



ARTIGO ORIGINAL

Hepatite auto-imune em crianças e adolescentes: estudo clínico, diagnóstico e resposta terapêutica

*Autoimmune hepatitis in children and adolescents:
clinical study, diagnosis and therapeutic response*

Alexandre R. Ferreira¹, Mariza L.V. Roquete², Francisco J. Penna³, Nivaldo H. Toppa⁴

Resumo

Objetivo: avaliar o quadro clínico, laboratorial, histopatológico e a resposta ao tratamento imunossupressor em crianças e adolescentes com hepatite auto-imune.

Métodos: estudo descritivo de trinta e nove crianças e adolescentes, atendidos no setor de gastroenterologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de 1986 a 1998.

Resultados: a idade variou de 1,6 a 17 anos (média $8,7 \pm 3,49$), com predomínio do sexo feminino (87,2%). Ocorreram três formas de apresentação clínica: crônica (53,9%), aguda (41%) e falência hepática grave (5,1%). A alteração laboratorial mais relevante foi a elevação das aminotransferases e gama-globulina. O fator antinuclear foi positivo em 66,7% dos pacientes, antimúsculo liso em 52,8%, e o antimicrosomal de fígado e rim em 3%. Na histopatologia, destacaram-se a necrose em saca-bocados (93,7%), inflamação portal moderada a acentuada (78,1%), cirrose definitiva e/ou incompleta (76,9%), ausência de lesões dos ductos biliares (93,7%) e presença de rosetas (90,6%). No tratamento, 77,8% obtiveram resposta completa, com efeitos colaterais em 27,8% dos pacientes. Ocorreram sete (17,9%) óbitos. No decurso do tratamento, ocorreu redução com significância estatística do escore z para estatura/idade.

Conclusões: a hepatite auto-imune predomina no sexo feminino, com formas de apresentação clínica variada, presença de auto-anticorpos, elevação das aminotransferases e hipergamaglobulinemia. Predomínio histopatológico de cirrose incipiente e/ou definitiva, com inflamação portal de moderada a acentuada e necrose em saca-bocados. O tratamento com corticosteróide e azatioprina em doses diárias revelou-se efetivo, todavia, a diminuição do escore z para estatura/idade representa, provavelmente, um efeito indesejável do corticóide.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (4): 309-14: hepatite auto-imune, criança, adolescente, diagnóstico, tratamento.

Abstract

Objective: the aim of this study was to evaluate the clinical, laboratory and histopathological characteristics and the response to immunosuppression in children and adolescents with autoimmune hepatitis (AIH).

Methods: the present research is a descriptive study consisting of 39 children and adolescents with AIH who receive care at the Department of Pediatric Gastroenterology of Hospital das Clínicas (UFMG) from 1986 to 1998.

Results: children's age ranged from 1.6 to 17 years (mean 8.7 ± 3.49), most of them were females (87.2%). There were three types of clinical presentations: chronic (53.9%), acute (41%), and serious hepatic failure (5.1%). The most relevant laboratory parameters were the aminotransferases and g-globulin increase. Antinuclear antibodies were positive in 66.7% of the patients, while smooth muscle antibodies were positive in 52.8% and anti-LKM1 in 3% of the patients. In the histopathology the most important findings were the piecemeal necrosis (93.7%), moderate to severe portal inflammation (78.1%), definitive or incomplete cirrhosis (76.9%), absence of lesion of biliary ducts (93.7%) and presence of rosettes (90.6%). During the treatment, 77.8% obtained complete resolution, associated to side effects in 27.8% of them. Seven patients died (17.9%). During the treatment there was significant z score reduction ($p < 0.05$) for height/age.

Conclusions: after carrying out this study, we observed that the typical characteristics of AIH were: female sex, several clinical presentations, increased aminotransferase, and hypergamma-globulinemia. Histopathology showed a predominance of incipient and/or definitive cirrhosis associated with moderate to severe portal inflammation and piecemeal necrosis. Treatment using corticosteroids and azathioprine, turned out to be effective. However, the reduction in the height/age z score probably represents an adverse effect of corticoid treatment.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (4): 309-14: autoimmune hepatitis, children, treatment, clinical, histopathology.

1. Médico especialista em Gastroenterologia Pediátrica pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Mestre em Medicina (Pediatria).

2. Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Coordenadora do subsetor de Hepatologia do Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. Mestre em Medicina (Pediatria).

3. Professor Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.

4. Doutor em Medicina (Patologia).

Artigo submetido em 31.10.01, aceito em 05.06.02.

Introdução

A hepatite auto-imune (HAI) é uma forma de hepatite crônica que acomete um grupo de pacientes que perderam a tolerância imunológica a antígenos do próprio fígado¹⁻⁶. O diagnóstico é baseado na presença de achados clínicos, laboratoriais e exclusão de outras causas de doença hepática crônica. Predomina no sexo feminino, associa-se com hipergamaglobulinemia e outras condições auto-imunes no paciente ou em seus parentes de primeiro grau⁷. É mais frequente entre os indivíduos com antígenos de histocompatibilidade HLA B8, DR3, DR4 e com auto-anticorpos séricos: fator antinuclear (FAN), antimicrosomal de fígado e rim (anti-LKM1), antimúsculo liso (AML), anticorpo contra-antígeno solúvel hepático (anti-SLA), anticorpo anti-receptor da asialoglicoproteína humana (anti-R-ASGP) e antilipoproteína específica da membrana hepática (anti-LSP)^{3,7-11}. Um critério importante para o diagnóstico é a pronta resposta ao tratamento com corticosteróides ou imunossuppressores^{3,7}.

A idade de diagnóstico varia de seis meses de vida até setenta e cinco anos. É rara antes dos dois anos, aumenta em frequência após essa idade, atingindo a incidência máxima entre dez e trinta anos¹². As manifestações da HAI são de amplo espectro clínico: indivíduos assintomáticos com alterações laboratoriais, quadro clínico semelhante à hepatite aguda viral e até a manifestação extrema de insuficiência hepática². A elevação das aminotransferases e hipergamaglobulinemia é o achado laboratorial mais comum^{7,13}. Quanto à histopatologia hepática, são sugestivos da doença: a presença de necrose em saca-bocado periportal ou perisseptal, infiltrado linfoplasmocitário com numerosos plasmócitos, e formação de rosetas⁷.

O tratamento pode ser feito com a prednisona isolada ou associada à azatioprina, e tem como meta a remissão clínica, manutenção das aminotransferases normais ou com no máximo de duas vezes o maior valor de referência, e redução do infiltrado inflamatório hepático^{9,10,13-15}. A resposta, alcançada em mais de dois terços dos pacientes, caracteriza-se pela melhora dos sintomas e redução das aminotransferases. A melhora histológica é mais tardia. Alguns pacientes não respondem ao tratamento, e podem necessitar de transplante hepático¹³.

A maioria das publicações acerca da HAI relata a experiência em adultos, embora já existam algumas publicações sobre crianças e adolescentes^{2,7,11,16-21}. Portanto, julgamos relevante divulgar os resultados da experiência de aproximadamente doze anos de acompanhamento de crianças e de adolescentes no setor de gastroenterologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, com o objetivo de analisar os seguintes aspectos: (a) quadro clínico, achados laboratoriais e histopatológicos; (b) evolução clínica após tratamento imunossupressor, verificando a resposta e recaídas durante o tratamento; (c) complicações decorrentes do tratamento imunossupressor; (d) sobrevida e a evolução antropométrica dos pacientes.

Pacientes e métodos

A presente investigação é um estudo descritivo, resultante da avaliação retrospectiva e prospectiva dos pacientes com HAI atendidos no período de janeiro de 1986 a setembro de 1998. O estudo retrospectivo foi realizado através da revisão de prontuários dos casos já diagnosticados até agosto de 1996, e a avaliação prospectiva a partir de agosto de 1996. O diagnóstico foi estabelecido segundo os critérios do Grupo Internacional para Estudo da HAI, publicados em 1993⁹, e revisados em 1999¹⁵, sendo incluídos os pacientes com diagnóstico definitivo ou provável. Foram incluídas 39 crianças e adolescentes. Desses pacientes, 35 (89,7%) apresentavam diagnóstico definitivo, e quatro (10,3%) apresentavam diagnóstico provável. Foi realizada investigação para exclusão de outras doenças hepáticas crônicas.

Foram classificadas três formas de apresentação clínica: *forma aguda*, semelhante ao quadro clínico da hepatite viral aguda; *forma crônica* (presença de adinamia, anorexia, ascite, hepatomegalia, icterícia intermitente, esplenomegalia); *forma de falência hepática grave*, com apresentação semelhante à insuficiência hepática fulminante. A HAI foi classificada em: *tipo um*, no caso de FAN e/ou AML positivos; e *tipo dois*, quando o antiLKM1 foi positivo. Os pacientes com pesquisa de auto-anticorpos negativa não receberam nenhuma classificação.

A avaliação laboratorial constou de níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA); dosagens das bilirrubinas séricas, proteínas plasmáticas com fracionamento eletroforético; pesquisa quantitativa e qualitativa dos auto-anticorpos antinuclear (FAN), antimúsculo liso (AML) e antimicrosomal fígado e rim (antiLKM1), que foram pesquisados pela técnica de imunofluorescência indireta (IFI). Valores de referência: ALT e AST - de 15 a 35 U/L, gama-globulina - 1,0 a 1,5 g/dl. A avaliação histopatológica hepática foi realizada empregando protocolo baseado nos critérios modificados de Knodell et al.²², e Ishak et al.²³

O esquema de tratamento empregado foi a associação de prednisona e azatioprina, em tomadas diárias, nas doses de 1 a 2 mg/kg/dia (máximo 60 mg/dia) e 1,5 mg/kg/dia (máximo 100 mg/dia), respectivamente. A primeira reavaliação foi realizada com seis semanas, quando a dose da prednisona foi reduzida à metade, sendo as reavaliações posteriores a cada oito semanas, com reduções na dose da prednisona de 5 mg, até atingir 5 mg/dia, mantendo o paciente em remissão clínico-laboratorial. A azatioprina foi mantida na dose inicial. Para os pacientes que no início do tratamento apresentaram leucopenia (global de leucócitos menor que 3.000) e/ou plaquetopenia (menor que 50.000), foi administrada somente a prednisona, sendo acrescentada azatioprina após melhora desses parâmetros; caso contrário, foi mantida somente a prednisona. A resposta ao tratamento foi avaliada segundo os critérios do Grupo Internacional para Estudo da HAI, publicados em 1993⁹ (Tabela 1).

Tabela 1 - Definição da resposta ao tratamento

Resposta	Definição
Completa	Melhora dos sintomas, com melhora de pelo menos 50% da função hepática no primeiro mês de tratamento, com níveis de aminotransferases mantendo-se abaixo de duas vezes o limite superior da normalidade em seis meses, durante as reduções em direção à terapia de manutenção
Parcial	Melhora dos sintomas junto com melhora de pelo menos 50% dos testes de função hepática durante os primeiros dois anos de tratamento, com decréscimos progressivos, com aminotransferases acima dos valores de referência com um ano de tratamento
Ausência de resposta	Provas de função hepática com melhora acima de 50% dos valores iniciais durante o primeiro ou segundo mês, mas não chegando ao normal, e sem melhora nos próximos seis meses, se a dose dos corticosteróides é aumentada ou se os sintomas se resolvem
Falha do tratamento	As condições do paciente continuam a deteriorar, apesar da melhora em alguns dos parâmetros de atividade da doença

Função hepática: aminotransferases, bilirrubina total, gamaglobulina ou IgG; 50% de melhora = a alteração nos parâmetros (em direção ao normal) de 50% da diferença entre o valor inicial e o limite superior da normalidade. Fonte: Johnson & McFarlane, 1993.

A análise estatística foi realizada através do programa Epi-Info 6.04²⁴. As avaliações dos dados antropométricos foram obtidas através do programa Epi-Info (Epinut), com valores de escore z para peso/idade e altura/idade, utilizando o padrão de referência do NCHS (*The National Center for Health Statistics*)²⁴. Empregou-se o teste t de student para a comparação de médias. A comparação da distribuição de variável foi analisada através do teste exato de Fisher (bicaudal) e do qui-quadrado (Yates). A probabilidade de significância foi considerada significativa quando inferior a 0,05 ($p < 0,05$). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas da UFMG.

Resultados

Dos 39 pacientes, 34 eram do sexo feminino (87,2%), com uma idade à admissão no ambulatório que variou de 1,6 a 17 anos (média: 8,7; desvio-padrão (DP) \pm 3,49).

As formas de apresentação foram: quadro crônico, 21/39 pacientes (53,9%); quadro agudo, 16/39 (41%); e falência hepática grave em dois casos (5,1%). No total dos 39 pacientes, 35 (89,7%) foram classificados como HAI tipo um, um paciente (2,6%) tipo dois, e em três pacientes (7,7%) os auto-anticorpos encontravam-se negativos.

Os principais achados laboratoriais ao diagnóstico de HAI foram: elevação da ALT (média 377 U/L; DP 351) e AST (média 523 U/L; DP 485); e hipergamaglobulinemia

(média 3 g/dl; DP 1,25). A pesquisa do fator antinuclear (FAN) apresentou positividade em 26/39 pacientes (66,7%) com títulos variando de 1:40 a 1:5120 (média de 1:390 \pm 1:1022). O AML com positividade em 19/36 pacientes (52,8%), com um título que variou de 1:20 a 1:5120 (média 1:828 \pm 1:1222), e a pesquisa do antiLKM1 foi positiva em 1/33 paciente (3%), com título de 1:160. Em três pacientes (7,6%) os auto-anticorpos foram negativos. Em três pacientes não se investigou a presença de AML, e o antiLKM1 não foi investigado em seis pacientes; todos os pacientes apresentavam diagnóstico definitivo.

Na análise histopatológica, as principais alterações foram necrose em saca-bocados (93,7%), inflamação portal moderada a acentuada (78,1%), cirrose definitiva e/ou incompleta (76,9%), ausência de lesões dos ductos biliares (93,7%) e presença de rosetas (90,6%) (Tabela 2). A avaliação da graduação histopatológica hepática foi possível em trinta e dois dos trinta e nove pacientes com diagnóstico de HAI, em decorrência do material obtido bastante fragmentado, com número reduzido de espaços porta.

A resposta ao tratamento foi avaliada em 36 pacientes que estavam em uso dos medicamentos. Foi observada resposta completa em 77,8% dos pacientes, resposta parcial em 8,3%, falha ao tratamento em 11,1%, e em um paciente o tempo de seguimento de seis meses não foi suficiente para a avaliação da resposta terapêutica (Tabela 3). Em três casos não foi avaliada a resposta ao tratamento – em um caso o paciente foi a óbito antes do início do tratamento, e em dois casos não ocorreu adesão ao tratamento. Na avaliação dos 36 pacientes em uso da medicação, ocorreram complicações decorrentes do tratamento, que causaram

Tabela 2 - Avaliação da histopatologia, de acordo com a forma de apresentação clínica de pacientes com HAI, do Ambulatório de Hepatologia do Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG

Dados histológicos	Apresentação clínica			Total
	Aguda	Crônica	Falência hepática	
Cirrose				
Incipiente	04/16	04/21	–	08/39
Instalada	08/16	12/21	2/2	22/39
Fibrose	04/16	05/21	–	09/39
Necrose saca-bocado	15/15	15/17	–	30/32
Inflamação portal				
Leve	2/15	06/17	–	07/32
Moderada	7/15	10/17	–	17/32
Acentuada	6/15	01/17	–	08/32
Ausência de lesão ductal	14/15	16/17	–	30/32
Folículo linfóide	03/15	06/17	–	09/32
Esteatose	02/15	01/17	–	03/32

Tabela 3 - Avaliação do tratamento, de acordo com a forma de apresentação clínica de pacientes com HAI, do Ambulatório de Hepatologia do Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG

Tratamento	Apresentação clínica			Total
	Aguda	Crônica hepática	Falência	
Resposta ao tratamento				
Completa	14/16	14/19	–	28/36
Parcial	01/16	01/19	1/1	03/36
Falha	01/16	03/19	–	04/36
Pouco tempo de avaliação	–	01/19	–	01/36
Complicações	03/16	06/19	1/1	10/36
Tratamento				
Prednisona e Azatioprina	10/16	09/19	–	19/36
Prednisona	02/16	05/19	1/1	08/36
Prednisona depois Azatioprina	04/16	05/19	–	09/36

interrupção do mesmo ou reajuste da dose em 27,8% dos pacientes (três casos de sepse, dois de leucopenia, um de catarata subcapsular, um de distúrbio gastrointestinal, um de pancitopenia, um de *diabetes mellitus* e um de encefalopatia). Ocorreu redução com significância estatística ($p < 0,05$) do escore z para estatura/idade do primeiro ao quinto ano de tratamento (Tabela 4).

O tempo de acompanhamento dos 39 pacientes variou de 3,9 a 141,6 meses, com média de $47 \pm 34,8$ meses. Ocorreram sete óbitos (17,9%), e dois pacientes (5,1%) abandonaram o acompanhamento após 14,7 e 75,5 meses.

O tempo de tratamento de seis pacientes que morreram variou de 2,8 a 114,2 meses, com média de $37,6 (\pm 16,3)$.

Discussão

A HAI é uma entidade rara na criança, havendo poucas séries pediátricas na literatura^{2,7,11,16-21}. Achado constante, tanto na criança quanto no adulto, é a predominância no sexo feminino (60 a 75%)^{2,21,25,26}, podendo apresentar-se sob formas variadas: indivíduo assintomático com elevação isolada das aminotransferases; curso clínico insidioso e, às vezes, flutuante; semelhante à hepatite aguda ou apresentar-se com insuficiência hepática fulminante. Um quadro clínico indistinguível da hepatite aguda viral pode ser a manifestação inicial em 40 a 70% dos pacientes com HAI^{2,11,20,21}.

Os achados laboratoriais sugestivos de HAI são hiper-gamaglobulinemia, títulos elevados de auto-anticorpos e aumento da atividade das aminotransferases, sendo indispensável à exclusão de outras causas de hepatopatia crônica^{7,9,11,17-21}. A presença dos auto-anticorpos é importante para se fazer o diagnóstico da hepatite auto-imune, mas sua ausência não é suficiente para excluir a doença. Eles são o principal achado da hepatite auto-imune, e raros na criança saudável, sendo que na faixa pediátrica, mesmo os títulos como 1:20 são considerados significativos para o diagnóstico da HAI¹⁰. A positividade do FAN em estudos pediátricos varia de 27,6% a 38,4%^{11,21,27}, enquanto que o AML tem variado de 50% a 76,6%^{11,21}. O antiLKM1 é um auto-anticorpo que caracteriza a HAI tipo 2, e apresenta maior positividade na faixa pediátrica^{2,11}. A negatividade dos auto-anticorpos FAN, AML e antiLKM1, é relatada na literatura em 20 a 30% das HAI^{9,28}.

As lesões histopatológicas encontradas na HAI podem variar, dependendo do grau e estágio da doença, não sendo, a exemplo de outros parâmetros clínicos e laboratoriais, imprescindível para o diagnóstico e o início do tratamento.

Tabela 4 - Avaliação da diferença do escore z para estatura/idade, ao longo do tratamento, de pacientes com HAI do Ambulatório de Hepatologia do Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG

Tempo de tratamento (anos)	Número de pacientes	Média escore z altura*	Média escore z altura em períodos†	Diferença entre o escore z altura‡	Diferença (p) escore z altura§
1	34	-0,655	-1,059	-0,396	0,0000
2	23	-0,877	-1,365	-0,488	0,0001
3	18	-0,757	-1,350	-0,593	0,0008
4	13	-0,649	-1,330	-0,680	0,0187
5	10	-0,500	-1,270	-0,751	0,0358
6	8	-0,534	-1,362	-0,844	0,0698

* Média do escore z da altura/idade no início do tratamento.

† Média do escore z da altura/idade no final do período de tratamento, em anos.

‡ Diferença entre o escore z da altura/idade do início em relação ao final do período de tratamento, em anos.

§ Valor "p" da diferença escore z da altura/idade antes do tratamento em relação após cada ano de início do tratamento (valor p).

A presença de cirrose definitiva ou incipiente é o achado mais freqüente à época do diagnóstico, sendo encontrada nas séries pediátricas em 59% a 100% dos casos^{2,7,21}. A necrose em saca-bocados foi evidente em 93,7% dos nossos pacientes, a exemplo do observado na literatura, em que ocorre em até 100%^{11,17,18}, podendo também ser encontrada na hepatite crônica associada a drogas e vírus, e na cirrose biliar primária^{29,30}. O infiltrado inflamatório no trato portal representa um dos achados mais freqüentes na HAI, podendo ser a única anormalidade histológica. As lesões de ductos biliares são mais freqüentes na colangite esclerosante primária^{11,21}, enquanto a esteatose e os folículos linfóides são mais observados na hepatite crônica pelo vírus C, e com menor freqüência na HAI³¹.

A resposta à terapia é avaliada através da melhora dos sinais e sintomas, melhora dos índices laboratoriais de inflamação hepática e da função de síntese hepática. A avaliação histopatológica pode ser realizada para avaliar a progressão do paciente durante a terapia, embora a remissão da atividade inflamatória seja mais tardia e dissociada da melhora bioquímica³². Encontramos bons resultados com o esquema terapêutico realizado, sendo condizente com a experiência relatada na literatura, na qual a resposta completa ao tratamento varia de 65 a 80%^{2,7,11,33,35}.

A presença de efeitos colaterais como fácies cushingóide e ganho de peso podem ser observados em todos os pacientes, sendo toleráveis e sem necessidade de interrupção do tratamento^{21,25}. Complicações mais sérias que levaram à necessidade de redução ou interrupção da medicação foram observadas em 27,8% dos nossos pacientes. Porta¹¹ relatou baixa freqüência de efeitos colaterais associados ao uso de corticóide em dias alternados, já Maggiore *et al.*² observaram complicações em 35,5% dos casos. A freqüência de óbitos, nas séries pediátricas, varia de 9,7 a 20%^{2,7,11,21}, dados semelhantes aos relatados nesta casuística.

Clark & Fitzgerald, avaliando crianças com diagnóstico de hepatite crônica ativa, observaram velocidade de crescimento acelerada naquelas que recebiam corticosteróides em dias alternados, e retardada nos que recebiam doses diárias³⁴. Porta¹¹, usando corticosteróide em dias alternados, não observou diferença significativa em relação à evolução pômbero-estatural, enquanto que Maggiore *et al.*¹⁸ relataram diminuição na velocidade de crescimento das crianças durante a terapia inicial com corticóide, seguida de retomada da velocidade quando o tratamento com prednisona foi realizado em dias alternados, ou quando a dose foi diminuída gradativamente. Em relação ao escore z para estatura/idade, observamos redução ao longo do tratamento, podendo estar associada ao uso diário de corticóide, contudo essa hipótese deve ser avaliada com cautela, visto que o delineamento do estudo não permite conclusões generalizadas.

Conclui-se que a HAI predomina no sexo feminino, com formas de apresentação que podem variar desde formas agudas, crônicas e falência hepática grave. Na análise

histopatológica, destaca-se inflamação portal de moderada a acentuada, sendo a presença de cirrose o achado mais freqüente. Os achados laboratoriais de atividade das aminotransferases elevada, presença de hipergamaglobulinemia e de auto-anticorpos são os mais encontrados, devendo o diagnóstico ser baseado nesse conjunto de dados e na resposta à terapêutica. O esquema de tratamento utilizado em nosso serviço demonstrou bons resultados, com percentual considerável de complicações, o que nos levou a rever o esquema atual de uso diário de corticosteróide.

Referências bibliográficas

1. Maddrey WC. Subdivisions of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1372-5.
2. Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, *et al.* Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:376-81.
3. Payne JA. Chronic hepatitis: pathogenesis and treatment. *Dis Mon* 1988;34:109-59.
4. Porta G, Bonfa E, Miura IK, Pugliese RS, Cossermelli W, Oliveira RM. Chronic active hepatitis associated with anti-liver-kidney microsome antibody type 1. *Arq Gastroenterol* 1988;25:86-8.
5. Zetterman RK. Chronic hepatitis: is it persistent, active, or just chronic? *Am J Gastroenterol* 1993;88:1-2.
6. Desmet VJ, Gerver M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
7. Maggiore G, Bernard O, Homberg JC, Hadchouel M, Alvarez F, Hadchouel P, *et al.* Liver disease associated with anti-liver-kidney microsome antibody in children. *J Pediatr* 1986;108:399-404.
8. Maggiore G, Porta G, Bernard O, Hadchouel M, Alvarez F, Homberg JC, *et al.* Autoimmune hepatitis with initial presentation as acute hepatic failure in young children. *J Pediatr* 1990;116:280-2.
9. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
10. Mieli-Vergani G, Vergani D. Progress in pediatric autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 1994;14:282-8.
11. Porta G. Hepatite auto-imune na infância: análise clínico-laboratorial, histológica e evolutiva.: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo: São Paulo; 1993.
12. Vento S, Garofano T, Di Perri G, Dolci L, Concia E, Bassetti D. Identification of hepatitis A virus as a trigger for auto-immune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991;337:1183-7.
13. Mieli-Vergani G, Lobo-Yeo A, McFarlane BM, McFarlane IG, Mowat AP, Vergani D. Different immune mechanisms leading to autoimmunity in primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis of childhood. *Hepatology* 1989;9:198-203.
14. Johnson PJ, McFarlane IG. Chronic active hepatitis. *Gut* 1991; Supl: 63-72.
15. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, *et al.* International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.

16. Dubois RS, Silverman A. Treatment of chronic active hepatitis in children. *Postgrad Med J* 1974;50:386-91.
17. Arasu TS, Wyllie R, Hatch TF. Management of chronic aggressive hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 1979;95:514-22.
18. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr* 1984;104:839-44.
19. Vegnente A, Larcher VF, Mowat AP, Portmann B, Williams R. Duration of chronic active hepatitis and the development of cirrhosis. *Arch Dis Child* 1984;59:330-5.
20. Codoner-Franch P, Bernard O, Maggiore G, Alagille D, Alvarez F. Clinical and immunological heterogeneity of anti-liver-kidney microsome antibody-positive autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9:436-40.
21. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McDartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541-7.
22. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Graig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.
23. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, Groote JD, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
24. Dean AG, Dean JA, Culombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton A, et al. Epi-Info, version 6; a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Centers of Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; 1994.
25. Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. In: Krawitt EL, Wiesner RH, Nishioka M, editores. *Autoimmune liver diseases*. 2ª ed. Amsterdam: Elsevier; 1998. p.499-516.
26. Porta G, Gayotto LCC, Alvarez F. Anti-liver-kidney microsome antibody-positive autoimmune hepatitis presenting as fulminant liver failure. *J Gastroenterol Nutr* 1990;11:138-40.
27. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Genetic predisposition for the immunological features of chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993;18:816-22.
28. Meyer Zum Buschenfelde KH. Autoimmune hepatitis – definition-classification-histopathology-immunopathogenesis. *Virchows Arch* 1996;429:1-12.
29. Popper H, Geller SA. Pathogenetic considerations in the histologic diagnosis of drug-induced injury. In: Fenoglio CM, Wolff M, editores. *Progress in Surgical Pathology vol. III*. Mansson: New York; 1981. p.233-46.
30. Wright R. Drug-induced chronic hepatitis. *Springer Seminars in Immunopathology* 1980;3:331-8.
31. Batts KP, Ludwig J. Histopathology of autoimmune hepatitis. In: Krawitt EL, Wiesner RH, Nishioka M, editores. *Autoimmune liver diseases*. 2ª ed. Amsterdam: Elsevier; 1998. p.115-40.
32. Maddrey WC, Combes B. Therapeutic concepts for the management of idiopathic autoimmune chronic hepatitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:248-55.
33. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FB. Antinuclear antibodies and patterns of nuclear immunofluorescence in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:1688-96.
34. Clark JH, Fitzgerald JF. Effect of exogenous corticosteroid therapy on growth in children with HBsAg-negative chronic aggressive hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:72-6.

Endereço para correspondência:

Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira

Rua Mônica, 166 - apto. 201

CEP 35700-358 – Sete Lagoas, MG

Fone: (31) 3772.0909

E-mail: alexfer@net.em.com.br