

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Hepatite Autoimune e os desafios na sua gestão

António Maria Gonçalves Almeida Lima

M

2021



Hepatite Autoimune e os desafios na sua gestão

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Autor:

António Maria Gonçalves Almeida Lima

antonio.mgalima@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientadora:

Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto

Doutorada em Ciências Médicas

Professora Catedrática convidada do Instituto de ciências Biomédicas
Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente Graduada Sénior do Hospital de Santo António – Centro
Hospitalar Universitário do Porto

Coorientador:

Tiago André Pereira Guedes

Mestre em Medicina

Médico do Serviço de Gastreenterologia do Hospital de Santo António –
Centro Hospitalar Universitário do Porto

junho 2021

Hepatite Autoimune e os desafios na sua gestão

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Autor:

António Maria Gonçalves Almeida Lima

Orientadora:

Stefania Pereira

Coorientador:

Tiago André Pereira Quech

junho 2021

Agradecimentos

À Professora Doutora Isabel Pedroto,

Por toda a motivação, disponibilidade, apoio, orientação, excelência e conhecimento ao longo da realização desta dissertação.

Ao Doutor Tiago Guedes,

Por toda a ajuda, rigor e incentivo no decorrer deste ano.

Resumo

Introdução: A Hepatite Autoimune foi descrita pela primeira vez em 1951 como uma hepatite crónica de mulheres jovens com hipergamaglobulinemia na ausência de cirrose, que respondia bem à corticoterapia.¹ Em 1956, foi descoberta a associação com os anticorpos antinucleares e criado o termo “hepatite lupóide”.² Entre 1960 e 1980, vários estudos prospetivos foram publicados demonstrando os benefícios dos corticosteroides isoladamente ou em combinação com a azatioprina em casos graves de HAI. A HAI tornou-se a primeira doença hepática em que a terapêutica médica melhorou a sobrevida. No entanto, são muitos os desafios enfrentados na prática clínica tais como, a apresentação heterogénea da doença, o seu curso e resposta ao tratamento, bem como a tolerabilidade e segurança do mesmo.

A HAI é considerada uma doença hepatocelular rara, de carácter crónico e inflamatório, que pode afetar indivíduos de qualquer idade, género e raça. É caracterizada por reações autoimunes mediadas pelas células T, cuja etiologia dos estímulos que provocam estas reações é ainda desconhecida. A heterogeneidade no modo de apresentação, o curso desta patologia e a sua cronicidade, justificam vigilância clínica e tratamento atempado, permanente e adequado, com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de formas avançadas de doença hepática, minimizar as manifestações clínicas e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

O diagnóstico de hepatite autoimune é baseado na história clínica, estudos analíticos, na histologia hepática, e na exclusão de outras causas de hepatite bem como na resposta à terapêutica imunossupressora. Contudo, este pode tornar-se difícil, dado não existir um único marcador diagnóstico específico. Os achados mais comuns consistem em elevação dos níveis de imunoglobulina G, presença de auto-anticorpos circulantes e elevação das aminotransferases juntamente com a presença de hepatite de interface na histologia hepática. A presença concomitante de outras etiologias de doença hepática podem complicar o diagnóstico e o tratamento desta entidade clínica.

Através dos autoanticorpos podemos diferenciar dois tipos de HAI – tipo 1 e tipo 2. Os anticorpos característicos do tipo 1 são os ANA, os ASMA e os anti SLA/LP. No que concerne ao tipo 2 os anticorpos que a caracterizam são : anti-LKM1 e anti-LC1.

Em relação ao tratamento, a HAI responde favoravelmente à terapêutica imunossupressora a qual deve ser iniciada o mais precocemente possível. Esta baseia-se sobretudo na prednisolona e na azatioprina, que pouco evoluíram nos últimos anos. Assim, torna-se premente o desenvolvimento de novos fármacos imunossupressores/moduladores mais específicos.

Ainda que, atualmente, seja possível realizar uma gestão clínica adequada da doença, persistem consideráveis desafios principalmente na área do diagnóstico e do tratamento.

Palavras-chave: Hepatite Autoimune; Autoanticorpos; Azatioprina; Corticoides; Tratamentos alternativos.

Objetivos: A dissertação tem como propósito uma revisão da literatura ilustrada por dois casos clínicos representativos da diversidade da HAI. A informação é selecionada visando a sistematização do conhecimento existente até ao momento. Um especial destaque é dado ao diagnóstico e tratamento desta patologia, pretendendo-se estabelecer direções futuras.

Metodologia: A metodologia deste trabalho foi estabelecida através da seleção e análise ponderada de artigos de investigação e revisão bibliográfica. Foram pesquisados artigos científicos através da plataforma PubMed® com o termo Mesh “autoimmune hepatitis” publicados em inglês nos últimos cinco anos, a partir do momento de elaboração desta tese - 2020. Para a organização das referências bibliográficas foi utilizado o programa Zotero®. A descrição de ambos os casos clínicos foi consentida pelos próprios e realizada através dos registos clínicos que constam nos processos clínicos eletrónicos dos doentes, presentes no sistema informático SClínico®. Apenas foram utilizados os registos e os meios complementares de diagnóstico relacionados com o diagnóstico Hepatite Autoimune.

Abstract

Introduction: Autoimmune hepatitis was first described in 1951 as a chronic hepatitis of young women with hypergammaglobulinemia in the absence of cirrhosis, which responded well to corticotherapy.¹ In 1956, the association with antinuclear antibodies was discovered and the term "lupoid hepatitis" was created.² Between 1960 and 1980, several prospective studies were published demonstrating the benefits of corticosteroids independently or with azathioprine in severe cases of AIH. AIH became the first liver disease in which medical therapy improved survival. However, many challenges are faced in clinical practice, such as the heterogeneous presentation of the disease, its course, and its response to the treatment, as well as its tolerability and safety.

AIH is considered a rare, chronic, inflammatory hepatocellular disease that can affect individuals of any age, gender, and race. It is characterized by T-cell-mediated autoimmune reactions whose stimuli etiology that trigger these reactions is still unknown. The heterogeneity in the mode of presentation, the course of this pathology and its chronicity, justify clinical surveillance and timely, permanent, and appropriate treatment, with the aim of preventing the development of advanced forms of liver disease, minimizing clinical manifestations, and improving patients' quality of life.

The diagnosis of autoimmune hepatitis is based on clinical history, analytical studies, liver histology, on the exclusion of other causes of hepatitis as well as on the response to immunosuppressive therapy. However, this can become difficult since there is no single specific diagnostic marker. The most common findings consist of elevated immunoglobulin G levels, the presence of circulating autoantibodies, and elevated aminotransferases along with the presence of interface hepatitis on liver histology. The concomitant presence of other etiologies of liver disease can compromise both the diagnosis and the treatment of this clinical entity.

Through autoantibodies we can distinguish two types of AIH - type 1 and type 2. The characteristic type 1 antibodies are ANA, ASMA and anti SLA/LP. The antibodies that characterize type 2 are anti-LKM1 and anti-LC1.

Regarding treatment, AIH responds positively to immunosuppressive therapy which should be started as early as possible. This is based mainly on prednisolone and azathioprine, that little have evolved in recent years. Thus, the development of new more specific immunosuppressive/modulating medicines is becoming urgent.

Although the adequate clinical management of the disease is currently possible, considerable challenges remain, especially in the area of diagnosis and treatment.

Keywords: Autoimmune Hepatitis; Autoantibodies; Azathioprine; Corticoids; Alternative treatments.

Objectives: The dissertation aims at a literature review illustrated by two clinical cases representative of the diversity of AIH. The information is selected in order to systematize the existing knowledge to date. Special emphasis is given to the diagnosis and treatment of this pathology, intending to establish future directions.

Methodology: The methodology of this work was defined through the selection and thoughtful analysis of research articles and literature reviews. Scientific articles were searched through the PubMed® platform with the Mesh term "autoimmune hepatitis" published in English in the last five years, as of the time of writing this thesis - 2020. The Zotero® program was used to organize the bibliographical references. The description of both clinical cases was consented by the patients and was done through the clinical records in the patients' electronic clinical files in the SClínico® computer system. Only records and complementary diagnostic tests related to the diagnosis of autoimmune hepatitis were used.

Lista de Abreviaturas

6-MMP - 6-metilmercaptapurina
6-MP - 6-mercaptopurina
6-TG - 6-tioguanina
ALT - Alanina Aminotransferase
AMA - Anticorpo Antimitocondrial
ANA - Anticorpo Antinucleares
Anti - ASGPR - Anticorpos contra o receptor de asialoglicoproteína
Anti - LC1 - Anticorpo Anti-citosol Hepático Tipo 1
Anti - LKM1 - Anticorpo Anti-microsossomais do fígado e rim tipo 1
Anti SLA/LP - Anticorpo Anti-antigénio Hepático Solúvel e Anti-antigénio do Fígado e Pâncreas
ASMA - Anticorpo Anti-músculo Liso
AST - Aspartato Aminotransferase
CBP - Colangite Biliar Primária
CDR - Critérios Diagnóstico Revisitos
CDS - Critérios Diagnóstico Simplificados
CEP - Colangite Esclerosante Primária
CMH - Complexo Major de Histocompatibilidade
CMV - Citomegalovírus
EBV - Epstein-Barr Vírus
EBV-EBNA - Antigénio nuclear do Epstein-Barr Vírus
EBV-VCA - Antigénio capsular do Epstein-Barr Vírus
ELISA - Ensaio de imunoabsorção enzimático
GGT - Gama Glutamil Transferase
HAI - Hepatite Autoimune
HLA - Antigénio Humano Leucocitário
IAH - Índice de Atividade Histológica
IFD - Imunofluorescência Direta
IgA - Imunoglobulina A
IgG - Imunoglobulina G
IgM - Imunoglobulina M
MFM - Micofenolato de Mofetil
pANCA - Anticorpos anti citoplasma de neutrófilos
PCR - Proteína C reativa
TPMT - Tiopurina Metiltransferase

Índice

DESCRIÇÃO DO CASO 1	1
DESCRIÇÃO DO CASO 2	2
EPIDEMIOLOGIA	4
PATOGÊNESE	5
CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO	6
APRESENTAÇÃO CLÍNICA	6
EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO	8
PARÂMETROS ANALÍTICOS – BIOQUÍMICA HEPÁTICA	8
PARÂMETROS ANALÍTICOS – IMUNOGLOBULINAS E AUTOANTICORPOS	8
TIPOS DE HEPATITE AUTOIMUNE	9
HISTOLOGIA	10
TRATAMENTO	11
A QUEM DEVE SER INSTITUÍDO TRATAMENTO	11
OBJETIVOS DO TRATAMENTO	12
DURAÇÃO DO TRATAMENTO E EXACERBAÇÕES DA HAI	13
INDUÇÃO DA REMISSÃO	13
MANUTENÇÃO DA REMISSÃO	14
SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO	15
FOLLOW-UP	19
DISCUSSÃO	19
TABELAS	22
FIGURAS	25
BIBLIOGRAFIA	28

Lista de Tabelas

Tabela I – Critérios Diagnóstico Revisitos	22
Tabela II – Critérios Diagnóstico Simplificados	23
Tabela III – Caracterização dos casos clínicos	24

Lista de Figuras

Figura 1– Histologia hepática do Caso Clínico 1	25
Figura 2 - Imagem endoscópica de variz gástrica tipo IGV-1	26
Figura 3 - Imagem endoscópica de cordão pós laqueação de variz esofágica	27

Descrição do caso 1

Doente do sexo feminino com 55 anos, caucasiana, natural e residente no Porto, com antecedentes clínicos de hipertensão arterial controlada. Medicada com amilorida e hidroclorotiazida. Sem antecedentes pessoais e familiares de relevo. Em 2007 a doente apresentava-se com astenia que durava há várias semanas e uma alteração analítica das transaminases hepáticas, tendo sido encaminhada para a consulta de Hepatologia.

Nos resultados dos exames complementares de diagnóstico, pedidos na consulta de Hepatologia, realça-se o padrão de citólise hepática – AST de 189 U/L (6xNormal) e ALT de 293 U/L (9xNormal). Não apresentava outras alterações, nomeadamente alteração dos valores de plaquetas, INR, bilirrubina, fosfatase alcalina e cinética do ferro. Em relação ao estudo imunológico, destacava-se a hipergamaglobulinemia (2140 mg/dL) e a positividade dos ANA de 1/320 título e ASMA de 1/40 título. Os marcadores víricos eram negativos. Os achados morfológicos ecográficos eram compatíveis com doença hepática crónica. Neste contexto clínico foi realizada uma biopsia hepática (figura 1), a qual mostrou infiltrado plasmolinfocitário (figura 1B), zonas de hepatite de interface (figura 1C) e rosetas hepatocelulares (figura 1D).

Face aos achados analíticos, imagiológicos e histológicos, e utilizando os critérios simplificados de diagnóstico de HAI, cuja pontuação era de 8, foi proposto o diagnóstico definitivo de hepatite autoimune tipo 1 num estadio de cirrose. O tratamento foi iniciado a 14-12-2007, num esquema conjunto de prednisolona 30mg/dia e azatioprina 50mg/dia. A 19-06-2008, apresentava redução da AST e ALT para valores de 69 U/L (2xNormal) e 104 U/L (3xNormal), respetivamente. Nessa data, decidiu-se começar o desmame do corticoide, mantendo a azatioprina 50 mg/dia como terapêutica de manutenção. A 02-08-2011 apresentava uma redução significativa de AST e ALT, 67 U/L (2xNormal) e 56 U/L (1,75xNormal), respetivamente, e associadamente apresentava plaquetopenia e leucopenia significativas. Consequentemente, decidiu-se suspender a terapêutica com azatioprina. Até à presente data a doente apresenta-se com valores de AST e ALT inferiores a duas vezes o limite superior do normal e assintomática. Considerando o estadio cirrótico complicado por hipertensão portal (variz gástrica isolada tipo IGV-1 – figura 2), numa doente com 68 anos e com AST e ALT inferiores a duas vezes o limite superior do normal, optou-se por não se instituir qualquer tratamento. A doente mantém vigilância clínica, analítica, ecográfica e endoscópica.

Descrição do caso 2

Doente do sexo masculino com 24 anos, caucasiano, natural da Venezuela e residente na Guarda. Sem antecedentes pessoais e familiares de relevo. Recorreu ao SU da guarda em Maio de 2015 com quadro de dor abdominal constante no hipogastro e hipocôndrio direito, desde o dia anterior. Associadamente, no dia em que recorre ao SU, desenvolve cefaleias e febre (Temperatura axilar de 40°C). Refere que, nos dias anteriores, reparou numa discreta reação cutânea maculopapular nos antebraços e costas que associou a picadas de insetos. Ao exame físico no SU objetiva-se febre (Temperatura auricular 39°C) e dor e defesa à palpação do hipocôndrio direito.

Realizaram-se exames laboratoriais, que apresentavam padrão de citólise hepática – AST 170 U/L (4,5xNormal) e ALT 167U/L (4xNormal), hiperbilirrubinémia total de 2,7 mg/dl e bilirrubina direta 0,9 mg/dl, GGT 167 U/L (4xNormal), PCR 2,88mg/dl, leucopenia ($3,62 \times 10^3/\mu\text{L}$) com linfopenia ($0,75 \times 10^3/\mu\text{L}$) e plaquetopenia ($38 \times 10^3/\text{L}$). Mediante estes resultados foram pedidos marcadores víricos e uma ecografia hepática. Os marcadores víricos revelaram os seguintes resultados: EBV-EBNA IgG + ; EBV-VCA IgG+; EBV-VCA IgM duvidoso e as restantes serologias para CMV, Hepatite A, Hepatite B, Hepatite C e VIH eram negativas. Optou-se por internar o doente, dado o quadro inaugural da doença hepática crónica aliado à infeção provável pelo vírus EBV.

O relatório da ecografia hepática referia o seguinte: fígado de estrutura parenquimatosa heterogénea, granular, de forma difusa; repermeabilização da veia paraumbilical; veia porta com calibre aumentado (16mm) e sem trombose; ectasia do confluyente espleno-portal (20mm) e da veia esplénica (14mm) esplenomegalia (20cm); sem ascite. Perante estes achados analíticos e ecográficos foram requisitadas as serologias dos anticorpos, que após análise por imunofluorescência direta apresentaram os seguintes resultados: ANA – 1/1280 título (padrão mosqueado com grânulos finos e mitoses positivas); ANCA 1/160 título (padrão periférico e citoplasmático); ASMA 1/40 título; anticorpo anti-LKM1 negativo; anticorpo anti-cromatina/nucleossomas >1/60 título; foram ainda requisitados os níveis das imunoglobulinas G, M e A e os valores de IgG eram de 2680mg/dL, sem outras alterações significativas.

O doente teve alta hospitalar orientado para a consulta, sem qualquer medicação. Duas semanas após a alta mantinha padrão de citólise hepática, trombocitopenia e leucopenia, pelo que foi sugerido iniciar tratamento com prednisolona 20 mg/dia. O doente foi encaminhado para a consulta de Hepatologia no hospital de Santo António dos Capuchos em Lisboa.

Já neste hospital e considerando os resultados dos diferentes exames complementares de diagnósticos pedidos até à data, foi, posteriormente, solicitada uma biopsia hepática, dado o quadro ter sido considerado muito sugestivo de HAI. A biopsia foi realizada em julho de 2015, com o doente sob prednisolona 20mg/dia, e foi demonstrativa de “fragmento de parênquima hepático

com fibrose portal e septação fibrosa do parênquima por feixes conjuntivos espessos que contornam nódulos do parênquima. Nos espaços porta e nos septos conjuntivos observa-se infiltrado inflamatório de predomínio de mononucleares, com participação de alguns plasmócitos. Observam-se zonas de hepatite de interface. Esteatose mista ligeira. Sem outras alterações a relatar.” O doente repetiu as análises em julho de 2015, nas quais o padrão de citólise hepática se mantinha. Adicionalmente foi realizado um fibroscan no qual se verificou: Elasticidade 23,6kpa; IQR=4,5.

Face aos achados analíticos, imagiológicos e histológicos, e utilizando os critérios simplificados de diagnóstico de HAI, cuja pontuação foi igual a 7, é proposto o diagnóstico definitivo de hepatite autoimune tipo 1, num estadio de cirrose. Procedeu-se ainda à alteração da terapêutica para 30mg/dia de prednisolona e acrescentou-se azatioprina na dose de 75mg/dia.

Em agosto de 2015, foi realizada uma endoscopia digestiva alta que revelava gastropatia hipertensiva leve e varizes esofágicas quiescentes. Em novembro de 2015, o doente apresentava normalização das transaminases, tendo-se decidido fazer o desmame do corticoide até 10mg/dia e manter a dose de azatioprina a partir de dezembro. Perante as melhorias analíticas (AST e ALT no limite superior do normal), em fevereiro de 2016 o esquema terapêutico passou a ser de azatioprina 75 mg/dia alternado com 50 mg/dia e de prednisolona 10mg/dia alternada com 5mg/dia. No entanto, em maio de 2016 o doente apresentou um recrudescimento analítico, tendo os níveis de transaminases aumentado para AST 9,5x o limite superior do normal e ALT 3x o limite superior do normal (AST – 355U/L e ALT – 115 U/L). Consequentemente, a azatioprina foi ajustada para 75mg/dia e a prednisolona para 20mg/dia. Um mês depois a AST normalizou e a ALT era 0,5xN. Nos dois anos subsequentes, o doente emigrou para França, deixando de ter seguimento e não cumpriu a terapêutica instituída.

Quando voltou à consulta em setembro de 2018 apresentava valores de AST e ALT de 204 U/L e 212 U/L (cerca de 6xNormal), respetivamente. Nesta altura o doente estava a residir no Porto, pelo que lhe foi proposto que fosse seguido no Hospital de Santo António. O doente aceitou, adotando o plano terapêutico de azatioprina 50 mg/dia com 20 mg/dia de prednisolona.

Na primeira consulta no Hospital de Santo António, em novembro de 2018, os valores de ALT já se encontravam dentro dos valores de referência, embora os de AST continuassem ligeiramente aumentados (52U/L – 1,4xN). O corticoide foi reduzido para 10mg/dia. Em dezembro de 2018, perante a normalização das transaminases procedeu-se ao desmame dos corticoides, mantendo-se a dose de 50 mg/dia de azatioprina. O doente cumpriu o esquema terapêutico mantendo os níveis de transaminases estáveis até dezembro de 2019, data em que devido às contingências impostas pela COVID-19 as consultas passaram a ser por chamada telefónica, mas sem sucesso, uma vez que nunca se conseguiu comunicar com o próprio. No entanto, continuou a

realizar as análises clínicas, que demonstram uma elevação inferior a 0,5xN das transaminases, o rastreio ecográfico e endoscópico. Na endoscopia de fevereiro de 2021 apresentava varizes esofágicas pequenas, com manchas vermelhas, aspiráveis, pelo que realizou laqueação elástica profilática primária (figura 3).

Epidemiologia

A Hepatite autoimune é uma doença rara a nível mundial, que pode surgir em qualquer idade, etnia e sexo. A prevalência, incidência e o curso da doença variam consideravelmente, consoante o sexo, a área geográfica, a etnia e a raça. A prevalência da HAI tem vindo a aumentar nos últimos anos, em ambos os sexos.³ Realça-se uma demarcada predileção pelo sexo feminino em relação ao masculino, sendo o rácio estimado de cerca de 4:1 e 10:1 na HAI tipo 1 e tipo 2, respetivamente.^{4,5} A HAI tipo 2 diferencia-se do tipo 1, dado o seu pico de incidência ser observado nas pessoas jovens e ter uma maior incidência na Europa em relação aos Estados Unidos.⁵

De acordo com a Organização Mundial de Saúde a incidência e prevalência desta patologia estimam-se, respetivamente, em cerca de 2 casos em cada 100 000 indivíduos e cerca de 15 casos em cada 100 000 indivíduos.⁶ Um estudo dinamarquês relatou que os familiares em primeiro grau de pacientes diagnosticados com HAI têm um risco aumentado para a vir a desenvolver. No entanto, o risco absoluto de a desenvolver é muito reduzido.⁷

A apresentação inicial da HAI pode ocorrer em qualquer idade, contudo parece existir uma distribuição bimodal de idades - um primeiro pico entre os 10 e 30 anos, que é o mais frequente, e um segundo pico entre os 40 e 50 anos.^{5,8} Tal como é demonstrado no caso clínico 2, em que o doente à data do diagnóstico se apresenta com 24 anos. O caso clínico 1 contrasta com o pico de incidência, dado a doente à data do diagnóstico já não se encontrar em nenhuma das faixas etárias mais frequentes.

A apresentação clínica e o prognóstico da HAI variam de acordo com a região geográfica, etnia e raça, mesmo dentro do mesmo país. Todavia, é ainda desconhecido de que modo os fatores genéticos e ambientais, as diferenças socioeconómicas e o acesso a cuidados de saúde contribuem para estas diferenças.^{3,5}

Na Europa, os doentes de raça ou etnia Africana, Asiática ou do Médio Oriente apresentam a HAI numa idade mais jovem, caracterizada por uma maior frequência de características colestáticas nos exames bioquímicos e histológicos, com uma menor taxa de resposta aos imunossuppressores comparativamente aos Caucasianos. Para além disto, os pacientes afro-americanos apresentam-se mais frequentemente com cirrose, tendo uma maior frequência de insucesso terapêutico e maior mortalidade em comparação com os pacientes Caucasianos. Nos doentes de origem hispânica, a

HAI é caracterizada por ter um pior prognóstico, dado que existe uma maior prevalência de cirrose e alterações colestáticas aquando do diagnóstico. Tal como no caso 2, um jovem venezuelano, cujo quadro inicial era uma hepatite citocolestática com uma provável infeção por EBV, ao diagnóstico o doente apresentava-se num estadio de cirrose. Os doentes de origem asiática ou não caucasiana não europeia têm, normalmente, uma evolução clínica desfavorável.^{3,5} A HAI está associada a um maior risco de desenvolver doenças malignas extra-hepáticas, em comparação com a população sem esta patologia.⁹ A mortalidade da HAI é máxima no primeiro ano de diagnóstico e pode ser 6 vezes superior à mortalidade da população em geral.⁴

Patogénese

A Hepatite autoimune consiste numa doença inflamatória crónica, de etiologia autoimune, causada por uma resposta a um desencadeante ambiental em indivíduos geneticamente predispostos. Apesar de muito pouco esclarecidos, alguns dos contributos genéticos associados à fisiopatologia da HAI têm envolvido genes de alguns dos principais intervenientes da resposta imunológica, como os dos antígenos do complexo de histocompatibilidade e do recetor de células T.¹⁰

A predisposição para desenvolver hepatite autoimune está ligada ao complexo major de histocompatibilidade classe 2, mais especificamente ao locus do HLA-DR, localizado no braço curto do cromossoma 6. Dada a região do HLA ser muito polimórfica, contém diversos genes relacionados com o sistema imune adaptativo. Na Europa e na América do Norte, os alelos que conferem suscetibilidade à HAI tipo 1 são o HLA DRB1*0301 e DRB1*0401, que codificam os antígenos HLA DR3 e HLA DR4, respetivamente. Já a suscetibilidade da HAI tipo 2 deve-se ao HLA DR7 (DRB1*0701) e DR3 (DRB1*0301). Os pacientes positivos para o DRB1*0701 apresentam normalmente uma forma mais agressiva da doença com um pior prognóstico. Diversos genes não incluídos no CMH têm sido associados à suscetibilidade para desenvolver HAI.¹¹ Estes genes envolvem sobretudo o CTLA-4, o fator de necrose tumoral alfa, um promotor do gene FAS, entre outros.¹¹

Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da HAI incluem predisposição genética de autoimunidade devido aos alelos HLA, reações imunes contra antígenos das células hepáticas, possivelmente despoletadas por um mecanismo de mimetismo molecular e alteração da regulação imune.¹¹ A visualização de hepatite de interface na histologia hepática com infiltrado de linfócitos, macrófagos e plasmócitos, foi a primeira evidência a sugerir um ataque celular autoimune como a génese desta condição. A resposta imunológica observada a nível hepático representa um cenário complexo, envolvendo quer o sistema imune quer o sistema adaptativo.¹²

Critérios de diagnóstico

A Hepatite Autoimune é caracterizada por um espectro heterogêneo de manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas. O seu diagnóstico, como referido, não é um processo linear e simples devido à inexistência de um marcador patognomónico da doença. Dessa forma o diagnóstico de HAI é muitas vezes iniciado por um elevado índice de suspeição perante uma apresentação fenotípica característica e aplicação de sistemas de pontuação com vários critérios, incluindo aspetos clínicos, laboratoriais, histológicos e de resposta à terapêutica instituída.

Os critérios de diagnóstico para a HAI e o sistema de pontuação em que estes são utilizados foram criados em 1993 e revistos (CDR), posteriormente, em 1999.^{13,14} (Tabela I) Em 2008 foi proposto um modelo simplificado (CDS), de fácil utilização clínica (Tabela II).¹⁵ Ambos os sistemas CDR e CDS incluem achados histológicos atribuindo pontuação extra para os altos níveis de autoanticorpos. Os critérios de diagnóstico revistos tem uma sensibilidade entre 97-100%, enquanto que o modelo simplificado tem uma sensibilidade de cerca de 90%. Relativamente à especificidade destes dois modelos, o primeiro tem uma especificidade de cerca de 93% e o segundo cerca de 95%.^{4,16}

Assim, os critérios de diagnóstico, principalmente os simplificados, uma vez que são os mais utilizados na prática clínica, devem ser utilizados como um apoio adicional ao parecer clínico e à suspeição diagnóstica, para guiar o diagnóstico.

Apresentação Clínica

A apresentação clínica é extremamente variável, podendo apresentar-se acidentalmente como alterações na bioquímica hepática com elevação das transaminases num doente assintomático, bem como através de hepatite aguda ou falência hepática aguda.^{3,4,14,17,18} Deste modo, a Hepatite Autoimune deve ser considerada como diagnóstico diferencial em todos os pacientes que se apresentem com doença hepática aguda ou crónica, incluindo a falência hepática aguda, hepatite aguda, hepatite crónica ou cirrose, independentemente da presença ou ausência de sintomas.⁵ Cerca de 70-80% dos adultos costumam ter um curso indolente e crónico, apresentando-se sob a forma de hepatite aguda aproximadamente em 25% dos casos.^{5,17,19} A apresentação aguda da HAI é mais comum nas crianças, ao passo que o desenvolvimento insidioso desta patologia com subsequente evidência de agudização de HAI é mais comum nos adultos e idosos.⁴ Contudo, a apresentação aguda da HAI pode levar a um dilema diagnóstico, dado que se podem equacionar duas hipóteses distintas da manifestação da doença: a exacerbação aguda da HAI crónica, cujo diagnóstico estaria incorreto ou ainda não tinha sido realizado; ou é uma

verdadeira HAI aguda sem ainda ter desenvolvido alterações histológicas.^{3,17} Perante um doente com uma elevação aguda das transaminases deve-se considerar todo o espectro de doenças hepáticas.¹⁶

Cerca de 33% dos adultos e 50% das crianças no momento do diagnóstico já desenvolveram doença hepática avançada com presença de cirrose, que se associa a pior prognóstico e a uma sobrevida global mais baixa, independentemente da presença ou ausência de sintomas.³ Esta percentagem considerável de cirrose aquando do diagnóstico de HAI pode dever-se:(1) ao curso insidioso da HAI assintomática; (2) ao estabelecimento errado de diagnósticos diferenciais com atraso na instituição de terapêutica; (3) à inexistência de objetivação clínica ou analítica da doença, dado o curso flutuante com períodos em que as aminotransferases normalizam espontaneamente.^{3,5} Na grande maioria dos casos sintomáticos, os sintomas são inespecíficos como astenia, artralgia, prurido, desconforto abdominal ou dor no hipocôndrio direito. A presença de circulação colateral, ascite, eritema palmar e icterícia pressupõem a existência de doença hepática avançada.^{3,14,19} Nos casos clínicos acima referidos, ambos apresentavam um estadió cirrótico aquando do diagnóstico. Contudo, as apresentações da doença foram distintas. O primeiro caso manifesta-se através de astenia e o segundo, hepatite aguda citocolestática.

Aproximadamente 40% dos pacientes com HAI têm história familiar de patologias autoimunes, nomeadamente tiroidite, doença inflamatória intestinal, diabetes mellitus e vitíligo.^{18,19} Deste modo, deve ser sempre questionada a presença de patologias autoimunes em membros da família.

Quando consideramos a HAI como hipótese de diagnóstico mais provável, devemos excluir outros presumíveis diagnósticos diferenciais. Posto isto, é crucial excluir o défice de alfa1-antitripsina, a esteatose hepática não alcoólica, as hepatites víricas, nomeadamente as que são causadas pelos vírus da hepatite A, B, C, D e E, respetivamente. A doença de Wilson, tal como a lesão hepática induzida por fármacos, é uma patologia que pode mimetizar bioquímica, serológica e histologicamente a HAI, pelo que a diferenciação entre estas entidades pode ser um desafio.^{3,20} Contudo, a presença de características histológicas de doença crónica ou cirrose, bem como as exacerbações da doença após a suspensão de fármacos, são características que favorecem o diagnóstico de HAI.²¹ Deve ainda ser investigada a hipótese de colangite biliar primária e de colangite esclerosante primária, uma vez que estas podem coexistir com a HAI, designando-se como o síndrome de sobreposição ou de variação de HAI e CBP e síndrome de sobreposição ou de variação HAI e CEP, respetivamente.^{3,5,18,19,22}

Exames complementares de diagnóstico

Parâmetros analíticos – Bioquímica Hepática

O perfil bioquímico mais comumente observado é o de um padrão de citólise hepática, com elevações variáveis até cinquenta vezes maiores em relação aos valores de referência das aminotransferases – ALT e AST. Geralmente, quanto mais elevado o valor de AST e ALT, mais severo é o curso da doença e pior será o prognóstico.¹⁷ Os valores de fosfatase alcalina e de bilirrubina podem estar aumentados, no entanto não têm um incremento tão elevado quanto o das aminotransferases. Quando estas se encontram elevadas o diagnóstico concomitante de CBP deve ser colocado.²⁴ Estudos recentes têm indicado que o valor de GGT pode ser um marcador útil na HAI, utilizado como preditor independente do *outcome* do tratamento.³

Em suma, os níveis de transaminases podem ser utilizados como marcadores de seguimento bioquímicos da remissão ou exacerbação da HAI.²⁵ Todavia, apesar da remissão bioquímica o processo inflamatório local pode continuar de forma insidiosa evoluindo para fibrose, podendo progredir para cirrose.²⁶

Parâmetros analíticos – Imunoglobulinas e Autoanticorpos

A hipergamaglobulinemia, nomeadamente a elevação seletiva de IgG, é uma característica distintiva e uma das alterações mais específicas desta patologia, presente em até 90% dos casos de HAI, sendo os níveis de IgA e IgM geralmente normais.^{23,24,27} Perante uma apresentação aguda, a percentagem de casos que manifestam hipergamaglobulinemia tende a ser menor, apresentando níveis normais de IgG.²⁸ A IgG não só é útil no diagnóstico, como é um marcador vantajoso para avaliar a atividade histológica, monitorizar a atividade da doença e resposta ao tratamento, o risco de recorrência e a progressão da HAI.³ Deste modo, os níveis de IgG podem ser marcadores de seguimento bioquímico da HAI.²⁵

A presença de autoanticorpos é crucial para o diagnóstico e para a classificação de Hepatite Autoimune, estando incluída em todos os critérios diagnósticos. Através dos autoanticorpos presentes pode-se distinguir dois tipos de HAI – Hepatite Autoimune tipo 1 e Hepatite Autoimune tipo 2. Alguns autores defendem que os doentes que apresentem anticorpos anti-SLA/LP devem ser classificados num terceiro tipo de HAI, contudo é controversa a classificação da HAI neste novo tipo.^{19,27} Sempre que há suspeita de HAI deve ser realizada a determinação dos autoanticorpos, para se aferir a possibilidade deste diagnóstico.⁴ Os que revelam maior importância e que ajudam a definir os dois tipos de HAI são: anticorpos antinucleares, anticorpos anti-músculo liso, anticorpos anti-microssomais do fígado e rim tipo 1, anticorpos anti-citosol hepático tipo 1 e

anticorpos anti-antígeno hepático solúvel e anti-antígeno do fígado e pâncreas.²⁹ A técnica de eleição para a análise dos autoanticorpos é a imunofluorescência direta, exceto para o anticorpo anti-SLA/LP em que se recomenda a utilização de ELISA.³ Todavia, a imunofluorescência direta é uma técnica dependente do operador, que requer tempo e experiência. Deste modo, certos países, nomeadamente os Estados Unidos da América, optam pelo método ELISA como a única técnica para a determinação dos autoanticorpos, sendo a utilização exclusiva de ELISA inadequada para o diagnóstico de HAI.^{19,30} A IFD, através da utilização de tecido de roedores e células Hep2 do fígado, garante algumas vantagens, como a possibilidade de análise simultânea dos anticorpos característicos de HAI (ANA, ASMA, anti-LKM1 e anti-LC1) e do anticorpo AMA, este último específico da CBP.^{23,27}

Os títulos de autoanticorpos são flutuantes durante o curso da doença e títulos negativos não excluem o diagnóstico, dado que podem aumentar novamente posteriormente. Assim, nos doentes em que há uma alta suspeita clínica de HAI e em que os autoanticorpos são negativos, não se deve excluir a hipótese de HAI e posteriormente voltar a realizar a titulação destes.³ Esta situação é mais frequente nas apresentações agudas de HAI.^{14,27}

Os anticorpos anti-SLA/LP são os únicos anticorpos específicos da doença, presentes em cerca de 20-30% dos casos. Na generalidade, a sua presença traduz uma doença com um curso mais agressivo e com um pior prognóstico, não sendo, contudo, aceite esta caracterização num novo tipo de HAI.³

Não está preconizada a monitorização inflamatória e terapêutica através de autoanticorpos nos adultos, dado que estes não são marcadores totalmente fiáveis destes parâmetros.^{4,22} Porém, nas crianças, os títulos de autoanticorpos podem ser biomarcadores úteis da atividade da HAI para monitorizar a resposta terapêutica, nomeadamente os anticorpos anti-LC1.³

Podem ser encontrados outros anticorpos na HAI em pequenas quantidades, não assumindo, ainda assim, relevância clínica.¹⁴

Tipos de Hepatite Autoimune

O tipo mais frequente de HAI é o tipo 1, responsável por cerca de 90% dos casos.³¹ Este é definido pela presença dos anticorpos ANA e/ou ASMA e/ou anti-SLA/LP.^{19,23,27} Apesar dos anticorpos ANA e ASMA estarem presentes em cerca de 75% dos doentes, não são específicos da doença. O anticorpo ANA encontra-se presente em 43% dos doentes com HAI tipo 1.³ A presença concomitante de ANA e ASMA tem uma sensibilidade de 43% e uma especificidade de 99%.⁴

O tipo 2 de HAI é responsável por cerca de 10% dos casos e é mais frequente em crianças, representado pela presença de anticorpos anti-LKM1 e/ou anti-LC1.⁶ Os anticorpos anti-LKM1 são

muito pouco sensíveis para a HAI (1%), porém são muito específicos (99%).⁴ Estes mesmos anticorpos podem estar presentes numa pequena percentagem de doentes com hepatite C crónica, pelo que se torna relevante a exclusão desta possível causa.¹⁸

Os tipos de HAI foram associados a manifestações em diferentes grupos etários e relacionados com diferentes HLA e anticorpos. Contudo, não apresentaram grandes diferenças em relação ao resultado do tratamento.³²

Histologia

A histologia hepática tem um papel preponderante no diagnóstico da Hepatite Autoimune. Todas as recomendações internacionais aconselham a realização de biopsia hepática durante a investigação diagnóstica, exceto nos casos em que há contra indicações absolutas para a realização da mesma.^{16,27} Para além de suportar o diagnóstico, a biopsia tem um papel decisivo na gestão da terapêutica através da quantificação da inflamação e do dano hepático e ainda na exclusão de outros diagnósticos alternativos ou concomitantes.³³

A identificação de um padrão de lesão hepática é considerada um pré-requisito para a aplicação dos CDS, levando a hepatite de interface observável no exame histopatológico, a ser a característica fundamental da HAI.^{5,33} Segundo os critérios simplificados, os achados da biopsia podem ser considerados como típicos, compatíveis ou atípicos. Perante estes achados é somada a pontuação de dois, um e zero pontos, respetivamente.

São considerados achados típicos a presença concomitante de três características histológicas, nomeadamente a visualização de hepatite de interface com infiltrado linfoplasmocítico, de rosetas hepatocelulares e de emperipolese.^{16,19,33} Perante a visualização de hepatite crónica com um infiltrado linfocítico na ausência de pelo menos uma das características supracitadas, considera-se que estamos na presença de um achado compatível com HAI. Um achado atípico é caracterizado pela observação de alterações histológicas distintivas de outra patologia que não a HAI, como patologias com acometimento das vias biliares ou presença de esteatose hepática.³³

A progressão da fibrose depende da atividade inflamatória remanescente. A persistência de hepatite de interface durante o tratamento é indicativa de evolução da fibrose e requer um tratamento imunossupressor mais agressivo.

A remissão da HAI é definida como a normalização das transaminases e dos níveis de IgG, bem como uma remissão histológica completa ou uma atividade inflamatória mínima, definida como um IAH-score menor ou igual a 3. É ainda controversa a realização de biopsia hepática durante o tratamento, mas dado que a maioria dos adultos revela uma diminuição da atividade

inflamatória concomitante com a queda dos níveis de transaminases e IgG, a biopsia hepática não parece ser necessária durante o follow-up na maioria dos doentes.^{19,25}

Os exames auxiliares de diagnóstico não invasivos utilizados para avaliar a inflamação hepática e a fibrose, tais como a ecografia e a elastografia hepática transitória, não são substitutos da biopsia, dado que não permitem identificar os achados histopatológicos típicos da HAI.^{5,34}

Tratamento

A quem deve ser instituído tratamento

A HAI apresenta um mau prognóstico caso se opte por não realizar tratamento da doença ativa, ocorrendo progressão da fibrose e, invariavelmente, um estadio de cirrose.³⁵ A taxa de sobrevivência aos 6 meses, caso a HAI não seja tratada, é de cerca de 60%, ao invés da HAI tratada aos 5 anos, cuja taxa de sobrevivência é de 90%.^{36,37} Assim, uma vez feito o diagnóstico, recomenda-se que o tratamento seja prontamente iniciado.³⁷ Tal como foi observado nos dois casos descritos, particularmente o primeiro, com uma evolução indolente, sem tratamento, apresentou uma evolução cirrótica.

Deste modo, o tratamento é justificadamente aplicado em doentes com evidência de doença ativa, na presença de sintomas, atividade bioquímica, atividade histológica e, em especial, nos que se apresentam com doença hepática crónica avançada.³⁸ Contudo, a maioria dos estudos apenas incluiu tratamento em doentes com doença moderada a severa (presença de necrose confluyente na biopsia hepática, níveis de transaminases superiores a cinco vezes o limite superior do normal e IgG superior a duas vezes o limite superior do normal).³ Deste modo, não se sabe com exatidão até que ponto os doentes com doença ligeira (ALT menor que 3 vezes o limite superior do normal, um IAH menor ou igual a 3 e com fibrose numa fase precoce) beneficiam de tratamento.^{3,39} Assim, no caso de doença ligeira, a decisão entre tratamento e vigilância deve ser prudentemente ponderada, de acordo com a idade e comorbilidades do doente aliado à experiência do clínico.

Caso se opte por não realizar tratamento deve ser realizado um controlo apertado dos níveis de transaminases e de IgG de 3 em 3 meses, com o objetivo de detetar uma possível exacerbação.³ Para além disso, exames de imagem não invasivos, como a elastografia hepática transitória devem ser efetuados periodicamente para avaliar a progressão de fibrose.³⁹ Caso surjam sintomas, alterações bioquímicas ou histológicas, deve ser sempre reconsiderado o tratamento.³⁷

Objetivos do tratamento

O principal propósito do tratamento é a indução e a manutenção da remissão do processo inflamatório. Sendo a HAI uma doença crónica, pretende-se evitar a progressão da fibrose e, conseqüentemente, o desenvolvimento de cirrose. Diferentes estudos demonstraram que a imunossupressão em doentes com HAI, não só melhoraram os parâmetros bioquímicos, bem como melhoraram os sintomas e prolongaram a sobrevida destes doentes.³⁴ Outros estudos mais recentes revelaram ainda que o tratamento leva a uma regressão da fibrose hepática, mesmo em estadios avançados como a cirrose.³⁵

A remissão consiste na ausência de sintomas, normalização das transaminases e dos valores de IgG e histologia hepática normal ou hepatite mínima (IAH-score <4 ou equivalente).^{3,36,37} Entre 39% e 65% dos doentes têm uma normalização da ALT em 6 meses, aumentando essa percentagem para cerca de 93% ao fim de um ano de tratamento.⁴⁰ Após 2 anos de tratamento, a remissão bioquímica (normalização das transaminases e IgG) é obtida em cerca de 80-90% dos pacientes, sendo a remissão histológica conseguida em cerca de 55-70% dos doentes com HAI.⁴¹ Os doentes que não conseguem atingir a remissão bioquímica entre os 6 e 12 meses têm um pior prognóstico.⁴¹ Por outro lado, a remissão bioquímica completa está associada a uma redução da atividade histológica da doença, redução da rigidez do fígado avaliada através de elastografia hepática transitória e pode prever uma regressão da fibrose hepática após uma média de 5,5 anos.³⁵ Porém, a melhoria histológica tem um atraso em relação à normalização dos valores analíticos de cerca de 6 a 12 meses.^{26,42}

Após a remissão da HAI, a dose mínima dos fármacos utilizados deve ser administrada para a manutenção da remissão a longo prazo, de forma a obter o mínimo de efeitos laterais possíveis.⁴⁰ A manutenção da remissão da doença sem ser necessário tratamento, constitui o objetivo máximo. Contudo, poucos são os casos de sucesso.

Os doentes que apenas apresentam uma melhoria mínima ou nenhuma melhoria clínica, nos parâmetros analíticos e nos parâmetros histológicos após 2-3 anos da instituição da terapêutica, na qual haja adesão e cumprimento, são classificados como tendo uma resposta incompleta. A resposta incompleta é distinta de falha do tratamento, sendo esta última definida como um agravamento dos parâmetros supracitados, podendo incluir ainda o desenvolvimento de descompensação hepática.³⁶ É de extrema importância identificar precocemente estes doentes, uma vez que irá ser necessário recorrer a outras opções terapêuticas que não a habitual primeira linha. O atraso na identificação destes doentes, poderá levar à progressão da doença.

Nos casos refratários a todas as tentativas de terapia ou que se apresentem com hepatite fulminante refratária ao tratamento com corticoides a hipótese de transplante hepático deve ser equacionada.³⁸

Duração do tratamento e exacerbações da HAI

Recomenda-se que o tratamento deva ser mantido durante, três anos no mínimo e, pelo menos, dois anos após a remissão bioquímica completa. No entanto, não existem diretrizes claras em relação à duração adequada do tratamento, dada a falta de evidência sobre esta temática.³ As exacerbações da doença são definidas como o aumento acima do valor superior normal das transaminases. As principais causas de exacerbação são a redução da dose dos fármacos ou a não adesão à terapêutica, principalmente devido aos seus efeitos laterais.³⁷ Cerca de 50% dos pacientes tem uma exacerbação até seis meses após a suspensão do tratamento, sendo que a percentagem de exacerbações atinge 80% dos pacientes ao fim de três anos da interrupção do mesmo.⁴³ A maioria das exacerbações da doença ocorrem cerca de 6 a 12 meses após a suspensão da terapêutica.⁴⁴ Em diversos estudos foi reportado que um período de tempo mais longo para atingir a remissão bioquímica está relacionado com uma maior probabilidade de exacerbações futuras.⁴⁵ A ocorrência de múltiplas exacerbações da HAI está associada a progressão da fibrose e a um pior prognóstico.⁴¹ No caso do doente de origem hispânica está bem explanada como a redução da dose e a não adesão à terapêutica podem ser fatores causadores de exacerbação da HAI.

Assim, deve ser planeada imunossupressão *ad eternum* em baixas doses para doentes que apresentem uma exacerbação após uma remissão sustentada.³⁷

Indução da remissão

Os corticoides, com especial destaque para a prednisolona, são o pilar farmacológico na indução da remissão da HAI e precisam de ser administrados o mais precocemente possível. Estes são eficazes em 80% dos indivíduos, incluindo subgrupos vulneráveis como os cirróticos e os idosos.³⁸ O tratamento inicial pode ser feito em monoterapia ou em terapia dupla. É proposto iniciar o tratamento com a administração de corticoides e, cerca de duas semanas após o início da terapêutica, combinar com a azatioprina. Deste modo, através deste desfasamento entre a administração dos dois fármacos, evitamos o problema de distinção entre hepatotoxicidade induzida pela azatioprina e a ausência de resposta ao tratamento. Esta distinção é de extrema importância na prática clínica.^{3,46} Diversos estudos demonstraram que a utilização isolada de azatioprina como terapêutica de indução, apresentava baixas taxas de remissão e elevada mortalidade.^{37,39}

A dose inicial recomendada de corticoides é de 0,5-1,0 mg/kg/dia. Contudo, um estudo retrospectivo recente demonstrou que pacientes nos quais a dose de corticoides administrada foi menor que 0,5 mg/kg/dia, tiveram uma taxa de remissão semelhante aos quais foi administrada uma dose superior ou igual a 0,5mg/kg/dia de corticoides.⁴⁷ Através desta dose, é possível atingir uma rápida resposta, o que beneficia o paciente e ajuda a confirmar o diagnóstico, dado que a HAI, quase invariavelmente, responde aos corticoides num prazo de duas a três semanas. Caso esta resposta não seja obtida deve ser questionado o diagnóstico de HAI.⁴⁸ Nos doentes com apresentação aguda grave da HAI, o tratamento inicial deve ser prednisolona numa dose de, pelo menos, 1 mg/kg *PO* ou endovenosa, tendo na maioria dos casos uma resposta favorável, no entanto nalguns casos o transplante hepático é a única opção terapêutica.^{3,39}

Manutenção da remissão

A azatioprina é o fármaco de primeira linha para a manutenção da remissão da HAI. De modo a minimizar os efeitos laterais, deve-se começar por administrar uma dose de 50 mg/dia, que pode ser aumentada até aos 1-2 mg/kg/dia, dependendo da resposta individual.

Quer a combinação de corticoides com azatioprina, quer a administração única de azatioprina, revelam eficácia na manutenção da remissão, apesar do desmame dos corticoides dever ser realizado o mais precocemente possível, em virtude dos seus vastos efeitos laterais. Posto isto, a terapêutica única com azatioprina é a mais utilizada. Através deste regime, a normalização das transaminases ocorrem em cerca de 75-80% dos casos, o que comprova uma resposta positiva ao tratamento.⁴⁹ A terapêutica combinada permite a administração de doses menores de ambos os fármacos, devendo assim ser considerada desde o início em casos em que os efeitos laterais sejam exuberantes.³⁷

É ainda recomendada a medição da atividade da tiopurina metiltransferase, uma vez que nos indivíduos homozigóticos pode prever-se uma falência do tratamento com azatioprina, aumentando os metabolitos 6-MMP em detrimento dos metabolitos 6-TG. Assim, se o nível de 6-MMP se encontrar elevado, despoleta toxicidade, e ao invés, os níveis elevados de 6-TG, tornam-se benéficos na remissão da HAI.^{50,51}

A terapêutica sem corticoides deve ser uma prioridade no tratamento do doente com HAI, de forma a prevenir as complicações relacionadas com a toma crónica destes fármacos devendo ser alcançada no primeiro ano após o início do tratamento. O controlo da doença pode ser conseguido com doses muito baixas de corticoides. Esta abordagem deve ser atentamente acautelada e deve reservar-se apenas para casos intolerantes ou refratários aos imunomoduladores.⁴⁰

Durante o acompanhamento do doente deve ser sempre dada especial atenção à ocorrência de possíveis efeitos laterais da terapêutica com corticoides e azatioprina, salvaguardando sempre a adoção de medidas profiláticas, por forma a evitar esses efeitos.

Segunda linha de tratamento

Cerca de 10-20% dos pacientes não responde adequadamente à terapia convencional ou manifesta intolerância.⁵² Caso a resposta à terapia seja incompleta ou haja uma falha no tratamento, a primeira medida a ser instituída é uma otimização da imunossupressão, devendo-se ainda verificar se existe adesão à terapêutica.⁵³ Se o aumento da dose terapêutica se revelar insuficiente para melhorar a resposta ao tratamento, será necessário realizar uma modificação nos fármacos, sendo premente partir para uma desconhecida segunda linha do tratamento da HAI. Por vezes, desenvolvem-se efeitos laterais não toleráveis, tornando-se também necessário, nestes casos, proceder a uma alteração dos fármacos. Há uma maior probabilidade de manter a resposta ao tratamento, após a mudança para o micofenolato de mofetil ou tacrolimus, neste tipo de pacientes com efeitos laterais intoleráveis.⁵⁴

As terapias de segunda linha são baseadas em dados empíricos e consensos, carecendo de informação científica robusta.⁴⁸

Alternativas à prednisolona

A budesonida é uma alternativa eficaz à prednisolona no tratamento da indução da remissão da HAI. Contudo, a experiência ainda é escassa.⁴⁸

Classificada como um potente corticoide, extensamente metabolizado no fígado (mais de 90%) na primeira passagem após ingestão oral, é uma alternativa viável ao uso de prednisolona. No entanto, dada a sua extensa metabolização hepática, a sua utilização nos doentes cirróticos deve ser muito bem ponderada. No que concerne aos doentes não cirróticos, a budesonida apresenta um perfil seguro com menos efeitos laterais, podendo ser administrada em doses de 3mg duas ou três vezes por dia.³⁸ Todavia, a budesonida apresenta algumas desvantagens em relação à prednisolona, a saber: a resposta ao tratamento com budesonida é mais demorada, e conseqüentemente, o desmame é realizado num período mais tardio. Alguns dos sintomas sistémicos da HAI, tal como as artralguas e a diminuição dos níveis de IgG, respondem melhor ao tratamento com prednisolona.⁴⁸ A budesonida tem um custo superior. Para além disso, apenas aparenta ser eficaz nos doentes com efeitos laterais dos esteroides, não sendo uma solução nos

doentes com resposta incompleta ou sem resposta, uma vez que os seus recetores são os mesmo que os da prednisolona.³⁶

Apesar de ainda não ser recomendada como terapia de primeira linha para o tratamento de indução de remissão da HAI, é uma alternativa válida, particularmente para os pacientes com efeitos laterais do tratamento com corticoides. São necessários mais estudos consistentes relativamente à ação da budesonida como terapêutica de eleição nos doentes com HAI.

Alternativas à azatioprina

Micofenolato de Mofetil

Em caso de falha no tratamento com azatioprina ou intolerância, o micofenolato de mofetil é o fármaco mais estudado como segunda linha. Ao invés da azatioprina, o seu mecanismo de ação não depende da TPMT.⁵⁵ O tratamento com MFM é bem tolerado e apresenta uma taxa razoável de remissão, cerca de 60-80%.^{48,56} No entanto, parece ser mais eficaz em doentes intolerantes ao tratamento com azatioprina do que em doentes refratários.⁵⁷ Nos doentes cirróticos o tratamento com MFM foi associado a uma maior taxa de infeções e a uma menor taxa de remissão.⁵⁶ A dose recomendada deste fármaco é de 1000-2000mg/dia.³⁶ Os efeitos laterais ocorrem em cerca de 10-37% dos doentes, sendo eles maioritariamente do foro gastrointestinal. Outros efeitos laterais menos comuns, mas mais graves incluem citopenias, pancreatite e reações dermatológicas. Para além disso, o MFM tem potencial teratogénico, pelo que deve ser evitado em mulheres em idade fértil, sendo esta particularidade relevante dada a preponderância da HAI em doentes do sexo feminino jovens.^{36,37,40}

Inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina utilizados como tratamento de segunda linha na HAI são a ciclosporina e o tacrolimus, tendo uma taxa de resposta de cerca de 50%.⁵⁸ Apesar do conhecimento através da sua administração nos doentes transplantados, não existe grande evidência científica destes no tratamento da HAI.³⁶ Dados os seus severos efeitos adversos e a necessidade de monitorização frequente são menos vezes empregues que o MFM. Contudo, na eventualidade de haver falência ou intolerância tratamento com MFM, os inibidores da calcineurina, serão o passo seguinte recomendado na escala terapêutica.

Em relação à ciclosporina, esta apresenta a grande desvantagem da rápida ocorrência de exacerbações quando a dose é diminuída ou após a suspensão do tratamento.³⁸ Para além disso, não obstante a ser eficaz num número considerável de casos, a sua administração deve ser

cautelosa, face ao potencial tóxico que apresenta, nomeadamente a nefrotoxicidade, neurotoxicidade, a hiperlipidemia, hipertensão, a pancreatite e ainda risco acrescido de doenças malignas.³⁶

O tacrolimus é um inibidor da calcineurina mais potente do que a ciclosporina com efeitos adversos semelhantes.³⁷ No entanto, foi relatado numa série de estudos, que os efeitos laterais do tacrolimus, numa dose baixa, no tratamento da HAI, são quase mínimos.⁵⁹ A literatura existente sugere que o tacrolimus tem um perfil seguro e pode ser uma alternativa para os doentes que não respondem à terapia convencional.⁵⁹ Um estudo realizado com os diferentes fármacos de segunda linha, demonstrou que a associação tacrolimus/prednisolona foi a mais eficaz na diminuição das transaminases (94,3% dos casos), comparativamente com a associação de ciclosporina/prednisolona (91,3%), budesonida/MFM (85,5%) e apenas prednisolona (78,7%).⁶⁰

A avaliação da eficácia e da segurança destes dois fármacos no tratamento da HAI, carece de mais estudos. Todavia, com base na atual literatura e experiência científica, a ciclosporina e o tacrolimus permanecem fármacos viáveis como opção para o tratamento de doentes refratários ou intolerantes à primeira linha e ao MFM.³⁶ Não obstante, será preferível a utilização de tacrolimus por se revelar mais eficaz e apresentar um perfil mais seguro do que a ciclosporina.⁶¹ Sempre que esta classe é empregue deve-se ter especial atenção na monitorização dos efeitos adversos, com especial destaque para a função renal.^{38,62}

Nas doentes grávidas ou que tencionam engravidar e nas quais o controlo com corticoides e azatioprina não seja eficaz, devem-se utilizar os inibidores da calcineurina.⁶³

Análogos das Purinas

Os análogos das purinas 6-mercaptopurina e 6-tioguanina podem ser opções terapêuticas nos casos intolerantes à terapia convencional (corticoides e azatioprina). Tal como a azatioprina, o seu metabolito 6-MP apresenta atividade imunossupressora na síntese de DNA e RNA, através da inibição da biossíntese dos nucleótidos de purinas. Em relação à 6-TG, similarmente à 6-MP, apresenta-se como uma opção terapêutica e dado que está envolvida em etapas mais avançadas do metabolismo da azatioprina do que o 6-MP, teoricamente providencia menos possibilidades de haver metabolitos menos desejados, parcialmente responsáveis pelos efeitos adversos da terapia com purinas.⁶⁴

O uso de 6-MP deve ser considerado em doentes com intolerância à azatioprina, aparentando evidenciar um perfil eficaz e bem tolerado com menos efeitos laterais. Contudo, apenas parece ser eficiente em doentes intolerantes ao invés dos doentes com ineficácia no tratamento com azatioprina.^{65,66}

Um estudo recente revelou que o tratamento com 6-TG numa dose de 20mg/dia é bem tolerado e leva à remissão bioquímica completa, em pacientes com uma resposta prévia insuficiente à azatioprina e ao 6-MP.⁶⁷

Em suma, quer o 6-MP quer o 6-TG parecem ser eficazes no tratamento em doentes com intolerância à terapêutica convencional. Adicionalmente, é relevante a eficácia do 6-TG em doentes que através da azatioprina e do 6-MP, não conseguem obter e manter remissão. Mais estudos serão necessários, sobre estes dois agentes. Nenhum destes fármacos é considerado como primeira linha de tratamento em doentes que não respondem ao tratamento com azatioprina.⁶⁴

Em alguns pequenos estudos realizados, foi demonstrada uma associação benéfica entre alopurinol e azatioprina. Assim, ao associar estes agentes não será preciso uma mudança de terapêutica para uma segunda linha. Esta associação, mostrou-se benéfica em indivíduos com elevados níveis de 6-MMP, nos quais o alopurinol diminuiu os níveis deste metabolito e aumentou os níveis de 6-TG, melhorando o efeito imunossupressor da azatioprina e induzindo a remissão e manutenção da HAI.^{68,69}

Metotrexato

Estudos recentes relatam o uso de metotrexato como opção terapêutica de segunda linha nos doentes com HAI. Nestes estudos observou-se que 5 em 11 doentes (46%) obtiveram remissão ou então mantiveram a remissão com metotrexato e uma dose mais baixa de corticoide. Contudo, em 46% foi descontinuado o tratamento devido aos efeitos laterais, maioritariamente hepáticos.^{36,70}

Perante estes resultados, o metotrexato não é recomendado como terapia para doentes com HAI.

Fármacos Biológicos

Os dois fármacos biológicos testados na HAI são o infliximab e o rituximab, anti TNF alfa e anti-CD-20, respetivamente.⁴⁸ Apesar do infliximab ter sido associado ao desenvolvimento de hepatitotoxicidade que se assemelha a hepatite autoimune, pode ser utilizado como um terapêutica de resgate em doentes refratários a outras terapêuticas, sendo reservado para um grupo de doentes muito específico.^{51,71} Em relação ao rituximab, mostrou eficácia numa pequena série de casos com HAI difícil de tratar, no entanto o seu uso para a HAI não está aprovado, necessitando de mais evidência científica. Para além disso, existe a preocupação de que possa haver a reativação de infeções latentes, como a hepatite B.^{36,72} A evidência científica em relação a estes fármacos é muito escassa e requer mais investigação.

Inibidores mTor

A evidência científica sobre a utilização de sirolimus no tratamento da HAI é muito limitada, reduzindo-se a pequenas séries de casos clínicos.³⁶ Nos diferentes estudos realizados, os resultados da eficácia do sirolimus foram muito limitados, pelo que a sua utilização em casos de HAI deve ser muito bem ponderada.⁷³ Outro inibidor da mTor que já foi utilizado e relatado para o tratamento da HAI é o everolimus. Tal como o sirolimus, os estudos relacionados com o tratamento do everolimus na HAI são escassos. No entanto, demonstraram uma boa resposta ao tratamento em doentes com HAI severa refratária a outras tentativas de tratamento, sendo que as concentrações plasmáticas devem ser monitorizadas periodicamente.^{36,74}

Follow-up

Todos os doentes com Hepatite Autoimune devem ser clínica e analiticamente monitorizados, uma vez que as exacerbações podem ocorrer no decurso estável da doença, principalmente no primeiro ano após suspensão do tratamento, como já foi referido.

A elastografia transitória hepática é um método seguro e preciso para avaliar a presença e progressão do grau de fibrose, exceto em casos agudos. Nestes, apenas após 6 meses de tratamento imunossupressor com uma resposta favorável é possível avaliar com precisão o grau de fibrose através desta técnica.⁷⁵ O longo tempo de progressão da HAI promove o desenvolvimento da cirrose e o eventual aparecimento de carcinoma hepatocelular. O rastreio do carcinoma hepatocelular através de ecografia é indispensável nos doentes com HAI cirróticos.⁷⁶

Discussão

A partir dos casos clínicos descritos é possível observar as diferentes características demonstrativas da heterogeneidade transversal inerente, desde a apresentação clínica até ao tratamento, à Hepatite Autoimune. Além disso, o facto da prevalência e incidência desta patologia ser baixa, associado à falta de conhecimento científico relativo à mesma, torna a descrição destes casos clínicos pertinente. Ambos os doentes têm uma forma de apresentação totalmente distinta entre si, contudo no momento do diagnóstico os dois encontram-se já num estadio de cirrose, sendo algo relativamente frequente (cerca de 33% dos casos), como foi explanado ao longo desta dissertação.

A idade e a forma de apresentação clínica da doente do caso clínico 1, tornavam a hipótese de Hepatite Autoimune pouco provável. No momento do diagnóstico, a doente já não se

encontrava no intervalo de idade com maior risco para a manifestação desta patologia. Para além disso, a clínica altamente inespecífica de astenia associada a uma alteração das transaminases, não colocaria como primeira hipótese de diagnóstico a HAI. Realça-se nesta doente, o percurso insidioso da cirrose durante anos, que nunca se manifestou.

Relativamente ao caso clínico 2, é apresentado um doente jovem de origem hispânica, com cirrose e alterações colestáticas aquando do diagnóstico. Neste jovem de 24 anos, a Hepatite Autoimune apresenta-se com um provável quadro infeccioso desencadeado pelo vírus Epstein-Barr, que provavelmente origina uma descompensação da sua doença hepática e eleva os marcadores de citólise hepática. Aquando da realização do estudo analítico, foi possível observar um aumento das transaminases e dos marcadores de colestase. Deste modo, apesar da possível infeção oportunística, após uma primeira investigação diagnóstica, existem vários fatores que nos fazem pensar na HAI, nomeadamente a idade jovem, de 24 anos, a qual se inclui no pico de incidência desta patologia, o facto de estarmos perante um doente de origem hispânica e de apresentar colestase e cirrose no momento do diagnóstico. Este caso contrasta com o caso 1, uma vez que se trata de um jovem com cirrose à apresentação.

Para além disso, os presentes casos clínicos permitem-nos observar a dificuldade e rigor que o tratamento, nestes doentes, requer. Por um lado, temos uma doente que sempre cumpriu a terapêutica proposta desde o início e na qual a azatioprina tardou até começar a ter efeito. Por outro lado, temos um doente em que é observável uma melhoria dos diferentes parâmetros, logo após a terapêutica de indução e na manutenção da remissão. No entanto, no seguimento da primeira tentativa de redução terapêutica, ocorreu um agravamento dos parâmetros analíticos que impôs uma nova revisão terapêutica. É também evidente, que quando o doente esteve dois anos sem seguimento e sem cumprir terapêutica, houve uma exacerbação da sua patologia, que com nova administração da terapêutica, levou mais uma vez, à indução e remissão da exacerbação.

Através destes dois exemplos observa-se o desafio, inerente à Hepatite Autoimune, principalmente, no que diz respeito ao seu diagnóstico e tratamento. São apresentados dois indivíduos de idades distintas, nos quais a HAI se apresenta de duas formas ímpares. Realçando-se o diferente desenvolvimento da cirrose, como na senhora de 55 anos se desenvolveu de forma insidiosa e, como num jovem de 24 anos houve um desenvolvimento acelerado de cirrose.

Em relação ao tratamento destes doentes, devemos ter em atenção a apresentação em estadio de cirrose. O tratamento, de uma forma geral, não se encontra recomendado em doentes com cirrose e doença inativa. Por outro lado, o tratamento é apropriado e deve ser ponderado em doentes com doença ativa e não deve ser descartado apenas pela presença de cirrose. As recomendações terapêuticas para os doentes com cirrose não diferem dos doentes sem cirrose. O tratamento mesmo em estadios avançados de doença hepática crónica, proporciona remissão da

atividade da doença e um recrudescimento da rigidez do fígado, objetivável através da elastografia hepática transitória. Caso se tivesse optado por apenas vigiar estes doentes sem se realizar tratamento, o prognóstico seria bastante mais desfavorável. Acresce ao controlo da atividade inflamatória, neste subgrupo de doentes, a gestão correta e adequada das complicações secundárias à cirrose hepática como o rastreio do carcinoma hepatocelular e o estadiamento periódico da hipertensão portal endoscópica. Relativamente ao prognóstico de ambos os doentes deve-se considerar que a HAI se encontra em remissão, no entanto apresentam uma cirrose complicada por hipertensão portal, cuja história natural e possíveis eventos de descompensação, poderão condicionar o prognóstico. Na tabela 3 é possível observar as diferentes características do caso clínico 1 e 2.

Assim, os doentes com HAI têm de ser seguidos com proximidade, já que se trata de uma doença flutuante que apresenta exacerbações e que sem o controlo devido, ocorre a sua progressão. Dessarte, o clínico deve basear-se na evidência científica aliada à sua experiência clínica, de forma a gerir da maneira mais profícua, a história e evolução da doença.

Tabelas

Tabela I – Critérios Diagnóstico Revisitos: Adaptado de *International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis (1999)*¹³

Característica/Parâmetro	Discriminador	Pontuação
Sexo feminino		+2
Rácio ALT/AST	<1.5	+2
	1.5-3.0	0
	>3.0	-2
Níveis de IgG ou Imunoglobulinas (número de vezes superior ao limite superior do normal)	>2.0x	+3
	1.5-2.0x	+2
	1.0-1.5x	+1
	<1.0x	0
ANA, ASMA ou anti-LKM1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA positivos		-4
Marcadores víricos de infecção ativa	Positivos	-3
	Negativos	+3
História de drogas hepatotóxicas	Positiva	-4
	Negativa	+1
Consumo de álcool médio	<25g/dia	+2
	>60g/dia	-2
Histologia hepática	Hepatite de interface	+3
	Infiltrado linfoplasmocítico predominante	+1
	Rosetas celulares	+1
	Nenhuma das características supramencionadas	-5
	Alterações biliares ¹	-3
	Outras alterações ²	-3
Outra(s) patologia(s) autoimune(s)		+2
Seropositividade para outros autoanticorpos	Anti-SLA/LP; Anti-ASGPR; pANCA; Anti-LC1	+2
HLA DR3 ou DR4		+1
Resposta ao tratamento	Completa	+2
	Exacerbação	+3
Antes do tratamento:	Após o tratamento:	
HAI definitiva >15	HAI definitiva >17	
HAI provável 10-15	HAI provável 12-17	
1- Incluindo Colangite granulomatosa, fibrose concêntrica periductal, ductopenia, proliferação marginal do ducto biliar e colangite.		
2- Alguma outra característica que sugira uma etiologia diferente.		

Tabela II – Critérios Diagnóstico Simplificados: Adaptados de *Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis (2008)*¹⁵

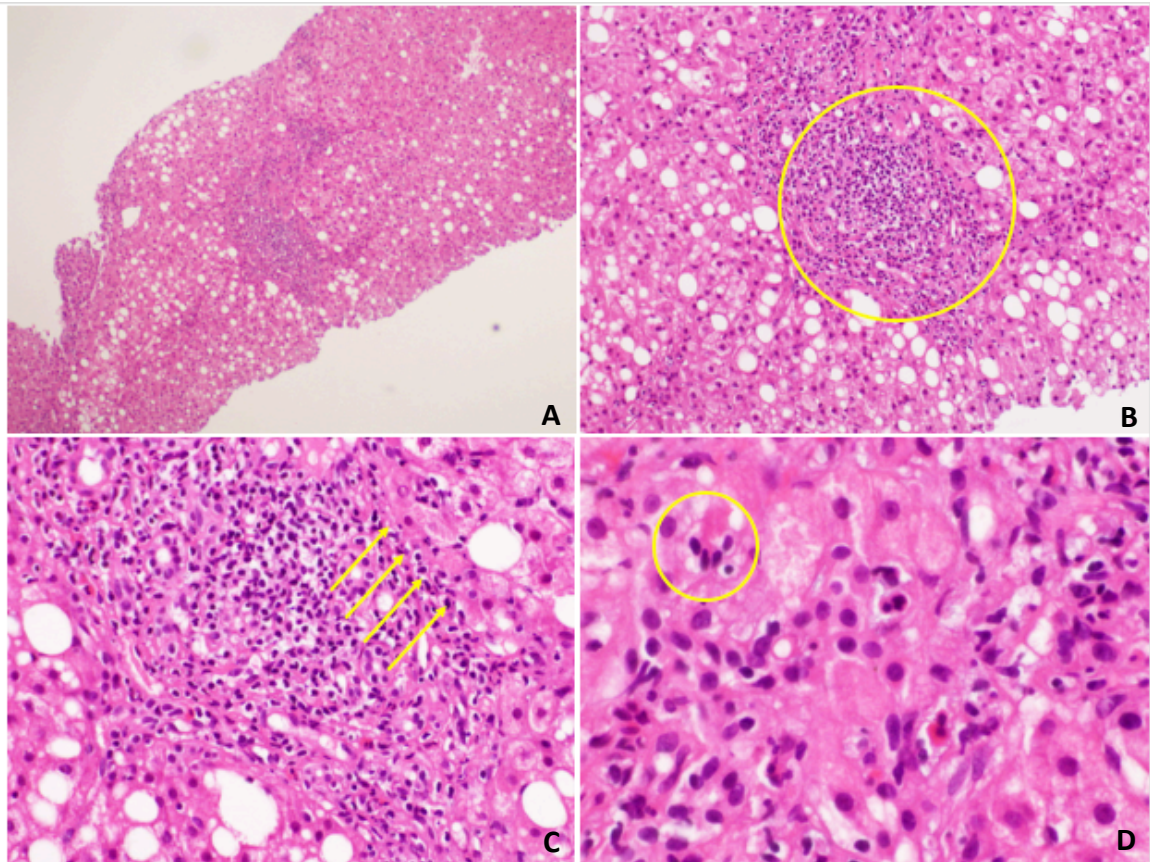
Característica/Parâmetro	Discriminador	Pontuação
ANA ou ASMA+	≥1:40	+1
ANA ou ASMA+	≥1:80	+2*
Anti - LKM1+	≥1:40	+2*
Anti - SLA/LP+	Qualquer titulação	+2*
Nível de IgG ou γ -globulinas	>limite superior do normal	+1
	>1,1x limite superior do normal	+2
Histologia hepática (evidência de hepatite é necessária)	Compatível com HAI	+1
	Típico de HAI	+2
	Atípico	0
Ausência de hepatite viral	Sim	+2
	Não	0
Legenda: Hepatite Autoimune definitiva: ≥7; Provável Hepatite Autoimune: ≥6 *Somatório máximo de pontos para todos os auto-anticorpos é de 2		

Tabela III – Caracterização dos casos clínicos

	Caso Clínico 1	Caso Clínico 2
Sexo	Feminino	Masculino
Etnia	Caucasiana	Hispânica
Idade aquando diagnóstico	55 anos	24 anos
Clínica aquando da apresentação	Astenia	Hepatite aguda citocolestática
Estadio histológico aquando diagnóstico	Cirrose	Cirrose
Hipertensão Portal clinicamente significativa	Varizes gástricas	Varizes esofágicas
Resposta terapêutica	Resposta completa demorada	Favorável, contudo condicionada pelo incumprimento
Prognóstico	Semelhante, dada a presença de HAI em estadio de cirrose complicado por hipertensão portal. No caso de não adesão à terapêutica prevê-se que o prognóstico seja mais reservado	

Figuras

Figura 1– Histologia hepática do Caso Clínico 1



Legenda: A - Ampliação 4x da peça histológica ; B - Infiltrado plasmolinfocitário (Ampliação 10x);
C - Hepatite de Interface (Ampliação 10x); D - Roseta Hepatocelular (Ampliação 20x)

Figura 2 - Imagem endoscópica de variz gástrica tipo IGV-1

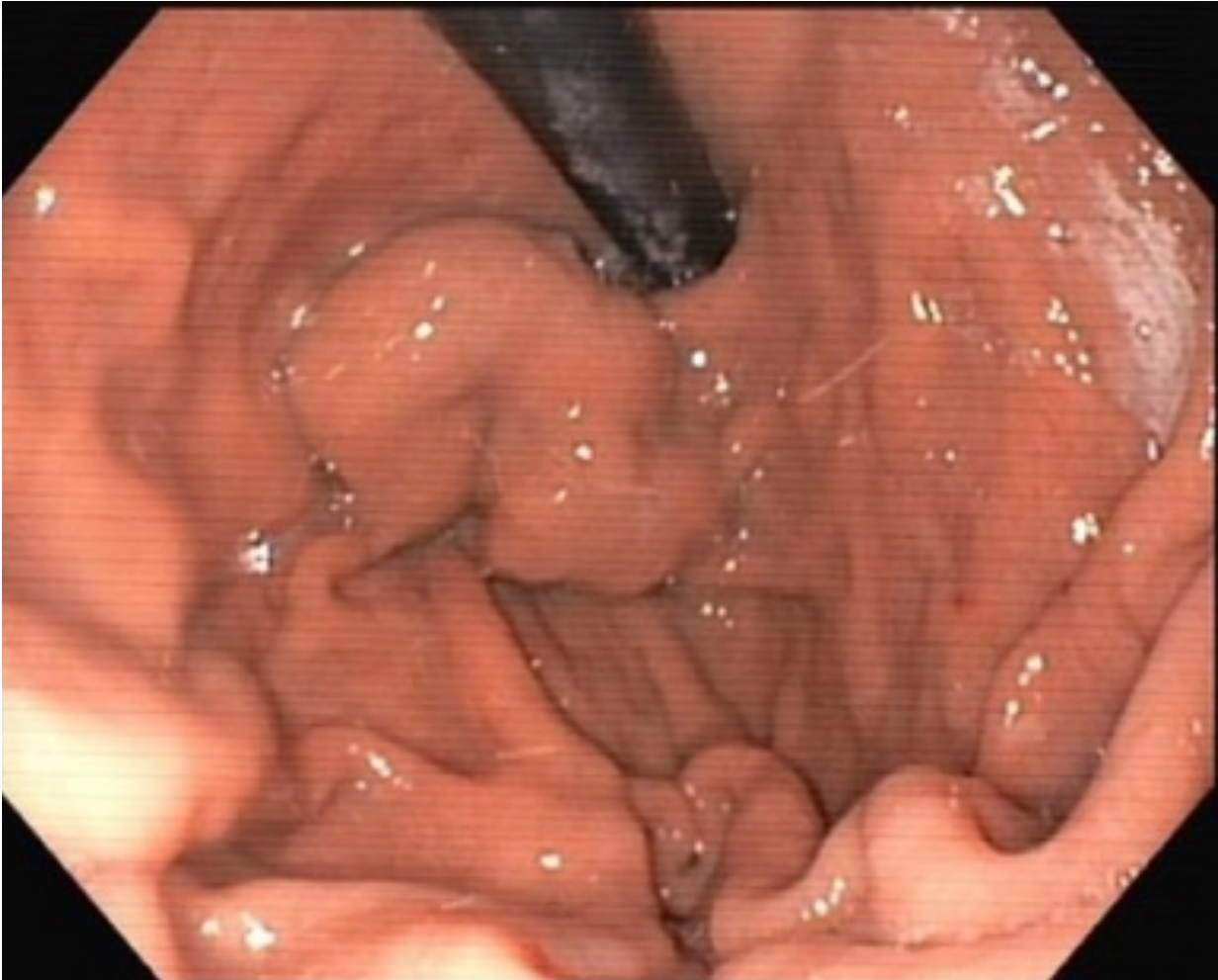
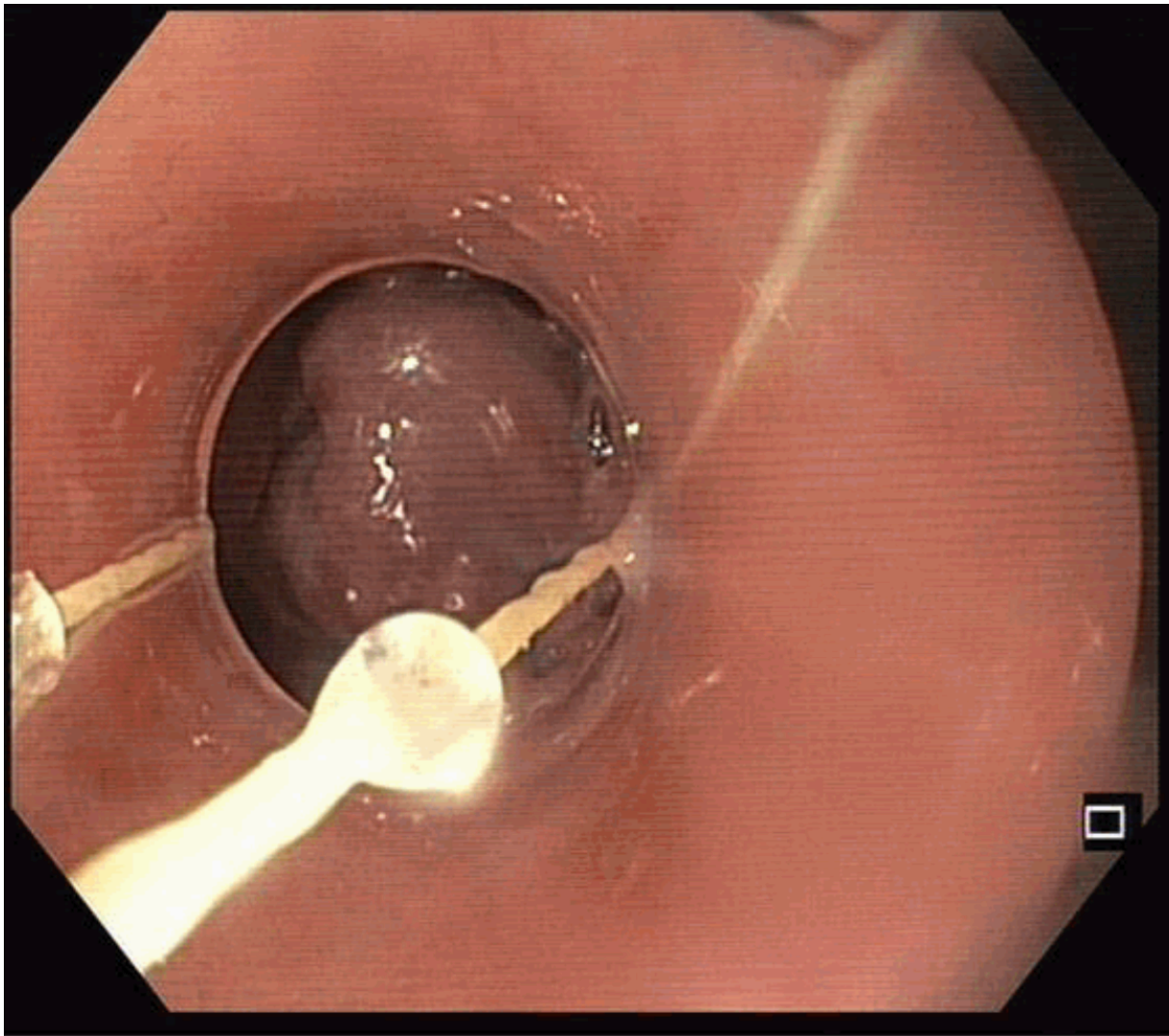


Figura 3 - Imagem endoscópica de cordão pós laqueação de variz esofágica



Bibliografia

1. Waldenstrom J. [Liver, blood proteins and food proteins]. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr.* 1952;12(Spec No):113–21.
2. Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet Lond Engl.* 29 de Dezembro de 1956;271(6957):1323–6.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971–1004.
4. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J Immunol Res.* 2019;2019:9437043.
5. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med.* Junho de 2015;9(2):187–219.
6. Christen U, Hintermann E. Pathogens and autoimmune hepatitis. *Clin Exp Immunol.* 2019;195(1):35–51.
7. Grønbaek L, Vilstrup H, Pedersen L, Christensen K, Jepsen P. Family occurrence of autoimmune hepatitis: A Danish nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol.* 1 de Outubro de 2018;69(4):873–7.
8. Pathak S, Kamat D. Autoimmune Hepatitis in Children. *Pediatr Ann.* 1 de Fevereiro de 2018;47(2):e81–6.
9. Danielsson Borssén Å, Almer S, Prytz H, et al. Hepatocellular and extrahepatic cancer in patients with autoimmune hepatitis--a long-term follow-up study in 634 Swedish patients. *Scand J Gastroenterol.* Fevereiro de 2015;50(2):217–23.
10. Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, Manns MP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* Dezembro de 2016;75:6–19.
11. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: From mechanisms to therapy. *Rev Clin Esp.* Outubro de 2016;216(7):372–83.
12. Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Update on Autoimmune Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol.* Março de 2015;3(1):42–52.
13. Alvarez F, Berg PA, Bianchi F, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* Novembro de 1999;31(5):929–38.
14. Theocharidou E, Heneghan MA. Current and future perspectives in autoimmune hepatitis. *Br J Hosp Med.* 2 de Março de 2018;79(3):151–9.
15. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatol Baltim Md.* Julho de 2008;48(1):169–76.

16. Corrigan M, Hirschfield GM, Oo YH, Adams DH. Autoimmune hepatitis: an approach to disease understanding and management. *Br Med Bull*. Junho de 2015;114(1):181–91.
17. Rahim MN, Liberal R, Miquel R, Heaton ND, Heneghan MA. Acute Severe Autoimmune Hepatitis: Corticosteroids or Liver Transplantation? *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. Junho de 2019;25(6):946–59.
18. Sokollik C, McLin VA, Vergani D, Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G. Juvenile autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. Dezembro de 2018;95:69–76.
19. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis--Update 2015. *J Hepatol*. Abril de 2015;62(1 Suppl):S100-111.
20. Anand L, Choudhury A, Bihari C, et al. Flare of Autoimmune Hepatitis Causing Acute on Chronic Liver Failure: Diagnosis and Response to Corticosteroid Therapy. *Hepatol Baltim Md*. Agosto de 2019;70(2):587–96.
21. de Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ, et al. Features of Autoimmune Hepatitis in Patients With Drug-induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Janeiro de 2017;15(1):103-112.e2.
22. Rizvi S, Gawrieh S. Autoimmune Hepatitis in the Elderly: Diagnosis and Pharmacologic Management. *Drugs Aging*. Julho de 2018;35(7):589–602.
23. Lowe D, John S. Autoimmune hepatitis: Appraisal of current treatment guidelines. *World J Hepatol*. 27 de Dezembro de 2018;10(12):911–23.
24. Wang Q, Yang F, Miao Q, Krawitt EL, Gershwin ME, Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. Janeiro de 2016;66:98–107.
25. Kerkar N, Chan A. Autoimmune Hepatitis, Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Sclerosing Cholangitis or Overlap Syndrome. *Clin Liver Dis*. Novembro de 2018;22(4):689–702.
26. Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, et al. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. Julho de 2015;110(7):993–9.
27. Sebode M, Hartl J, Vergani D, Lohse AW, International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. Janeiro de 2018;38(1):15–22.
28. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*. Fevereiro de 2015;19(1):57–79.
29. Muratori L, Deleonardi G, Lalanne C, et al. Autoantibodies in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Basel Switz*. 2015;33 Suppl 2:65–9.

30. Liwinski T, Schramm C. Autoimmune hepatitis - update on clinical management in 2017. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. Dezembro de 2017;41(6):617–25.
31. Taubert R, Hupa-Breier KL, Jaeckel E, Manns MP. Novel therapeutic targets in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*. Dezembro de 2018;95:34–46.
32. Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, Cassani F, Lenzi M, Muratori L. Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. *Aliment Pharmacol Ther*. Junho de 2015;41(12):1281–7.
33. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, Ferrell LD, Alshak N, Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. Maio de 2017;30(5):773–83.
34. Dong Y, Potthoff A, Klinger C, Barreiros AP, Pietrawski D, Dietrich CF. Ultrasound findings in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 21 de Abril de 2018;24(15):1583–90.
35. Hartl J, Ehlken H, Sebode M, et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. Abril de 2018;68(4):754–63.
36. Roberts SK, Kemp W. Salvage Therapies for Autoimmune Hepatitis: A Critical Review. *Semin Liver Dis*. Novembro de 2017;37(4):343–62.
37. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 7 de Setembro de 2017;23(33):6030–48.
38. Copley A, Weltman M. The use of immunosuppression in autoimmune hepatitis: A current literature review. *Clin Mol Hepatol*. Março de 2017;23(1):22–6.
39. Pape S, Schramm C, Gevers TJ. Clinical management of autoimmune hepatitis. *United Eur Gastroenterol J*. Novembro de 2019;7(9):1156–63.
40. Trivedi PJ, Hubscher SG, Heneghan M, Gleeson D, Hirschfield GM. Grand round: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. Abril de 2019;70(4):773–84.
41. Harrison L, Gleeson D. Stopping immunosuppressive treatment in autoimmune hepatitis (AIH): Is it justified (and in whom and when)? *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. Abril de 2019;39(4):610–20.
42. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *J Hepatol*. Outubro de 2016;65(4):769–75.
43. Zhu JY, Han Y. Autoimmune hepatitis: Unveiling faces. *J Dig Dis*. Setembro de 2015;16(9):483–8.

44. Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. Março de 2015;62(3):642–6.
45. Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, et al. A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. Maio de 2016;43(10):1035–47.
46. Pape S, Gevers TJG, Vrolijk JM, et al. High discontinuation rate of azathioprine in autoimmune hepatitis, independent of time of treatment initiation. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. Setembro de 2020;40(9):2164–71.
47. Pape S, Gevers TJG, Belias M, et al. Predniso(lo)ne Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Setembro de 2019;17(10):2068-2075.e2.
48. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primer*. 12 de Abril de 2018;4:18017.
49. Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, et al. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Baltim Md*. Novembro de 2015;62(5):1524–35.
50. Meijer B, Bouma G, de Boer NKH. Optimize Thiopurine Therapy in Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Julho de 2016;14(7):1062–3.
51. Czaja AJ. Review article: opportunities to improve and expand thiopurine therapy for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. Junho de 2020;51(12):1286–304.
52. Vierling JM. Autoimmune Hepatitis and Overlap Syndromes: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Novembro de 2015;13(12):2088–108.
53. Dyson JK, De Martin E, Dalekos GN, et al. Review article: unanswered clinical and research questions in autoimmune hepatitis-conclusions of the International Autoimmune Hepatitis Group Research Workshop. *Aliment Pharmacol Ther*. Março de 2019;49(5):528–36.
54. Efe C, Hagström H, Ytting H, et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Dezembro de 2017;15(12):1950-1956.e1.
55. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Contemporary issues and future directions in autoimmune hepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. Outubro de 2016;10(10):1163–74.

56. Roberts SK, Lim R, Strasser S, et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil in Patients With Autoimmune Hepatitis and Suboptimal Outcomes After Standard Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Fevereiro de 2018;16(2):268–77.
57. Nicoll AJ, Roberts SK, Strasser SI, Tapestry Investigators of the Australian Liver Association Clinical Research Network. Editorial: tailoring mycophenolate mofetil rescue therapy for success in autoimmune hepatitis-authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. Junho de 2019;49(11):1450–1.
58. Pape S, Nevens F, Verslype C, Mertens C, Drenth JPH, Tjwa E TTL. Profiling the patient with autoimmune hepatitis on calcineurin inhibitors: a real-world-experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Junho de 2020;32(6):727–32.
59. Hanouneh M, Ritchie MM, Ascha M, et al. A review of the utility of tacrolimus in the management of adults with autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol*. Janeiro de 2019;54(1):76–80.
60. De Lemos-Bonotto M, Valle-Tovo C, Costabeber AM, Mattos AA, Azeredo-da-Silva ALF. A systematic review and meta-analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Fevereiro de 2018;30(2):212–6.
61. Efe C, Ozaslan E, Purnak T. Second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Abril de 2018;30(4):490–1.
62. Roberts SK, Strasser SI, Nicoll AJ, et al. Efficacy and safety profile of calcineurin inhibitor salvage therapy in autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol*. Novembro de 2020;55(11):1309–17.
63. Than NN, Wiegard C, Weiler-Normann C, et al. Long-term follow-up of patients with difficult to treat type 1 autoimmune hepatitis on Tacrolimus therapy. *Scand J Gastroenterol*. Março de 2016;51(3):329–36.
64. Bischoff S, Yesmembetov K, Antoni C, et al. Autoimmune Hepatitis: a Review of Established and Evolving Treatments. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 9 de Setembro de 2020;29(3):429–43.
65. Sebode M, Schramm C. AIH: Which Alternative for Difficult-to-Treat Patients? *Dig Dis Basel Switz*. 2015;33 Suppl 2:83–7.
66. Hübener S, Oo YH, Than NN, et al. Efficacy of 6-Mercaptopurine as Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis and Azathioprine Intolerance. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Março de 2016;14(3):445–53.
67. van den Brand FF, van Nieuwkerk CMJ, Verwer BJ, et al. Biochemical efficacy of tioguanine in autoimmune hepatitis: a retrospective review of practice in the Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther*. Outubro de 2018;48(7):761–7.

68. Guedes ALV, Andrade AR, Nunes VS, et al. Histological remission of autoimmune hepatitis after the addition of allopurinol and azathioprine dose reduction. *Autopsy Case Rep.* Junho de 2017;7(2):35–42.
69. Deswal S, Srivastava A. Role of Allopurinol in Optimizing Thiopurine Therapy in Patients with Autoimmune Hepatitis: A Review. *J Clin Exp Hepatol.* Março de 2017;7(1):55–62.
70. Efe C, Ozaslan E, Purnak T. Methotrexate in the Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* Janeiro de 2018;16(1):149.
71. Averbukh LD, Wu GY. Role of Biologics in the Development of Autoimmune Hepatitis: A Review. *J Clin Transl Hepatol.* 28 de Dezembro de 2018;6(4):402–9.
72. Than NN, Hodson J, Schmidt-Martin D, et al. Efficacy of rituximab in difficult-to-manage autoimmune hepatitis: Results from the International Autoimmune Hepatitis Group. *JHEP Rep Innov Hepatol.* Dezembro de 2019;1(6):437–45.
73. Rubin JN, Te HS. Refractory Autoimmune Hepatitis: Beyond Standard Therapy. *Dig Dis Sci.* Junho de 2016;61(6):1757–62.
74. Ytting H, Larsen FS. Everolimus treatment for patients with autoimmune hepatitis and poor response to standard therapy and drug alternatives in use. *Scand J Gastroenterol.* Agosto de 2015;50(8):1025–31.
75. Méndez-Sánchez N, Qi X. The usefulness of transient elastography in patients with autoimmune hepatitis-when can we use it? *Ann Transl Med.* Agosto de 2018;6(15):309.
76. Valean S, Acalovschi M, Dumitrascu DL, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis – a systematic review of the literature published between 1989–2016. *Med Pharm Rep.* Abril de 2019;92(2):99–105.