



ARTIGO DE REVISÃO

Hepatite auto-imune*Autoimmune hepatitis*

Gilda Porta*

Resumo

Objetivo: Apresentar uma revisão atualizada de hepatite auto-imune na infância, quanto à classificação, ao diagnóstico e à terapêutica.

Métodos: Revisão bibliográfica atualizada e experiência da Unidade de Hepatologia Pediátrica do Instituto da Criança da FMUSP

Resultados e conclusões: A hepatite auto-imune é uma doença crônica, embora infrequente, que pode ter características clínicas muito semelhantes às da hepatite aguda viral, porém, do ponto de vista laboratorial, endoscópico e histológico, dados muito diferentes, com evolução na grande maioria dos casos para cirrose hepática. Apesar disso, a terapêutica com corticosteróides e/ou azatioprina alterou a história natural dessa doença crônica, com sobrevida de 10 anos em mais de 80% dos casos, mesmo que a apresentação inicial tivesse cirrose hepática, sem descompensação hepática.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76 (Supl.2):S181-S186: hepatite auto-imune, infância.

Introdução

A hepatite auto-imune (HAI) é uma doença inflamatória contínua do fígado, com início e duração variáveis, desencadeada por fatores desconhecidos. Constitui uma síndrome caracterizada pela presença de elementos clínicos, bioquímicos, sorológicos e histológicos que sugerem reação imunológica contra antígenos do hospedeiro, levando a danos celulares irreversíveis. Acomete na maioria das vezes pacientes jovens, do sexo feminino, e caracteriza-se pela presença de hipergamaglobulinemia, auto-anticorpos circulantes não-órgão específicos e alterações histológicas com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, hepatite por interface e presença, na maioria das vezes, de rosetas de hepatócitos. A resposta terapêutica a corticosteróides ocor-

Abstract

Objective: To present an update review of autoimmune hepatitis in children, based on classification, criteria diagnostic and therapeutic.

Methods: Recent articles on the topic were reviewed, supplemented by the clinical experience of the Liver Unit, Children's Hospital FMUSP.

Results and Conclusions: Autoimmune hepatitis is a chronic, although infrequent, disease which can present clinical features suggestive of acute viral hepatitis, even though, other clinical, laboratory, endoscopic, and histological findings are quite different, and the majority evaluate to hepatic cirrhosis. Treatment with corticosteroids and/or azathioprine altered the natural history of autoimmune hepatitis, and the 10 year survival rate is 80%, even when the patient presents initially with hepatic cirrhosis, without hepatic decompensation.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76 (Supl.2): S181-S186: autoimmune hepatitis, children.

re em mais de 80% dos casos, havendo remissão clínica, laboratorial e terapêutica. Pode haver associação com outras doenças auto-imunes extra-hepáticas (tireoidite auto-imune, artrite, anemia hemolítica e glomerulopatias)¹. Na infância, é considerada entidade rara, correspondendo a cerca de 10% dos pacientes com doença hepática crônica²⁻⁶. No Brasil, também é considerada uma doença rara, acometendo cerca de 5- 10% das doenças hepáticas nos principais centros de gastroenterologia do país⁷. Segundo dados da Unidade de Fígado e do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas de da FMUSP, São Paulo, a HAI corresponde a menos de 5% e de 2% dos pacientes adultos e pediátricos, respectivamente, no aguardo de transplante hepático (comunicação pessoal⁷).

A classificação da HAI pode ser baseada em achados clínicos, laboratoriais, histológicos, genéticos e patogênicos. Entretanto, a mais aceita pela maioria dos autores⁸ baseia-se na presença de auto-anticorpos não-órgão específicos, conforme descrição a seguir.

* Prof. Livre-Docente do Departamento de Pediatria da FMUSP. Médica responsável pela Unidade de Hepatologia do Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcântara", médica integrante do Grupo de Transplante Hepático do Hospital Sírio Libanês, São Paulo.

Tipo 1 (HAI-1)- quando há positividade para anticorpo antimúsculo (AAML), particularmente para anticorpo anti-actina (AAA), associado ou não a anticorpos antinucleares (AAN). Outros anticorpos podem ser encontrados como os anticorpos contra antígenos solúveis do fígado (anti-SLA) (contra citoqueratina 8 e 18), os quais podem aparecer em aproximadamente 30% dos casos⁹. Além desses anticorpos contra antígenos do fígado e do pâncreas, pode haver proteínas do envelope nuclear (lamininas A e C)⁹, contra antígenos do citoesqueleto e anticorpos anti-citoplasmáticos anti-neutrofílicos (ANCA) direcionados contra componentes citoplasmáticos de neutrófilos^{10,11}.

Tipo 2 (HAI-2) - quando há positividade para anticorpo anti-microsossomal fígado-rim-1 (AAMFR-1). Este tipo se inicia na maioria das vezes na infância, e os anticorpos são dirigidos contra um antígeno da isoforma IID6 do citocromo P450 (CYP2D6). Na IFI cora os hepatócitos e os túbulos renais proximais, por isso é denominado anti-microsossomal fígado-rim tipo 1. Anti-CYP2D6 são encontrados em 95-100% dos pacientes com HAI tipo 2^{12,13}. Também podem ser encontrados anticorpos dirigidos contra citosol (anti-LC1) e, ocasionalmente, pode ser o único anticorpo presente neste tipo de HAI¹⁴. Pela técnica de IFI, este anticorpo se caracteriza pela fluorescência de hepatócitos na região periportal, e não periveia centrolobular^{14,15}.

Estes dois tipos de HAI são também diferentes quanto à suscetibilidade genética ligada ao HLA. Assim, na Europa e nos Estados Unidos, estudos mostraram associação à molécula HLA-A1-B8-DR3 e, secundariamente, ao DR4 na HAI tipo 1¹⁶. No Japão foi associada à molécula HLA-DR4¹⁷. Na Argentina, Faimboin et al.¹⁸, estudando crianças com HAI, observaram associação de HAI tipo 1 com os antígenos HLA-DR13 e DQ6. Já no Brasil, Bittencourt et al.¹⁹ observaram associação, particularmente em crianças, com HAI tipo 1 com HLA DR13 e DQ6 e, secundariamente, com HLADR3, semelhante aos achados da Argentina. Por outro lado, os mesmos autores encontraram associação à HLA DR7 e DQ2 e, secundariamente, à DR3 nos pacientes com HAI tipo 2, fato novo na literatura¹⁹.

Em levantamento realizado em conjunto com o Departamento de Gastroenterologia e Unidade de Hepatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP, 225 pacientes crianças, adolescentes e adultos com diagnóstico de HAI foram classificados de acordo com a presença dos tipos de auto-anticorpos não órgão-específicos:

Tipos	n	%
1. HAI-1 (AML)	177	78,6
2. HAI-2(AAMFR-1)	32	12,5
3. Sem marcadores	18	8,0

Quadro clínico e exames laboratoriais

Na maioria das vezes o paciente apresenta sintomas compatíveis com hepatite aguda. Estudo realizado em 111 crianças e adolescentes com HAI, no Instituto da Criança Prof. Pedro de Alcântara, mostrou um início da doença abrupto em 89% dos casos, insidioso em 19%, com aparecimento de icterícia, colúria, febre, astenia, anorexia, emagrecimento e aumento de volume abdominal. Em alguns casos, a forma de apresentação é fulminante e, em geral, ocorre na HAI-2²⁰. O curso da doença pode ser persistente ou recorrente. Não há diferenças quanto aos sintomas entre os vários tipos de HAI. Entretanto, o tipo 2 ocorre mais frequentemente em idades mais precoces do que o tipo 1. Alguns casos podem se manifestar desde o início com sinais de descampensação da doença hepática (já avançada) como ascite, sangramentos gastrintestinais, encefalopatia hepática, chegando ao coma. Graus variados de hipertensão portal e história de hemorragia digestiva alta podem ocorrer desde o início, dependendo do tempo de duração da doença. Raramente os pacientes são assintomáticos com achado acidental por alteração dos exames bioquímicos de função hepática. Hepatomegalia está presente em 90% dos casos e esplenomegalia em 60%. Pode haver manifestações extra-hepáticas associadas como acne, pápulas inflamatórias, estrias gravídicas, paniculite de Weber, artrite, artralgia, albuminúria, hematuria, glomerulonefrite, acidose tubular renal, doença inflamatória intestinal, efusões pleurais, pleurisia, anastomoses arteriovenosas pulmonares, alveolite fibrosante, poliarterite nodosa, fácies cushingóide, ginecomastia em meninos, amenorréia, tireoidite, *diabetes mellitus* tipo 1, anemia hemolítica auto-imune, iridociclite²¹. Uma complicação rara é o aparecimento de carcinoma hepatocelular²².

Os achados laboratoriais mais característicos são aumentos das transaminases, podendo chegar a níveis de uma hepatite aguda (>1.000U/L) e hipergamaglobulinemia. Os níveis de gama-glutamiltanspeptidase (GGT) e fosfatase alcalina (FA) podem estar também aumentados, porém, os níveis são menores do que as transaminases. Níveis de bilirrubina, às custas da fração direta, estão na maioria das vezes aumentados, a não ser nas formas insidiosas e prolongadas, em que podem estar normais. Os níveis de albumina estão em geral diminuídos, assim como está prolongado o tempo de protrombina. A gamaglobulinemia está aumentada na maioria dos pacientes com níveis superiores a 2g/dL, e valores muito maiores são observados na HAI-1 em comparação com a HAI-2. Os valores de IgG estão quase sempre elevados, sendo muito maiores na HAI-1; níveis baixos de IgA são encontrados particularmente na HAI-2, valores muito maiores de IgM na HAI-1. As concentrações de complemento, particularmente C4, podem estar baixas, com níveis muito menores na HAI-2 em relação à HAI-1; C3 pode estar baixo nos dois tipos de HAI. A anemia pode ser discreta, em geral hipocrômica microcítica, a não ser

quando associada a processo hemolítico. Leucopenia e trombocitopenia podem ocorrer, em geral, associadas ao hiperesplenismo. Os padrões de auto-anticorpos não órgão-específicos aos componentes internos celulares mostram os dois tipos já citados anteriormente e definem os dois tipos de hepatite autoimune, que são mutuamente exclusivos. Os auto-anticorpos podem desaparecer, em geral, durante o tratamento com corticosteróides e/ou azatioprina, ou ainda podem surgir novos durante o curso da doença em ambos os tipos de HAI.

Os achados histológicos mostram infiltrado inflamatório crônico predominante nos espaços portais, periportais e intralobulares, composto por linfócitos, plasmócitos e às vezes por polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos, hepatite por interface, rosetas, alargamento dos espaços portais por fibrose, desarranjo da arquitetura lobular, com lesões importantes dos hepatócitos, tais como degeneração balonizante, retração, fragmentação, desintegração e necrose²³, levando à formação de cirrose.

Ainda não há um critério totalmente estabelecido para o diagnóstico de HAI. Baseia-se na presença de quadro clínico compatível com hepatite, de evolução variável, com ou sem outras manifestações extra-hepáticas; ausência de marcadores de infecção como vírus da hepatite A (VHA), vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC); elevação de transaminases, hipergamaglobulinemia, altos níveis de imunoglobulinas e presença de auto-anticorpos não órgão-específicos. Padrões variáveis de auto-anticorpos e de manifestações clínicas fazem supor que esta doença por si só seja uma síndrome heterogênea com várias possíveis etiologias. Em alguns casos, suspeita-se de HAI mesmo quando não são encontrados marcadores imunológicos, hipergamaglobulinemia, e haja boa resposta a corticosteróides. Em 1993, um Grupo Internacional, encabeçado por Johnson²⁴, elaborou critérios para melhor sistematização e caracterização da doença, tendo em vista sua utilidade no diagnóstico. Esses critérios, entretanto, foram revistos por esse grupo em 1999²⁵. Um sistema de escore foi proposto com a finalidade de criar um conjunto de critérios descritivos para casos difíceis ou quando houvesse a necessidade de uma avaliação mais objetiva. O diagnóstico de HAI deveria ser considerado a despeito do escore proposto a qualquer paciente, independentemente do sexo, na presença de doença hepática aguda ou crônica e de testes bioquímicos hepáticos anormais sem sinais e sintomas de outra doença hepática já pesquisada, em especial se houver história de doenças auto-imunes no próprio paciente ou em familiares de primeiro grau.

O sistema de escore foi proposto com a finalidade de criar um conjunto de critérios descritivos para casos difíceis ou quando houvesse a necessidade de uma avaliação mais objetiva.

Tabela 1 - Sistema de escore para o diagnóstico de HAI- parâmetros mínimos (revisados)

Parâmetros	escore
Sexo	
Feminino	+2
Bioquímica hepática	
Relação de elevação acima dos valores normais de FA/AST ou ALT	
< 1,5	+2
1,5-3,0	0
> 3,0	-2
Níveis séricos de globulinas ou gama-globulinas ou IgG (número de vezes acima do limite normal)	
>2,0	+3
1,5 - 2,0	+2
1,0 - 1,5	+1
< 1,0	0
Auto-anticorpos (títulos por IFI em cortes de rato)	
FAN, AAML, AAMFR-1	
> 1/80	+3
1/80	+2
1/40	+1
< 1/40	0
AAM	
positivo	-2
Crianças com títulos < 1/80, principalmente AAMFR-1	+1
Marcadores virais (VHA, VHB, VHC, CMV, EB)	
Positivo	-3
Negativo	+3
História de drogas (recente ou uso contínuo ou suspeita de drogas hepatotóxicas)	
positiva	-4
negativa	+1
Consumo alcoólico	
< 25g/dia	+2
> 60g/dia	-2
Histologia	
Hepatite por interface	+3
Rosetas de hepatócitos	+1
Infiltrado inflamatório linfoplasmocitário acentuado	+1
Nenhum dos acima	-5
Alterações biliares	-3
Outras alterações: granulomas, siderose e depósitos de cobre sugestivos de diferente etiologia	-3
Outras doenças auto-imunes (paciente ou familiares de primeiro grau)	
	+2
Outros parâmetros opcionais adicionais	
soropositividade para outro auto-anticorpo definido	+2
PANCA, anti-citosol-I, anti-SLA, anti-ASGP-R, anti antígeno de membrana plasmática de hepatócito humano ou glico-esfingolípide da membrana plasmática de hepatócitos, anti-sulfatide	
marcadores genéticos	
HLA DR3 ou DR4 (outros HLA de diferentes populações podem ser considerados)	+1
resposta terapêutica	
completa	+2
recaídas	+3

Interpretação do escore (Tabela 1):

1. <i>Pré-tratamento:</i>	
a. Definitivo	>15
b. Provável	10-15
2. <i>Pós-tratamento:</i>	
a. Definitivo	>17
b. Provável	12-17

Diagnóstico diferencial

1. *Hepatite aguda* - Exclui-se este diagnóstico frente à negatividade de IgM-VHA e anti-HBc IgM, PCR-VHC, IgM-CMV, VCA-IgM-VEB.

2. *Doença de Wilson* - Em toda doença hepática de início agudo ou crônico com marcadores sorológicos negativos deve-se pesquisar doença de Wilson. Na infância, os sintomas neurológicos são pouco frequentes, sendo preponderante a doença hepática, e o anel de Kayser-Fleischer está quase sempre ausente.

3. *Deficiência de α -1-antitripsina (α 1-AT)* - Em qualquer doença hepática crônica deve-se pesquisar a proteína α 1-AT. Níveis baixos sugerem deficiência de α 1-AT, porém o padrão-ouro para o diagnóstico é a realização da fenotipagem pela focalização isoelétrica ou pela técnica de PCR. O fenótipo PiZZ define a deficiência, podendo levar ou não à cirrose hepática.

4. *Colangite esclerosante primária (CEP)* - Esta doença pode se iniciar ainda no período neonatal³¹. Na infância, poucos têm sintomas de prurido, artralgia ou complicações da doença. A suspeita é por achado de hepatoesplenomegalia ou hepatomegalia, com as enzimas canaliculares na maioria das vezes muito elevadas (GGT e FA), e pode estar associada com doença inflamatória intestinal. O diagnóstico definitivo é feito com a colangiografia, mostrando alterações na árvore biliar intra e/ou extrahepática. Há também as formas mistas de HAI e CEP, cujo diagnóstico muitas vezes é difícil de ser feito. Em pacientes com quadro clínico de HAI, FAN+, AAA+, a realização de colangiografia retrógrada às vezes é fundamental, particularmente naqueles casos com quadro sugestivo de HAI e que não respondem bem à corticoterapia, associada ou não à azatioprina, mesmo com enzimas canaliculares não muito alteradas.

5. *Hepatite crônica HVC* - Tem-se estudado muito a relação etiológica do VHC e HAI, particularmente no tipo 2 (AAMFR-1)²⁶. Cerca de um terço dos pacientes infectados pelo VHC tem várias alterações imunológicas com a presença de auto-anticorpos, particularmente anti-AAMFR-1, mas também com AAML e FAN. Parece que a analogia entre HAI e hepatite crônica C está relacionada apenas ao perfil de auto-reatividade com a presença de auto-anticorpos. Os dados sugerem que aqueles com FAN e/ou AAML apresentam maior atividade da doença.

Tratamento

A eficácia da terapêutica com imunossupressores é avaliada pela capacidade em induzir remissão completa e mantê-la após a suspensão da medicação, tendo em vista que o objetivo principal é o controle definitivo da doença.

Em 1993, o Grupo Internacional²⁴ estabeleceu um painel de critérios para definir uniformemente a resposta terapêutica, uma vez que muitos esquemas eram eficazes e foram revistos em 1999²⁵, apenas para simplificar. Esses critérios serviriam para avaliar qualquer regime terapêutico utilizado.

Resposta completa

Ambos ou apenas um dos seguintes itens.

- Melhora acentuada dos sintomas e normalização de todos os testes de função hepática (AST, ALT, bilirrubinas e imunoglobulinas) no primeiro ano do início do tratamento e mantida por pelo menos 6 meses durante a terapia, ou a biópsia hepática em qualquer momento mostra atividade inflamatória mínima.

- Melhora acentuada dos sintomas e diminuição de valores de pelo menos 50% em todos os testes de função hepática no primeiro mês de tratamento, com níveis de AST e ALT diminuindo até atingir menos do que duas vezes o limite superior da normalidade dentro de seis meses, durante quaisquer reduções, até atingir a terapêutica ideal ou a biópsia hepática mostrando mínima atividade inflamatória dentro de um ano.

Recaída

Ambos ou apenas um dos seguintes itens.

- Aumento dos níveis de AST e ALT séricos maior do que duas vezes o limite superior da normalidade, ou biópsia hepática mostrando atividade inflamatória, com ou sem reaparecimento dos sintomas, após resposta completa como foi definida anteriormente.

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

Atualmente a taxa de sobrevida em pacientes pediátricos tratados é superior a 90% após 10 anos do diagnóstico, e a taxa de remissão induzida por terapia com imunossupressores é de aproximadamente 80%. Aproximadamente 50% dos pacientes permanecem em remissão ou têm somente doença leve quando a medicação é retirada²⁷. A monitorização da resposta terapêutica é importante para a avaliação da adesão do paciente e dos familiares aos medicamentos prescritos e aos procedimentos a que serão submetidos ao longo do tratamento.

O tratamento consiste em dar a prednisona sozinha ou associada à azatioprina.

Na infância, dois esquemas podem ser utilizados²⁷:

1. Inicial:

- Única droga: Prednisona: 1-2 mg/kg/dia (dose máxima 60 mg/dia);
- Terapia combinada: Prednisona: 1-2 mg/kg/dia e azatioprina 1,5-2 mg/kg/dia.

2. Manutenção:

- Única droga: Prednisona: 1 mg/kg/dia or azatioprina 1,5-2 mg/kg/dia;
- Terapia combinada: Prednisona- 0,1 – 0,25 mg/kg/dia e azatioprina 1,5-2 mg/kg/dia.

A monitorização deve ser feita a cada 6-8 semanas nos primeiros seis meses do tratamento e, posteriormente, a cada 3-6 meses até completar dois anos de tratamento. A redução do corticosteróide é realizada em cada consulta médica até atingir a dose de manutenção. A cada retorno é realizada a avaliação clínica e os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, contagem de plaquetas, coagulograma (com as dosagens de TP, TTPA e TT), determinação sérica das aminotransferases (AST e ALT), GGT, FA, eletroforese de proteínas e bilirrubinas totais e frações. As biópsias hepáticas são realizadas, quando possível (dependendo dos valores do coagulograma), antes do início e 2 anos após o tratamento, desde que o paciente tenha respondido à terapêutica. No caso dos que não respondem adequadamente, deve-se fazer a colangiografia endoscópica retrógrada ou percutânea, e não se recomenda fazer outra biópsia, porque não auxilia no tratamento do doente. A suspensão das drogas raramente ocorre, e quando se dá, é no tipo 1. Alguns pacientes ficam em remissão por meses e anos, entretanto devem ser monitorizados a cada 6 meses. O primeiro sinal de recaída é geralmente perda de apetite, anorexia, mialgia, fadiga e/ou alteração dos testes de função hepática. A maioria das crianças estão assintomáticas quando recaem. O manuseio das recaídas depende da gravidade do caso. Às vezes temos que dar dose inicial, mas a grande maioria das vezes as doses de corticosteróides são baixas. Os pacientes que recaem deverão receber drogas por toda a vida e, na maioria das vezes, combinadas. Todos os pacientes com HAI tipo 2 recaem após retirada dos medicamentos. Na literatura o índice de recaídas após a suspensão das drogas em adultos varia de 50 a 87% dos casos²⁷⁻²⁹, o que sustenta a impossibilidade de interrupção do tratamento. Estudos realizados na Clínica Mayo mostram piora histológica em função do número de recaídas²⁹.

Nos casos de falência terapêutica e com evolução para insuficiência hepática deve-se considerar o transplante hepático. A recorrência da doença após a cirurgia é muito rara, havendo desaparecimento completo dos auto-anticorpos³⁰.

Referências bibliográficas

- Czaja AJ. Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 1984; 4: 1-12.
- Dubois RS, Silverman A. Treatment of chronic active hepatitis in children. *Postgrad Med J* 1974; 50: 386-91.
- Alagille D, Odièvre M. *Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant*. Paris, Flammarion Medicine Science 1978; 93-107.
- Arasu TS, Wyllie R, Hatch TF, Fitzgerald JF. Management of chronic aggressive hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 1979; 95: 514-22.
- Odièvre M, Maggiore G, Homberg JC, Saadoun F, Couroucé AM, Yvart J et al. Seroimmunologic classification of chronic hepatitis in 57 children. *Hepatology* 1983; 3: 407-9.
- Gregorio GV, Portman B, Reid E, Donaldson PT, Doherty DG, McCaryney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood – A 20-year experience. *Hepatology* 1997; 25: 541-7.
- Silva LC, Carrilho FJ, Di Pietro A, Granato C, Corrêa NS, Antonelli R, et al. Chronic hepatitis in São Paulo, Brazil. General data and clinical forms. *Gastrointest Hepatol* 1986; 9: 340-3.
- Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Alvarez F, Khalil SH et al. Chronic active hepatitis associated with anti-liver kidney microsome antibody type 1: a second type of “autoimmune” hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1333-9.
- Manns MP, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer Zum Büschenfelde KH. Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987; 1: 292-4.
- Stechemesser E, Klein R, Berg PA. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993; 18:1-9.
- Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1159-66.
- Manns MP, Johnson EF, Griffin KJ, Tan EM, Sullivan KF. Major antigen of liver kidney microsomal antibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450db1. *J Clin Invest* 1989; 83:1066-72.
- Yamamoto AM, Cresteil D, Boniface O, Clerd FF, Alvarez F. Identification and analysis of cytochrome P450IID6 antigenic sites recognized by anti-liver-kidney microsome type-1 antibodies (KLM-1). *Eur J Immunol* 1993; 23:1105-11.
- Lenzi M, Manotti P, Muratori L, Cataleta M, Ballardini G, Cassani F, Bianchi FB. Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995; 36:749-54.
- Abuaf N, Johanet C, Chretien P, Martini E, Soulier E, Laperche S, Homberg JC. Characterization of the liver cytosol antigen type 1 reacting with auto-antibodies in chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992; 6: 892-8.
- Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, McFarlane IG, Johnson PJ, Williams R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leucocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology* 1991;13:701-6.
- Seki T, Kiyosawa K, Inoko H, Ota M. Association of autoimmune hepatitis with HLA-Bw54 and DR4 in Japanese patients. *Hepatology* 1990; 12:1300-4.
- Fainboim L, Marcos Y, Pando M, Capucchio M, Reyes GB, Galoppo C, et al. Chronic active autoimmune hepatitis in children. Strong association with a particular HLA-DR6 (DRB1*1301) haplotype. *Hum Immunol* 1994;41:146-50.
- Bittencourt PL, Goldberg AC, Caçado ER, Porta G, Carrilho FJ, Farias AQ, et al. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1906-13.
- Porta G, Gayotto LCC, Alvarez F. Anti-liver-kidney microsome antibody-positive autoimmune hepatitis presenting as fulminant liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 138-140.

21. Mowat AP. Autoimmune chronic active hepatitis. In: Mowat AP. *Liver disorders in childhood*. 3ª ed. Butterworth Heinemann; 1993. p.187-96.
22. Czaja AJ. Diagnosis, prognosis, and treatment of classical autoimmune chronic active hepatitis. In: Krawitt EL, Wiesner RH, eds. *Autoimmune Liver Diseases*. New York: Raven Press; 1991. p.143-66.
23. Bianchi L. Liver biopsy interpretation in hepatitis. Part II: Histopathology and classification of acute and chronic viral hepatitis differential diagnosis. *Pathol Res Pract* 1983; 178: 180-213.
24. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
25. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cançado ER et al. International autoimmune hepatitis group. Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-38.
26. Todros L, Touscoz G, D'Urso N, Durazzo M, Albano E, Poli G et al. Hepatitis C virus-related chronic liver disease with autoantibodies to liver-kidney microsomes (LKM). Clinical characterization from idiopathic LKM-positive disorders. *J Hepatol* 1991; 13: 128-31.
27. Krawitt EL, Porta G. Autoimmune hepatitis. In: Wolfe MM, ed. *Therapy of digestive disorders*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1999. p.307-14.
28. Porta G. Hepatite auto-imune na infância. Análise clínico-laboratorial, histológica e evolutiva [tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1993. p.189.
29. Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggettoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback LR et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972; 63: 820-33.
30. Neuberger J, Calne R, Portmann BS, Williams R. Recurrence of autoimmune chronic active hepatitis following orthotopic liver grafting. *Transplantation* 1984; 37: 363-5.
31. Amedee-Manesme O, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel M, Polonowski C, Baudon JJ et al. Sclerosing cholangitis with neonatal onset. *J Pediatr* 1987; 111: 225-9.

Endereço para correspondência:

Dra. Gilda Porta

Rua João Moura, 647 - conj. 71- Jardim América

CEP 05412-911- São Paulo - SP