



HEPATITE AUTOIMUNE – A AUTODESTRUÇÃO DOS HEPATÓCITOS

DEISI TIEFENSSE; NICOLE SEBBEN SESSI

RESUMO

Doença inflamatória crônica do fígado, rara, progressiva que transcorre de assintomática à fatal; a Hepatite autoimune (HAI), mesmo após seis décadas, continua sendo um desafio para a saúde pública. O diagnóstico é complexo pois não existe sinais no exame físico, exames laboratoriais ou de imagens que sejam patognomônicos para a confirmação. É necessário compilar um conjunto de achados e simultaneamente excluir os principais diagnósticos diferenciais como Colangite Biliar Primária e Hepatite viral, para que o paciente receba o correto tratamento. É mais prevalente em mulheres e possui característica bimodal, com picos na infância/adolescência e por volta dos 40 anos. O quadro clínico pode incluir icterícia, ascite, eritema palmar e aranhas vasculares. Pode estar associada a condições debilitantes como anorexia, fadiga e dores articulares. A patogênese da HAI, assim como na grande maioria das doenças autoimunes, ainda não é completamente definida. A união de gatilhos ambientais como infecções, drogas ou toxinas com a predisposição genética é a teoria que mais explica o desenvolvimento do HAI, marcada pela ativação do sistema imune contra às células hepáticas. O objetivo desse estudo é apresentar um caso clínico estabelecendo uma relação entre a prática e a teoria, além de fazer uma revisão da literatura atual, utilizando como fonte principal a base de dados UpToDate. Para tal, o estudo discorre sobre aspectos gerais e clínicos da doença, epidemiologia, diagnóstico e tratamento. Com isso, fica evidenciado que a literatura foi utilizada em sua totalidade para fechar o diagnóstico e tratar a paciente do caso clínico além de ressaltar a importância de conhecer o manejo dessa patologia para induzir a remissão o mais breve possível e aumentar assim a sobrevida dos pacientes.

Palavras-chave: Autoanticorpos; doença hepática crônica; sistema imunológico.

1 INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune é uma doença inflamatória do fígado de curso crônico e etiologia ainda não completamente conhecida. Pode iniciar como hepatite aguda, evoluir para doença hepática crônica e cirrose, podendo ser necessário transplante de fígado em alguns casos (Heneghan, 2023). Foi descrita pela primeira vez a mais de seis décadas por Waldenström como um processo inflamatório hepatocelular autoperpetuado, geralmente a doença se apresenta com a presença de autoanticorpos circulantes em alta concentração e globulina sérica. Atualmente é dividida em:

- Hepatite autoimune tipo 1 ou clássica - caracterizada por anticorpos circulantes Antinucleares (ANA), Antimuscúlo-liso (ASMA) e anticorpo AntiActinicos - IgG F actina (AAA). Vários outros autoanticorpos também ocorrem nesse distúrbio, incluindo anticorpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares atípicos (pANCA atípico), anticorpos para o receptor de asialoglicoproteína específico do fígado, anti SLA/LP (antígenos hepáticos solúveis/antígenos fígado-pâncreas) e DNA fita dupla
- Hepatite autoimune tipo 2 - caracterizada presença de anticorpos contra microssomas hepáticos/renais (ALKM-1) e/ou contra um antígeno do citosol hepático (ALC-1) e, raramente, contra ALKM-3 (Farias, 2023)

É uma doença bimodal que apresenta dois picos de incidência: um na infância e

adolescência e outro por volta da quarta década de vida. Existe relatos em todas as etnias, com predominância no sexo feminino, com proporção de 4:1 para a HAI Tipo 1, tendo um aumento de 10:1 quando se trata da HAI tipo 2. Em estudos na Europa a incidência - frequência com que novos casos de uma doença ocorrem em uma dada população em um determinado período de tempo - é de 0,9 a 2 por 100.000 habitantes por ano. A prevalência - proporção de indivíduos que possuem uma doença em um dado momento - é de 11 a 25 por 100.000 habitantes (Heneghan, 2023). A teoria mais aceita para a patogênese da doença são gatilhos ambientais com a presença de algum desencadeador externo como: infecções, drogas ou toxinas em indivíduos geneticamente predispostos (susceptibilidade genética). Para os fatores genético destacam-se as alterações e presenças dos anticorpos citados anteriormente e relacionados com a HAI tipo 1 ou tipo 2. Destaca-se para os fatores ambientais virais: Hepatite Viral, Varicela Zoster, Citomegalovírus, Epstein-Barr, Sarampo e Herpes; essas proteínas virais assemelha-se às do hospedeiro levando a reatividade imunológica cruzada e causando a mimica molecular. Em relação aos medicamentos destacam-se o uso de Metildopa, Diclofenaco, Minociclina, Estatinas, Oxifenesatina e Nitrofurantoina como causadores de injúria renal e que podem causar Hepatite Autoimune (Marinho *at al*, 2016).

Os aspectos gerais da doença são muito variáveis, sem padrão característico, podendo apresentar-se assintomático e o paciente descobrir fazendo exames de rotina, assim como no outro extremo, podem apresentar quadros debilitantes com anorexia, fadiga, perda ponderal, dor abdominal, náuseas, icterícia, dores articulares, prurido, colúria/acolia. O quadro pode ser agudo/insidioso ou por descompensação de hepatopatia crônica e alguns distúrbios extra-hepáticos podem estar associados, entre eles estão: tireoidite autoimune, artrite reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, colite ulcerativa, doença celíaca e lúpus eritematoso sistêmico. Achados do exame físico incluem icterícia, aranhas vasculares, eritema palmar, esplenomegalia, ascite, edema periférico e encefalopatia (Ministério da Saúde, 2018).



Figura A

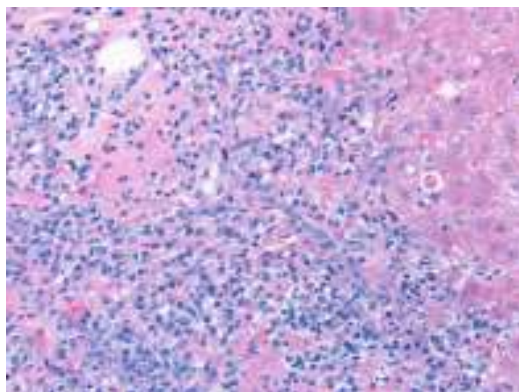


Figura B

O diagnóstico é baseado em uma combinação de achados clínicos, bioquímicos, imunológicos e histológicos. No mínimo um nível elevado de aminotransferase sérica, ALT pelo menos duas vezes o limite superior da faixa de referência, seguido por no mínimo um teste laboratorial positivo: aumento dos níveis totais de IgG ou gamaglobulina e/ou marcadores sorológicos (anticorpos ANA, ASMA em um título de pelo menos 1:40, anticorpos antimicrosomal-1 do fígado/rim anti-LKM-1. É também imprescindível fazer o diagnóstico de exclusão de doenças que têm uma apresentação semelhante, particularmente hepatite viral, lesão hepática induzida por medicamentos e doença hepática alcoólica. A biópsia hepática e estudo histológico são necessários para a confirmação do diagnóstico, infiltrado predominantemente linfoplasmocitário e hepatite de interface são típicos, porém nenhum achado histológico é específico para HAI (Ferguson, 2014).

A biópsia hepática em um paciente com hepatite autoimune mostra um trato portal com infiltração proeminente de células plasmáticas, juntamente com hepatite de interface

(Fiel, 2024). – Figura C.



O tratamento inicial para hepatite autoimune geralmente inclui um glicocorticoide, com ou sem azatioprina ou 6-mercaptopurina. Doses iniciais: Glicocorticoides (prednisona): 40-60mg 1x/dia (1º a 2º semana) → Reduzir gradativamente 5-10mg a cada 1-2 semanas até atingir 20mg/dia. Azatioprina + Glicocorticóides: 50mg/dia associada a 30mg/dia de prednisona → Reduzir gradativamente a prednisona 5-10mg por semana até atingir 10mg/dia. O efeito adverso mais significativo é a supressão da medula óssea. O tratamento não tem duração pré- determinada, havendo reduções de dose ou interrupção de acordo com a resposta do paciente.

O objetivo deste estudo é relatar o caso clínico de uma paciente do interior do Rio Grande do Sul, relacionando o caso apresentado com uma revisão da literatura atual.

2 RELATO DE CASO

C.V., 54 anos, mulher, branca, agricultora, natural de Campestre da Serra - RS, testemunha de Jeová desde 1995. Compareceu à consulta acompanhada de seu marido N. V.. Paciente, familiares e grupo religioso cientes da possibilidade de necessitar de transfusão sanguínea.

A história patológica pregressa apresenta: Hepatite Autoimune (2022), Cirrose Hepática (CHILD A), Ex-Tabagista (Baixa carga tabágica, entre 4 e 5 anos/maço). Paciente faz acompanhamento na Santa Casa - MELD 16 pontos (mortalidade de até 27% nos próximos 90 dias) e nega tabagismo, alcoolismo e alergias medicamentosas.

Medicamentos em uso contínuo: •Lactose 667mg 15ml de 12h/12h •Pantoprazol 40mg 1cp. pela manhã •Propranolol 10mg 1cp. pela manhã •Norfloxacino 400mg 1 cp. pela manhã •Ácido Ursodesoxicólico 1cp. de 12h/12h. •Espironolactona 25mg 1x ao dia.

•Azatioprina 100mg 2x ao dia.

Paciente retorna para consulta de acompanhamento com alguns exames, relata melhora substancial dos sintomas após realização com assiduidade da terapia farmacológica prescrita. Sem queixas além de eventuais estufamentos/saciedade precoce a depender dos alimentos ingeridos/momento da refeição e estado emocional.

Ao exame físico apresenta bom estado geral, consciente e orientada, acianótica, anictérica e afebril. AC: RR, T2, BNF, não ausculto sopros. AP: MVUD, SRA. Abdômen: Superfície tensa, indolor a palpação e ruídos hidroaéreos +. Extremidades bem perfundidas e aquecidas. Sem edema de MMII's. FC:64 bpm PA: 100/70mmHg e IMC: 29.09 (Sobrepeso).

Exames laboratoriais realizados em 11/06/2024: Plaquetas 85mil/mm³ | Sódio 132mEq/L | Potássio 4,6mEq/L | Alfafetoproteína 2,6ng/mL | TP 15,9s | RNI 1,37 | controle 12,2s | Glicose 63mg/dL | Ureia 31mg/dL | Creatinina 0,9mg/dL | TGO 37u/L | TGP 19u/L Bilirrubina Total 1,14mg/dL | Direta 0,43 mg/dL | Indireta 0,71mg/dL | Fosfatase Alcalina

97u/L | Albumina 3,2g/dL | Hemograma: Eritrócitos 3,62 milhões/mm³ | Hemoglobina 12,4g/dL | Hematócrito 36,5% | Leucócitos: 2.800.

Exame anatomopatológico realizado em 04/12/2023: Biópsia de fígado – Hepatite aguda | Número de espaços porta: 13 | Hepatite com atividade necroinflamatória predominantemente portal com neutrófilos eosinófilos | Proliferação ductular | Pigmentos e depósito de ferro: colestase intra-hepatocitária com siderose grau 2/4 em hepatócitos.

A paciente recebeu avaliação clinicamente estável e o plano terapêutico foi manter as respectivas medicações e doses.

3 DISCUSSÃO

No Brasil, a HAI acomete cerca de 10 a 17 casos (CONITEC, 2022). O fato de se tratar de uma doença rara e progressiva, muitas vezes é diagnosticada tardiamente levando o paciente a condições clínicas irreversíveis. Além disso, as diversas formas de expressão e ao mesmo tempo nenhuma característica patognomônica da HAI torna o diagnóstico complexo. O escore para diagnóstico foi revisado e simplificado, em 2008, pelo Internacional Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG), mesmo grupo que o desenvolveu. Este formato 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%) (Farias, 2019).

FIGURA D

Tabela 3. Critérios simplificados para o diagnóstico de HAI, 2008.

Variável	Resultado	Pontuação
ANA ou SMA	≥ 1/40	1
ANA ou SMA LKM SLA	≥ 1/80	2
	≥ 1/40	
	Positivo	
IgG	> limite superior da normalidade	1
	> 1,1x limite superior da normalidade	2
Histologia hepática*	Compatível com HAI [#]	1
	Típica de HAI [§]	2
Hepatite viral	Ausente	2
Interpretação – Diagnóstico provável = 6 / Diagnóstico definitivo ≥ 7		

* Condição necessária – evidência de hepatite.

[#] Achados histológicos de hepatite crônica com infiltrado linfocitário sem todos os achados considerados típicos.

[§] Achados histológicos simultâneos de hepatite de interface, infiltrado portal linfocitário/linfoplasmocitário com extensão para o lóbulo, emperipolesse e rosetas.

No caso clínico apresentado a paciente alcançou um total de 07 pontos, pois não apresentou Hepatite Viral (2), a histologia hepática resultou compatível e típica com HAI (2 +1), o anticorpo ANA positivou ≥1/80 (2), além dos resultados alterados das transaminases. Esse conjunto de alterações laboratoriais e histológico, somando com achados do exame de imagem fecharam o diagnóstico definitivo para HAI.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que a Hepatite autoimune é uma doença com causa ainda não completamente definidas que pode levar o paciente a necessidade de transplante de fígado e até óbito. Normalmente diagnosticada em fases avançadas devido aos sinais inespecíficos e a capacidade do fígado de se regenerar. Embora não haja cura, os tratamentos com imunossupressores têm se mostrado eficientes no manejo da doença, promovendo o controle da inflamação hepática e diminuindo a intensidade dos sintomas. A mortalidade chega a 40% nos primeiros seis meses nos portadores de doença grave que não receberam terapia imunossupressora. Portanto, o estudo mostrou que na prática clínica toda a literatura médica se faz necessária para que os pacientes recebam o correto manejo e tratamento.

REFERÊNCIAS

CONITEC. Hepatite autoimune. 2022. In <https://www.gov.br/conitec/>

FARIAS, A. Q.; GONÇALVES, L.L. Definição e aspectos clínicos: hepatite autoimune. 2019 In: https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC_HEPATO_33_FINAL.pdf

FIGURA D. FARIAS, A. Q.; GONÇALVES, L.L. Definição e aspectos clínicos: hepatite autoimune. 2019 In: https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC_HEPATO_33_FINAL.pdf

FERGUSON, L. A. Autoimmune Hepatitis: A noninfectious killer. In: Journal of the American Association of Nurse Practitioners. v.26, p.13-18, 2014

FIGURA C – FIEL, M. I. In UpToDate, 2023 <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-autoimmune-hepatitis?search=hepatite%20autoimune%20adulto&source>

HENEGHAN, M.A. Visão Geral da Hepatite Autoimune, 2023. In: UpToDate

MARINHO, J.; AVERBACH, M.; DEGUTI, M.; RODRIGUEZ, T. In Tratado de Gastroenterologia Clínica: Da Graduação à Pós-Graduação. 2ª edição. São Paulo: Atheneu, 2016.

MINISTERIO DA SAÚDE – Hepatite Autoimune, 2018. In https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/PCDT_Resumido_Hepatite_Autoimune_final.pdf

FIGURA A e B. In MINISTERIO DA SAÚDE – Hepatite Autoimune, 2018. In https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/PCDT_Resumido_Hepatite_Autoimune_final.pdf