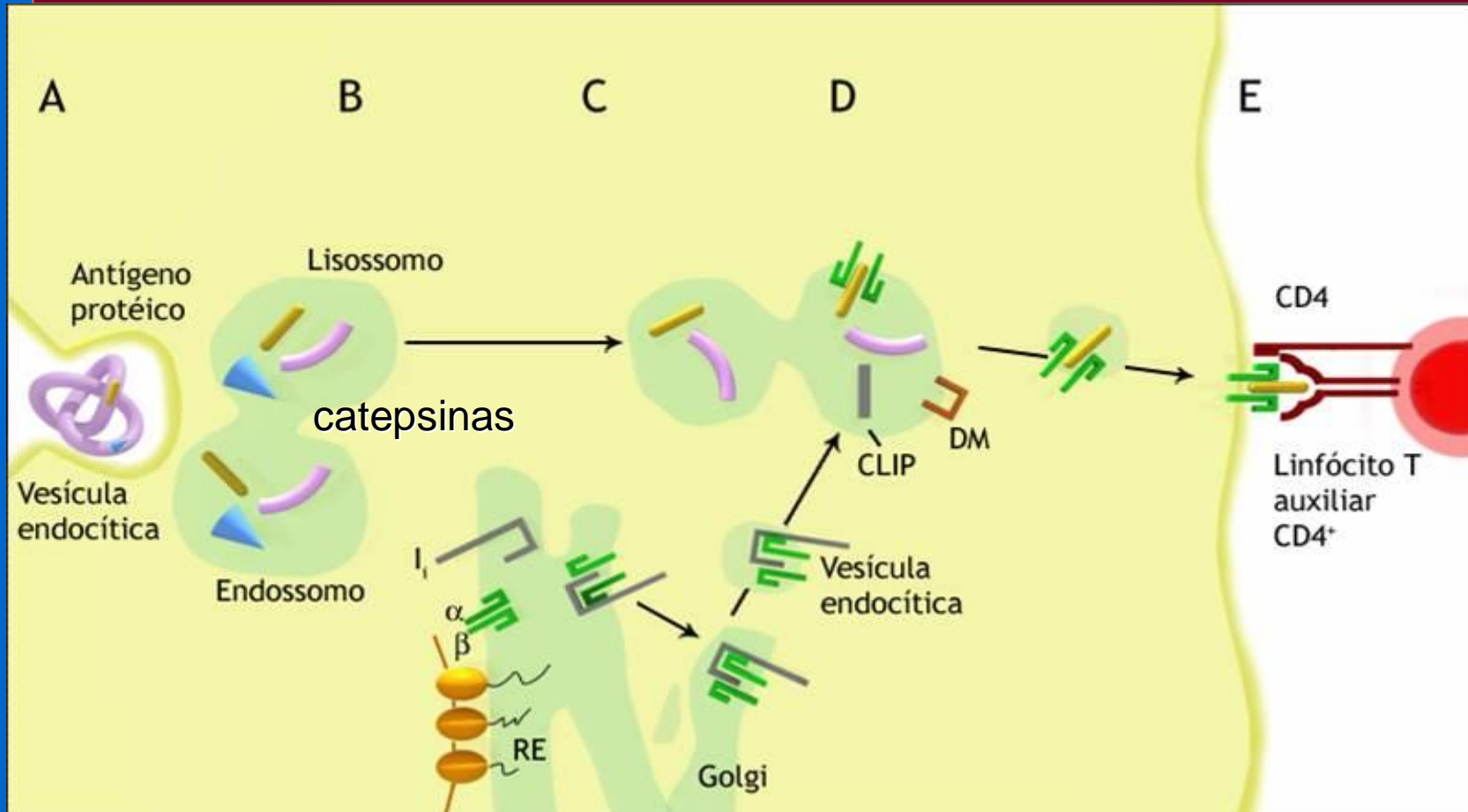
Dias após a exposição ao antígeno

Via do MHC da classe I para apresentação de antígenos



Via do MHC da classe I para apresentação de antígenos. (A) Proteínas no citosol. (B) Degradação proteolítica de proteínas e geração de peptídeos. (C) Transporte de proteínas do citosol para o RE. (D) Montagem do complexo peptídeo-MHC da classe I no RE. (E) Expressão desse complexo na superfície da célula. β_2m , β_2 -microglobulina; RE: retículo endoplasmático; TAP, transportador associado ao processamento de antígeno.

Via do MHC da classe II para apresentação de antígenos



Via do MHC da classe II para apresentação de antígenos. (A) Captação das proteínas extra-celulares (vesículas endocíticas). (B) Processamento das proteínas no interior das vesículas (endossômicas/lisossômicas), com geração de peptídeos. (C) Biossíntese das moléculas do MHC da classe II e seu transporte para os endossomos. (D) Formação do complexo peptídeo-MHC da classe II e seu transporte em vesículas. (E) Expressão desses complexos na superfície celular. CLIP, peptídeo de cadeia invariante associado à classe II; RE, retículo endoplasmático.

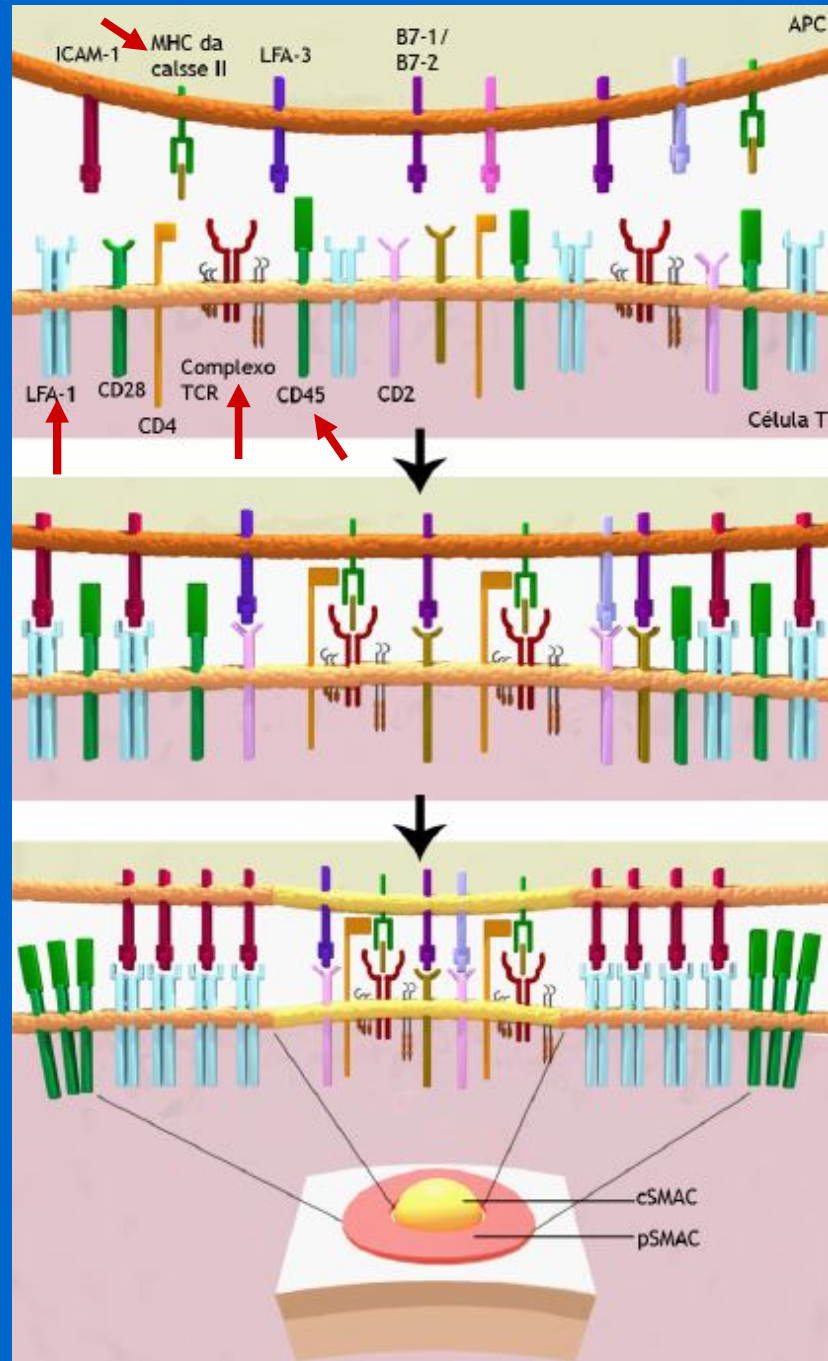
Receptores das células T e seus ligantes

Reconhecimento do antígeno

Redistribuição dos receptores e seus ligantes

Sinapse imunológica

Fundamental: ativação dos mecanismos de sinalização intracelular na ativação da célula T

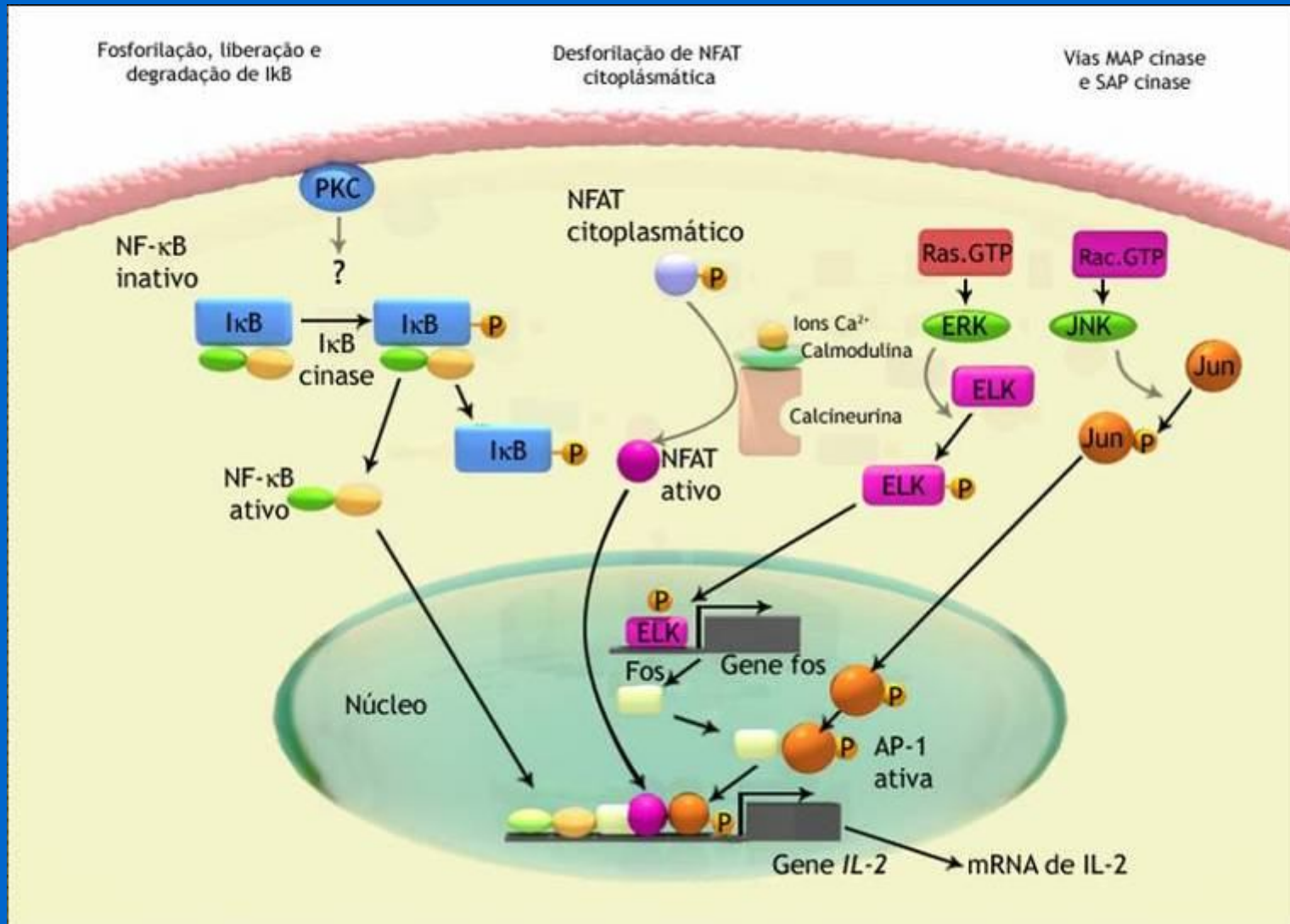


Sinapse imunológica.

Quando a célula T reconhece o antígeno apresentado pela APC, os receptores das células T e seus ligantes são redistribuídos na superfície de contato entre as células, formando a sinapse imunológica. (A) Receptores das células T e seus ligantes nas APCs. (B) Redistribuição desses receptores e seus ligantes após o reconhecimento do antígeno. (C) Formação da sinapse imunológica, que divide-se em cSMAC (grupo central de ativação supramolecular) e pSMAC (grupo periférico de ativação supramolecular).

Regulam a produção de citocinas.

Ativação dos fatores de transcrição nas células T



Eventos da sinalização intra-celular para ativação dos fatores de transcrição nas células T. A estimulação das células T por antígenos desencadeia várias vias de sinalização, que finalizam no núcleo, onde os fatores de transcrição estimulam a expressão de genes responsáveis pelas respostas das células T ativadas, como a interleucina 2.

Trattamento

**Micofenolato mofetil
20mg/kg/dia - 2x/dia**

Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil: comparison with conventional treatment for refractory disease. Czaja et al J Clin Gastroenterol. 2005 Oct;39(9):819-25

Use of mycophenolate in the treatment of autoimmune hepatitis. Oo YH Liver Int. 2005 Aug;25(4):687-91

Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy. Devlin et al Can J Gastroenterol. 2004 May;18(5):321-6

**Se não houver melhora das enzimas hepáticas
e a GGT permanecer acima de 10-15 vezes o
valor normal,
ou se aumentar.**



**Indicar colangiografia
endoscópica
Avaliar: CEP associada.**

Colangite esclerosante auto-imune

**Estudo que avaliou colangiograma em pacientes com HAI:
50% alterações em vias biliares.**

**25% destes pacientes não apresentavam alterações
histológicas de envolvimento biliar.**

Auto-ac observados: ANA e SMA.

DII: 45%.

Susceptibilidade maior: HLA DRB1*1301

**Crianças: 50% associacao com colangite esclerosante
(FELDSTEIN et al., 2003; WILSCHANSKI et al., 1995; GREGORIO et al., 2001).**

Colangite esclerosante auto-immune

Ursacol: 20 a 30 mg/kg/dia

HAI *de novo*

HAI após transplante hepático em crianças transplantadas por outras causas.

**Tratamento: convencional e redução da dose do tacrolimus.
Não responde ao tratamento de rejeição.**

Importante: evita a perda do enxerto.

Doenças hepática auto-ímmunes em pediatria

Doenças hepáticas inflamatórias

Etiologia: desconhecida

Bioquímico

Sorológico

Histológico

↑ enzimas hepáticas
↑ IgG

Auto-anticorpos
não órgão-específicos

Infiltrado inflamatório
Linfócitos T
Hepatite de interface

Hepatite auto-ímmune