



## EDITORIAL

### Autoimmune hepatitis in children ☆,☆☆

### Hepatite autoimune em crianças

Fernando Alvarez



Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHU-Sainte Justine), Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Pediatrics, Montreal, Canadá

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença inflamatória do fígado secundária a uma perda de tolerância imunológica contra antígenos hepáticos, resulta na destruição progressiva do parênquima hepático.<sup>1</sup> O artigo de Porta et al. nesta edição descreve as características clínicas, laboratoriais e histológicas de uma grande coorte de crianças com HAI, inclusive uma análise da resposta ao tratamento e desfecho.<sup>2</sup> Este estudo multicêntrico apresenta os resultados de uma revisão retrospectiva de prontuários médicos de 828 crianças, representa a maior série da literatura mundial.

Uma das principais características da HAI é o seu curso flutuante, explica parcialmente o atraso entre os primeiros sintomas ou sinais e o diagnóstico da doença, retarda o início do tratamento imunossupressor e, por conseguinte, aumenta o risco de desenvolvimento de cirrose e insuficiência hepática.<sup>1</sup> Na presente série, o tempo registrado entre o início e o diagnóstico foi de 11 e 15 meses para a HAI tipo 1 e tipo 2, respectivamente. Para evitar esse atraso, a HAI deve ser incluída no diagnóstico diferencial de qualquer anomalia hepática, desde a descoberta acidental de altos níveis séricos de transaminases até sinais de doença hepática crônica, tendo em mente que a melhoria parcial espontânea de sinais clínicos ou laboratoriais pode ocorrer durante o curso

da doença. Claramente mostrado na tabela 2 do artigo de Porta et al.,<sup>2</sup> o nível sérico normal da relação ALT/AST não elimina o diagnóstico de HAI. Principalmente em adolescentes, um aumento normal ou leve da relação ALT/AST está associado a uma leve inflamação na biópsia hepática.<sup>3</sup>

A hepatite aguda é a forma mais frequente da HAI, embora em alguns desses casos a fibrose hepática já esteja presente na biópsia hepática, indica uma evolução subclínica prévia.<sup>1-4</sup> Nesta coorte, mais da metade das crianças apresentou hepatite aguda, tanto na HAI tipo 1 quanto no tipo 2. Além disso, mais de um terço apresentou sinais de insuficiência hepática e 3,6 a 10% das crianças apresentaram hepatite fulminante. A função hepática é mais frequentemente afetada no diagnóstico em crianças com HAI tipo 2.<sup>5,6</sup>

No seguimento dos pacientes relatados, uma colangiografia foi feita em pacientes com GGT alto durante o monitoramento da doença ou naqueles que não responderam ao tratamento. Essa não é a melhor abordagem; seria mais apropriado procurar ductos biliares anormais (colangite esclerosante) ao diagnóstico em todas as crianças com HAI tipo 1, com valores séricos de GGT > 7-10 vezes os valores normais e/ou proliferação de neoductos na biópsia hepática, fibrose periductal ou dano do epitélio biliar. Também deve-se considerar que 10 a 15% das crianças com sinais de HAI podem apresentar “colangite esclerosante de pequenos ductos”, nos quais apenas anomalias histológicas do ducto biliar são registradas, mas a colangiografia não mostra anomalias nos grandes ductos biliares.<sup>1,7</sup>

Doenças autoimunes extra-hepáticas estão presentes em mais de 20% dos pacientes no momento do diagnóstico, mesmo que esses sejam pacientes muito jovens, como mostra Porta et al.<sup>2</sup> Doenças autoimunes também são encontradas em parentes de primeiro grau, em proporções

DOIs se referem aos artigos:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.04.007>,

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.08.001>

☆ Como citar este artigo: Alvarez F. Autoimmune hepatitis in children. J Pediatr (Rio J). 2019;95:382–4.

☆☆ Ver Porta et al. nas páginas 419-27.

E-mail: [fernando.alvarez@umontreal.ca](mailto:fernando.alvarez@umontreal.ca)

semelhantes. Além disso, na investigação inicial de crianças com HAI, é indicado procurar as doenças autoimunes extra-hepáticas mais frequentes, principalmente aquelas que influenciam a escolha do medicamento imunossupressor a ser prescrito. Em crianças com diabetes, a prednisona não deve ser a primeira escolha, enquanto a ciclosporina deve ser evitada em crianças com glomerulonefrite.<sup>1</sup>

A possibilidade de HAI também deve ser suspeitada em crianças com aumento das enzimas hepáticas e com qualquer doença autoimune extra-hepática. A inflamação intestinal na doença celíaca ou nas doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn ou a colite ulcerativa, frequentemente mostra um aumento de aminotransferases séricas no momento do diagnóstico. Na maioria dos casos, os aumentos dos níveis de ALT/AST são leves ou moderados e normalizam após o início do tratamento. Tais aumentos são o resultado de células T ativadas aprisionadas no fígado e que morrem por apoptose, a chamada hepatite *bystander*.<sup>8</sup> No entanto, em algumas dessas crianças, testes hepáticos anormais são a manifestação de HAI, necessitam de tratamento específico. Pacientes com HAI compartilham alelos HLA de suscetibilidade e deficiência de IgA com pacientes com doença celíaca, bem como outras doenças autoimunes.<sup>9</sup>

A incidência de cirrose foi relativamente baixa na população relatada; isso pode ser devido ao fato de 20% dos pacientes não terem feito biópsia hepática e os motivos pelos quais não fizeram não foram descritos. A presença de insuficiência hepática pode impedir a biópsia do fígado em crianças com sinais de doença hepática crônica, explica a diminuição no número de pacientes registrados com cirrose. Outra possibilidade é um erro de amostragem, já que uma biópsia hepática com agulha nem sempre permite a identificação de nódulos. Em contraste, a fibrose foi encontrada em mais de dois terços das crianças na biópsia; infelizmente, o estágio da fibrose não é relatado no artigo. Não há característica histológica patognomônica da HAI; no entanto, a observação de plasmócitos no trato portal e a hepatite de interface são de grande ajuda, mas sua ausência não exclui o diagnóstico. O curso flutuante do processo inflamatório explica essa possibilidade.<sup>1,3</sup>

Autoanticorpos circulantes contribuem para a abordagem diagnóstica. Infelizmente, em cerca de 10% das crianças com HAI esses marcadores estão ausentes e os pacientes são classificados como portadores de HAI soronegativa.<sup>1</sup> Em algumas dessas crianças, os autoanticorpos são detectados no fim do seguimento, principalmente após um episódio de recaída. A HAI soronegativa não foi incluída no presente relato, mas não deve ser ignorada, uma vez que essas crianças apresentam boa resposta a um tratamento imunossupressor. Não foram testados os autoanticorpos anti-citosol hepático tipo 1 (LC1), foram excluídas desse estudo cerca de 10% das crianças com HAI tipo 2 que expressam apenas esse marcador.<sup>10</sup> Os autores reconheceram esses vieses e que os dados do artigo não representam a real prevalência de HAI em pacientes pediátricos no Brasil.

O tratamento imunossupressor é indicado para o controle da inflamação do fígado. O tratamento padrão consiste na administração de prednisona ou a associação de prednisona e azatioprina, geralmente em doses de 2 mg/kg/dia e 1,5 a 2 mg/kg/dia, respectivamente.<sup>3,4,11</sup> Outros medicamentos imunossupressores, como inibidores da calcineurina ou micofenolato mofetil, são considerados para pacientes

com inflamação hepática cortico-dependente ou cortico-resistente, ou em pacientes cujo estado clínico contraindica a terapia padrão. Os inibidores de calcineurina também foram usados para induzir o controle da inflamação, foram posteriormente substituídos por corticosteroide e azatioprina em doses baixas.<sup>12</sup> A budesonida (Entocort), um corticosteroide extraído principalmente na primeira passagem pelo fígado, tem sido proposta como uma alternativa para a prednisona.<sup>13</sup> Entretanto, a eficácia da budesonida é menor do que a da prednisona como parte da terapia inicial; portanto, não é recomendada para esse uso em crianças.<sup>13</sup> O objetivo do tratamento é obter uma remissão completa, que é avaliada como a normalização da ALT/AST sérica e da IgG plasmática (ou gamaglobulinas). Na maioria das séries pediátricas publicadas, a remissão completa é relatada entre 80 a mais de 90%. Nesta grande coorte, a remissão foi de 74,7%, relativamente baixa em pacientes com HAI tipo 1. Muitas especulações podem ser propostas para explicar tais resultados: 1) crianças com colangite esclerosante foram incluídas na análise, apesar de se saber que esses pacientes não respondem bem à imunossupressão; 2) a colangite esclerosante foi subdiagnosticada, uma vez que a colangiografia não foi feita para todos os pacientes com HAI tipo 1; e 3) as doses de prednisona foram menores do que as normalmente prescritas, mesmo que isso pareça menos provável, já que as crianças com HAI tipo 2 responderam conforme o esperado.

Os níveis de bilirrubina e índice internacional normalizado (INR) ou tempo de protrombina são fatores prognósticos da resposta ao tratamento, bem como a presença de cirrose.<sup>11</sup> Os níveis de bilirrubina total e direta e a cirrose (fibrose) não foram estatisticamente significantes entre as HAI tipo 1 e 2, embora mais pacientes com HAI tipo 2 apresentem insuficiência hepática (INR > 1,5) e insuficiência hepática fulminante (não definida nesse trabalho). No entanto, crianças com HAI tipo 2 apresentaram uma resposta melhor e mais rápida à imunossupressão. Além disso, a porcentagem de crianças que necessitaram de transplante de fígado foi semelhante na HAI tipo 1 e tipo 2, embora quase o dobro de pacientes com HAI tipo 1 tenha morrido durante a evolução. Estudos prospectivos ou de revisão dos dados já coletados podem fornecer algumas respostas a esses resultados intrigantes, se observarmos que a maioria dos trabalhos publicados considera a HAI tipo 2 em crianças como uma doença mais grave.

O trabalho de G. Porta et al. publicado nesta revista representa um esforço gigantesco, requer uma forte liderança e uma grande dedicação de todos os autores. Mesmo que esse estudo mostre uma série de deficiências menores devido à sua natureza multicêntrica retrospectiva, ele pode ser considerado uma importante contribuição para o conhecimento da HAI em crianças. Esse tipo de trabalho permite o compartilhamento de critérios entre os participantes, uniformiza as abordagens de diagnóstico e tratamento e a elaboração de estudos prospectivos para responder muitas das questões levantadas.

## Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Alvarez F. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2006;10:89–107.
2. Porta G, Carvalho E, Santos JL, Gama J, Borges CV, Seixas RB, et al. Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95:419–27.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Porta G, Gayotto LC, Alvarez F. Anti-liver-kidney microsome antibody-positive autoimmune hepatitis presenting as fulminant liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;11:138–44.
7. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001;33:544–53.
8. Alvarez F. The diagnosis and classification of immune-mediated hepatic diseases. In: Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP, editors. *Liver immunology: principles and practice.* 2nd ed. New York, USA: Springer Science+Business Media; 2014. p. 95–109.
9. Beland K, Lapierre P, Alvarez F. Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1025–34.
10. Bridoux-Henno L, Maggiore G, Johanet C, Fabre M, Vajro P, Dommergues J-P, et al. Features and outcome of autoimmune hepatitis type 2 presenting with isolated positivity for anti-liver cytosol antibody. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:825–30.
11. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology.* 1997;25:541–7.
12. Alvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatology.* 1999;30:222–7.
13. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, et al. Budesonide *versus* prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr.* 2013;163:1347.