



Hepatite Autoimune em Idade Pediátrica Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico

Joana Maria Soares de Queirós

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Professor Doutor Jorge Luiz dos Santos
Co-orientadora: Professora Doutora Gilda Porta

maio de 2022

Dedicatória

Aos meus pais, pelo apoio incondicional.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Jorge Santos, que sempre se demonstrou disponível para partilhar os seus conhecimentos e conselhos, e que me deu a oportunidade de desenvolver este tema.

À FCS-UBI por todos os ensinamentos e lições para o futuro.

A todos os meus amigos, em particular à FNO, que tornou a cidade da Covilhã numa segunda casa.

À minha família, por todo o esforço, compreensão e apoio ao longo dos últimos 6 anos.

Resumo

Introdução

A Hepatite Autoimune é uma doença hepática crônica caracterizada por presença de autoanticorpos contra os hepatócitos. As manifestações clínicas da doença são muito variáveis e a apresentação pode ir de assintomática até hepatite fulminante, com necessidade de transplante hepático. O diagnóstico é feito com base nas manifestações clínicas, avaliação laboratoriais e características histológica. A maioria dos doentes responde favoravelmente ao tratamento de primeira linha, apresentando um bom prognóstico.

Objetivos

Com esta dissertação pretende-se contextualizar e compreender as características específicas da Hepatite Autoimune em idade pediátrica, destacando as principais diferenças para com os adultos, dando enfoque nos métodos diagnósticos e terapêuticos existentes.

Metodologia

Para a elaboração desta revisão bibliográfica foi realizada uma pesquisa na Plataforma *PubMed*, utilizando os termos (Pediatric OR juvenile OR child OR children OR infant OR neonatal) AND (“autoimmune hepatitis” OR “sclerosing cholangitis” OR “autoimmune sclerosing cholangitis” OR “overlap syndrome”) AND (cause OR pathophysiology OR etiology OR etiopathogenesis OR diagnosis OR pathology OR histopathology OR histology OR laboratory OR imaging OR therapeutics OR therapy OR treatment OR prognosis OR complications OR guidelines OR “quality of life”). Adicionalmente, foram consultados livros, artigos e recomendações com relevo para o tema.

Conclusão

A Hepatite Autoimune apresenta uma tendência crescente em todo o mundo, sendo a incidência maior em idade adulta. No entanto, as crianças apresentam um curso de doença tipicamente mais agressivo, sendo mais comum a existência de insuficiência hepática aguda. Existem critérios de diagnóstico específicos para a idade pediátrica e, sendo que a associação da doença a colangite esclerosante autoimune é muito mais frequente nas crianças, a sua exclusão é essencial ao estabelecimento do diagnóstico. O tratamento de

primeira linha é semelhante ao usado em idade adulta, com diferentes doses, sendo que a resposta é positiva na maioria das crianças. No entanto, nesta faixa etária a remissão é menos comum, pelo que a grande parte dos doentes terá de continuar a farmacoterapia pelo resto da vida.

Palavras-chave

Hepatite Autoimune; Diagnóstico; Tratamento; Colangite Esclerosante Autoimune

Abstract

Introduction

Autoimmune Hepatitis is a chronic liver disease characterized by the presence of autoantibodies against hepatocytes. The clinical manifestations are variable, and the presentation can range from asymptomatic to fulminant hepatitis, requiring liver transplantation. The diagnosis is made based on clinical manifestations, laboratory evaluation, and histological features. Most patients respond favorably to first-line treatment, with a good prognosis.

Goals

This dissertation intends to contextualize and understand the specific characteristics of Autoimmune Hepatitis in pediatric age, highlighting the main differences with adults, focusing on existing diagnostic and therapeutic methods.

Methodology

In this review, a search was carried out on the PubMed platform, using the terms (Pediatric OR juvenile OR child OR children OR infant OR neonatal) AND (“autoimmune hepatitis” OR “sclerosing cholangitis” OR “autoimmune sclerosing cholangitis” OR “overlap syndrome”) AND (cause OR pathophysiology OR etiology OR etiopathogenesis OR diagnosis OR pathology OR histopathology OR histology OR laboratory OR imaging OR therapeutics OR therapy OR treatment OR prognosis OR complications OR guidelines OR “quality of life”). Additionally, books, articles and recommendations relevant to the topic were consulted.

Conclusion

Autoimmune Hepatitis has a growing trend worldwide, with higher incidence in adulthood. However, children typically have a more aggressive disease course, with acute liver failure being more common. There are specific diagnostic criteria for pediatric age and, as the association of the disease with autoimmune sclerosing cholangitis is much more frequent in children, its exclusion is essential for establishing the diagnosis. First-line treatment is similar to that used in adults, with different doses, and the response is positive in most

children. However, in this age group, remission is less common, so most patients will have to continue pharmacotherapy for the rest of their lives.

Keywords

Autoimmune Hepatitis; Diagnosis; Treatment; Autoimmune Sclerosing Cholangitis

Índice

Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1. Introdução	1
1.1. Contextualização da Hepatite Autoimune	1
1.1.1. Definição	1
1.1.2. Tipos de HAI	1
1.1.3. Epidemiologia	2
1.1.4. Etiologia	2
1.1.4.1. Fatores de risco genéticos	3
1.1.4.2. Fatores de risco ambientais	4
1.1.4.3. Mimetismo molecular	4
1.2. Diagnóstico	5
1.2.1. Apresentação clínica	5
1.2.2. Critérios diagnósticos	6
1.2.3. Exames complementares de diagnóstico	7
1.2.3.1. Biópsia hepática	8
1.2.4. Diagnóstico diferencial	12
1.3. Tratamento	13
1.4. Prognóstico	15
1.5. HAI pediátrica	16
2. Objetivos dissertação	17
3. Metodologia	17
4. Resultados	19
4.1. Epidemiologia	19
4.2. Etiologia	20
4.3. Fisiopatologia	20
4.4. Diagnóstico	22
4.4.1. Apresentação clínica	22
4.4.2. Critérios diagnósticos	27
4.4.3. Exames complementares de diagnóstico	28
4.4.3.1. Biópsia hepática	30
4.4.4. Diagnóstico diferencial – Associação com Colangite Esclerosante Autoimune/ <i>Overlap Syndrome</i>	31

4.5. Tratamento	33
4.5.1. Remissão	33
4.5.2. Recaída	34
4.5.3. Esquema terapêutico de primeira linha	35
4.5.4. Tratamentos alternativos	37
4.5.5. Transplante hepático	38
4.6. Prognóstico	40
5. Discussão	43
6. Perspetivas futuras	45
7. Conclusão	47
Referências bibliográficas	49

Lista de Figuras

Figura 1 – Inflamação porta grave, com infiltrado linfocítico portal e hepatite de interface. Focos de necroinflamação no parênquima lobular adjacente (4)	9
Figura 2 – Plasmócitos junto ao trato portal (4)	9
Figura 3 - Reação ductular à volta do trato portal inflamado (corado para CK7) (4)	9
Figura 4 - Locais de “spotty necrosis”, dando o aspeto de desarranjo lobular (4)	10
Figura 5 - Rosetas hepáticas (4)	10
Figura 6 – Emperipoese (4)	10

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Critérios de diagnóstico simplificados para HAI em adultos (1)	7
Tabela 2 – Escala de score de fibrose de Ishak (15)	11
Tabela 3 - Escala de score de fibrose METAVIR (16)	11
Tabela 4 – Categorias histológicas para classificação da HAI (4)	12
Tabela 5 - Critérios diagnósticos propostos para HAI infantil (1)	27
Tabela 6 – Tratamento de primeira linha para crianças vs adultos (1,22,23)	37

Lista de Acrónimos

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALT	Alanina Aminotransferase
AMA	Anti-mitochondrial antibody
ANA	Antinuclear antibody
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody
Anti-LC1	Anti-liver cytosol antibodies
Anti-LKM	Liver/Kidney micrososome antibodies
Anti-SLA/LP	Anti-soluble liver antigen/liver pancreas antibodies
APC	Antigen-presenting cells
AST	Aspartato Aminotransferase
BPI protein	Bactericidal/permeability-increasing protein
BSG	British Society of Gastroenterology
CARD10	Caspase Recruitment Domain Family Member 10
CBP	Colangite Biliar Primária
CEA	Colangite Esclerosante Autoimune
CEP	Colangite Esclerosante Primária
CK7	Citoqueratina 7
CMV	Citomegalovírus
CTLA	Cytotoxic T lymphocyte associated antigen
DII	Doença inflamatória intestinal
DILI	Drug-induced liver injury
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBV	Epstein Barr Vírus
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
FA	Fosfatase Alcalina
FOXP3	Forkhead Box P3
GGT	Gama-Glutamiltransferase
HAI	Hepatite Autoimune
HIV	Human immunodeficiency virus
HLA	Human Leucocyte Antigen

HSV	Herpes simplex vírus
IAIHG	International Autoimmune Hepatitis Group
IFN	Interferão
IgG	Imunoglobulina G
INR	International normalized ratio
LSN	Limite superior da normalidade
MELD	Model for end-stage liver disease
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMF	Micofenolato de mofetil
NETs	Neutrophil extracellular traps
NK	Natural Killer
PD-1	Programmed death 1
SH2B3	Src homology 2 adaptor protein 3
SMA	Anti-smooth muscle antibodies
SNPs	Single nucleotide polymorphisms
TGF	Transforming growth factor
TH	Células T helper
TIPS	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt
TNF	Tumor Necrosis Factor
TPMT	Thiopurine methyltransferase
T reg	Células T reguladoras
VDR	Vitamin D receptor
VHA	Vírus Hepatite A
VHC	Vírus Hepatite C
VHE	Vírus Hepatite E

1. Introdução

1.1. Contextualização da Hepatite Autoimune

1.1.1. Definição

Descrita pela primeira vez em 1951, a Hepatite Autoimune (HAI) é definida como uma doença crónica associada à perda de tolerância imunológica com formação de autoantígenos hepáticos, sendo desencadeada por diferentes agentes em indivíduos geneticamente suscetíveis, podendo estar associada a outros distúrbios (1,2). A doença pode ter um desenvolvimento favorável sob terapia adequada ou evoluir e ter consequências graves a longo prazo, nomeadamente a necessidade de transplante hepático e o desenvolvimento de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (1).

Esta doença ocorre globalmente, sem preferência étnica, afetando indivíduos de todas as idades, com preferência pelo sexo feminino, que correspondem a 75% a 80% dos casos (1,2). O diagnóstico e início precoce do tratamento adequado são essenciais ao desenvolvimento favorável da doença, tendo a HAI sido a primeira doença hepática em que foi comprovada uma melhoria da sobrevida com o tratamento corticoide (1,3).

1.1.2. Tipos de HAI

A HAI pode dividir-se em dois tipos, de acordo com o tipo de anticorpos presentes, em tipo 1, responsável por 95% dos casos e positivo para ANA (anti-nuclear antibodies), SMA (smooth muscle antibodies), mais comum nos adultos; e em tipo 2, responsável por 5% dos casos e positivo para anti-LKM1 (liver/kidney micrososome antibodies) e anti-LC1 (anti-liver cytosol antibodies), mais comum nas crianças entre os 2 e os 14 anos (1,2,4). No entanto, pode existir HAI sem serem detetados autoanticorpos circulantes, principalmente em quadros de apresentação aguda, a denominada hepatite criptogénica (2,4). Alguns autores consideram um tipo 3, que corresponde a positividade para o anticorpo anti-SLA/LP (anti-soluble liver antigen/liver pancreas antibodies), sendo mais frequente em mulheres adultas (2,3).

1.1.3 Epidemiologia

A HAI ocorre a nível global, em indivíduos de todas as idades, apresentando atualmente uma tendência crescente, devido, provavelmente, ao maior conhecimento e consciencialização dos profissionais de saúde para a existência desta enfermidade, diminuindo o número de casos subdiagnosticados, principalmente na população masculina, onde a incidência é menor (4,5).

Não há conhecimento da prevalência exata da doença, uma vez que há dificuldade na sua avaliação por ausência de critérios de diagnóstico/sistemas de score bem definidos e aplicáveis a todas as populações, assim como a dificuldade de acesso aos métodos de diagnóstico em populações residentes em países menos desenvolvidos (1,6). Adicionalmente, existem outras disfunções hepáticas que podem apresentar o mesmo tipo de autoanticorpos presentes na HAI, por exemplo a Doença Hepática Não Alcoólica e as Hepatites virais crónicas, o que também dificulta o processo diagnóstico (1).

Assim, existem apenas algumas estimativas, sendo que a incidência pode variar de 15 a 25 casos por 100 000 habitantes na Europa (3). Esta incidência tem variação geográfica, sendo, por exemplo, mais frequente nos Estados Unidos da América e menos frequente no Japão (2).

1.1.4. Etiologia

A etiologia da doença não é conhecida, havendo apenas certeza quanto à influência da interação entre a predisposição genética e os fatores ambientais (1). Pode haver um papel das infeções virais, incluindo o vírus da hepatite A (VHA), vírus da hepatite C (VHC), vírus da hepatite E (VHE), vírus de Epstein Barr (EBV), vírus herpes simples (HSV) e vírus do sarampo. É possível que alguns medicamentos desempenhem um papel etiológico, já que podem potenciar a produção de anticorpos contra os hepatócitos (2). Assim, a patogénese da HAI deverá ser o resultado da interação entre um fígado predisposto, fatores ambientais e mecanismos autoimunes (4).

Existem, portanto, alguns fatores de risco genéticos e ambientais que podem influenciar o desenvolvimento da doença.

A vacinação contra o SARS-CoV-2 também pode ser um gatilho para o desenvolvimento de autoimunidade, principalmente em doentes predispostos. Foi descrito por *Élise Vuille-Lessard et al* o caso de uma doente com antecedentes de tiroidite de Hashimoto que desenvolveu HAI grave após a toma da vacina. Assim, a relação de causalidade entre a vacinação e o desenvolvimento de doenças autoimunes deve ser investigado (7).

1.1.4.1 Fatores de risco genéticos

A predisposição genética é um fator importante, nomeadamente no que diz respeito aos polimorfismos da região HLA (1,8). Na Europa, a HAI-1 tem associação a HLA-DR3 e HLA-DR4, em que as alterações dos heterodímeros favorecem a ligação dos péptidos autoantigénicos (1). A presença de DRB1*0301, DRB1*0401 está ligada a maior suscetibilidade de doença HAI-1, enquanto os alelos DRB1*07 e DRB1*03 foram associados a maior predisposição para a HAI-2 (8).

Pode haver ainda influência de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) fora do MHC, que afetam a produção de citocinas, afetando a imunorregulação. SNPs nos genes TNF, VDR (Vitamin D receptor), CTLA-4, SH2B3 (Src homology 2 adaptor protein 3) e CARD10 (Caspase Recruitment Domain Family Member 10) têm correlação com a suscetibilidade de HAI na população europeia, tanto adulta como pediátrica. Todas as alterações associadas a aumento da predisposição genética à doença apresentam heterogeneidade muito significativa entre etnias e localizações geográficas (8).

Na população brasileira, o alelo associado a maior suscetibilidade de desenvolvimento da doença é o DRB1*1301, sendo que também existe associação ao DRB1*0301, mas em menor proporção (9). A população mexicana apresenta maior associação ao alelo DRB1*0405 e não há evidência de que tenha relação com os alelos DRB1*1301 e DRB1*0301 (9–11). Quanto à população mexicana, o DRB1*0404 já foi considerado como o principal alelo de risco, mas não há evidência desta associação (9,12). No Japão, o alelo mais frequentemente associado à HAI é o DRB1*0405, havendo também associação ao DRB1*0401 e DR4/DR8; associações de alelos DRB1 e DQB1 podem ter influência na patogénese da HAI-1 nos japoneses (9,13).

Existem ainda alguns alelos que potencialmente conferem proteção contra o desenvolvimento de HAI, nomeadamente o DRB1*1302, considerado protetor nas

populações sul americana e japonesa, e o DRB1*1501, protetor nas populações europeia e japonesa (9,13).

O sexo feminino também é um fator de risco, uma vez que 75% a 80% dos doentes com HAI são do sexo feminino (1). Muitos dos genes implicados na tolerância imunológica estão presentes no cromossoma X, podendo anormalidades neste cromossoma levar a uma maior predisposição para o desenvolvimento da doença (8).

1.1.4.2. Fatores de risco ambientais

Os fatores ambientais têm associação com a perda de tolerância do próprio, pela produção de neoantígenos, iniciando a resposta imune. Adicionalmente, os fatores ambientais podem levar a modificações epigenéticas, influenciando a expressão genética e desregulação imune (8).

O desenvolvimento de HAI pode estar associado a infeções virais, podendo a desregulação da microbiota intestinal, com um possível aumento da translocação da microbiota para a circulação sistémica, estar envolvida no desenvolvimento da doença (1).

A exposição a álcool e drogas também pode ter influência, nomeadamente a nitrofurantoína e a minociclina, que estão associadas ao desenvolvimento de HAI, sendo implicadas em 90% dos casos de HAI-induzida por drogas, sendo este um fenótipo específico de dano hepático induzido por drogas. O metabolismo hepático dos fármacos forma metabólitos reativos que se ligam a proteínas e são reconhecidos como neoantígenos pelo sistema imune. O consumo excessivo de álcool também pode ter um papel no desenvolvimento da doença, havendo casos de sobreposição de HAI com doença hepática alcoólica (8).

Pode ainda existir influência de xenobióticos, químicos ou toxinas externas que podem acumular-se no corpo e induzir uma resposta imune por efeito hepatotóxico, e de fatores epigenéticos, principalmente por alterações nos micro-RNAs, com possível papel da hipometilação do DNA, não tendo sido ainda comprovada a influência destes no desenvolvimento da doença (8).

1.1.4.3. Mimetismo molecular

Os doentes que apresentam suscetibilidade genética podem desenvolver um mecanismo de Mimetismo molecular, em que a resposta imune a patógenos externos passa a ser direcionada a proteínas próprias com estrutura similar, como acontece, por exemplo, na

HAI-2 em que o alvo da resposta autoimune é a enzima CYP2D6, enzima com homologia com as proteínas codificadas pelo VHC e outros Herpes vírus, e que é o principal antígeno dos anticorpos anti-LKM1 (1,2). Esta hipótese é sugerida pelo caso de uma criança que adquiriu VHC após transplante hepático, tendo desenvolvido anticorpos anti-LKM1 e 10 anos depois, após cura da hepatite, ter desenvolvido HAI-2 de novo (1,8). Além disso, há descoberta de anticorpos VHC em 50% dos doentes com HAI-2. Este mimetismo molecular também pode refletir-se no desenvolvimento de doenças autoimunes noutros órgãos (1).

Sendo a microflora intestinal essencial ao equilíbrio da resposta imune intestinal e sistêmica, o mimetismo molecular também pode estar relacionado com a autoimunidade relacionada com o microbioma. Esta depende do género, idade, etnia, dieta e status socioeconómico. A disbiose, alteração da composição deste microbioma, tem associação a muitas doenças, como diabetes mellitus tipo 1 (DM1), esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal (DII), doença hepática não alcoólica, colangite biliar primária (CBP), colangite esclerosante primária (CEP) e HAI. Doentes com HAI têm alterações das proteínas estruturais ocludinas que mantêm a integridade da barreira da mucosa gastrointestinal, têm diminuição de bactérias anaeróbias e aumento do nível sérico de lipopolissacáridos intestinais. Estudos sugerem que estas alterações levam a uma maior permeabilidade da membrana intestinal, que facilita a passagem de bactérias para a circulação portal, dando início do processo de mimetização e formação de autoanticorpos (2).

A HAI pode ainda manifestar-se após transplante hepático, como HAI de novo/hepatite aloimune/disfunção do enxerto, podendo aparecer até anos após o procedimento (3).

A HAI pode coexistir em doentes com outros diagnósticos previamente estabelecidos, como por exemplo a doença hepática não alcoólica, hepatite B ou C, o que aumenta a probabilidade de progressão da doença hepática (3).

1.2. Diagnóstico

1.2.1. Apresentação clínica

O aparecimento da doença tem dois picos, um na infância/adolescência (1 – 18 anos) e outro na meia-idade (40 anos). Os dois tipos, HAI-1 e HAI-2, têm manifestações clínicas idênticas e não se podem diferenciar pela clínica (1).

A forma mais comum consiste na apresentação insidiosa com queixas inespecíficas, como mal-estar, fadiga, anorexia, astenia, mialgias, febre, podendo muitas vezes o diagnóstico ser feito apenas quando a doença se encontra mais evoluída, em estadio de cirrose (4). Nos estágios mais avançados, os doentes costumam apresentar ascite, icterícia, anorexia, esplenomegalia assintomática e dor abdominal. Contudo, podem apresentar apenas epistaxis, acne, febre e hepatomegalia (2).

Pode haver ainda uma apresentação aguda, quer por exacerbação da doença crónica não diagnosticada, quer como uma verdadeira apresentação aguda, com fadiga, mal-estar, icterícia, náuseas, vômitos e dor abdominal, acontecendo mais frequentemente em idade pediátrica. (1,2,4). É também muito comum a apresentação assintomática, apenas detetada pela elevação dos níveis de AST e ALT, descoberta ocasionalmente (1).

Os doentes podem apresentar-se ainda com cirrose e hipertensão portal ou, mais raramente, com hepatite fulminante (1,6).

1.2.2. Critérios Diagnósticos

Não existem características patognomónicas de HAI. A definição diagnóstica depende da presença de anormalidades histológicas (hepatite de interface), alterações laboratoriais características (aumento das enzimas hepáticas séricas, AST e ALT e aumento de IgG), títulos positivos de autoanticorpos típicos da doença com exclusão de outras enfermidades que tenham uma apresentação parecida com HAI (5).

Os critérios usados para o estabelecimento do diagnóstico de HAI, publicados pelo *Internacional Autoimmune Hepatitis Group*, consistem num grupo de dados clínicos, laboratoriais e histológicos, tendo uma versão extensa (1999) e uma simplificada (2008), esta última sendo usada em doentes com apresentação característica, podendo depois ser confirmado o diagnóstico pelos critérios extensos (1,5). Os critérios simplificados têm alta especificidade e sensibilidade e são suficientes para o diagnóstico de casos típicos, sendo que nos casos atípicos, deve ser usada a versão extensa, como por exemplo nos casos de HAI com autoanticorpos negativos ou HAI aguda com valores de IgG normais (5). Apesar da existência destes critérios, considera-se que a frequência de diagnósticos está subestimada (1).

Um diagnóstico precoce é essencial para o estabelecimento do início do tratamento o mais precocemente possível, o que determina um melhor prognóstico e controlo da doença. Atualmente considera-se a biópsia hepática essencial ao diagnóstico, sendo útil para distinguir entre doença aguda e crónica (4).

Tabela 1. Critérios de diagnóstico simplificados para HAI em adultos.

Presença de autoanticorpos	Título de ANA ou SMA \geq 1:40	+1
	Título de ANA ou SMA \geq 1:80	+2
	Título de anticorpo anti-LKM1 \geq 1:40	+2
Nível de Imunoglobulina	Positividade anticorpo anti-SLA	+2
	Nível de IgG maior do que LSN	+1
Características histológicas	Nível de γ -globulina $>$ 1.1 vezes LSN	+2
	Compatíveis com HAI	+1
Hepatite viral	Típicas de HAI	+2
	Ausente	+2
	Presente	0

ANA - anti-nuclear antibodies; SMA - smooth muscle antibodies; anti-LKM1 - liver/kidney micrososome antibodies; anti-SLA - anti-soluble liver antigen; LSN – limite superior do normal; HAI – hepatite autoimmune. Adaptado de (1)

O diagnóstico é considerado potencial quando o score simplificado equivale a 6 e definitivo se maior ou igual a 7 (2).

1.2.3. Exames complementares de diagnóstico

Do ponto de vista laboratorial, frequentemente há um aumento das transaminases, sendo que tipicamente a alanina aminotransferase (ALT) se encontra mais elevada do que a aspartato aminotransferase (AST) (5 vezes acima do valor normal), aumento dos níveis de gama glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e da bilirrubina total; mas não se deve excluir o diagnóstico mesmo se estes valores forem normais (1,2,4). Pode ainda haver

um aumento da gamaglobulina e diminuição da albumina sérica, níveis elevados de imunoglobulina G (IgG) (em 90% dos doentes, sendo esta percentagem menor em doentes agudos) e níveis baixos dos componentes C3 e C4 do complemento (1,4,6). Podem existir outras alterações bioquímicas caso exista afetação de outros órgãos no desenvolvimento da doença (6).

A medição dos títulos de autoanticorpos ANA, anti-SMA, anti-LKM1 e anti-SLA devem ser sempre feitos em caso de suspeita diagnóstica, apesar de poderem existir noutras doenças e, por isso, não fazerem o diagnóstico definitivo (1).

Os anticorpos anti-SMA ocorrem em aproximadamente 87% dos casos de HAI-1, na maioria das vezes em combinação com os ANA. Estes anticorpos também podem estar aumentados em casos de hepatite viral, cirrose alcoólica, obstrução biliar e lúpus visceral (2).

Os anticorpos anti-SLA/LP são marcadores muito específicos de HAI e indicam um curso grave da HAI-1, não tendo sido encontrados noutras doenças e, por isso, tendo um valor diagnóstico de quase 100% (1,2).

Os anti-LKM1 são encontrados tanto na HAI-2 como em infeções por VHC. Outros tipos de anticorpos anti-LKM não estão associados a doenças hepáticas autoimunes (2).

Os anti-LC1 estão associados a formas mais graves de HAI-2, e estão presentes em apenas 1-2% dos casos (2).

Os marcadores serológicos de outros tipos de hepatite e infeções virais devem ser negativos. A presença de autoanticorpos deve ser interpretada com cuidado, já que estes podem existir em indivíduos saudáveis ou noutras hepatopatias. Por exemplo, os ANA estão presentes em 5% dos doentes infetados com VHC, e um estudo demonstrou que os doentes com doença hepática não alcoólica também podem ter anticorpos (4).

1.2.3.1. Biópsia hepática

De acordo com a *American Association for the Study of Liver Diseases* e a *European Association for the Study of the Liver* (4), para estabelecer o diagnóstico e excluir outras causas é necessário realizar uma biópsia hepática, que permite identificar critérios histológicos da doença, nomeadamente infiltrado inflamatório na região portal composto por linfócitos, plasmócitos e alguns eosinófilos e neutrófilos, que caracterizam a hepatite de interface, que é uma característica histológica primária da HAI. Apesar de a biópsia ser

muito importante para o diagnóstico, não há características que sejam patognomônicas da HAI (1,4).

A hepatite de interface consiste na extensão da inflamação portal além do limite para o lóbulo adjacente com dano e perda progressiva de hepatócitos na interface portal-parenquimatosa (Fig. 1). A existência de aglomerados de plasmócitos (5 ou mais plasmócitos) é muito sugestiva de HAI, a identificação destes clusters pode ser facilitada pelo uso de marcadores como CD38 (Fig. 2) (4).

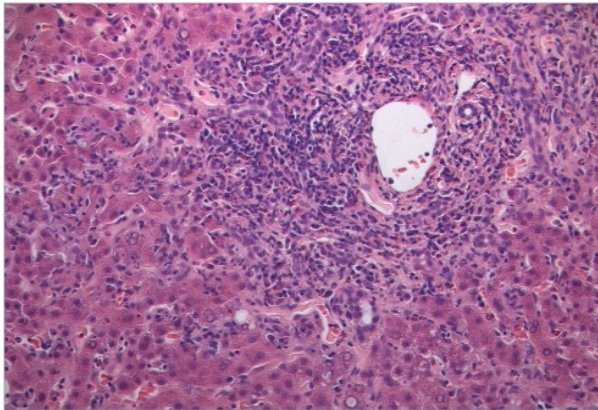


Figura 1 - Inflamação portal grave, com infiltrado linfocítico portal e hepatite de interface (4)

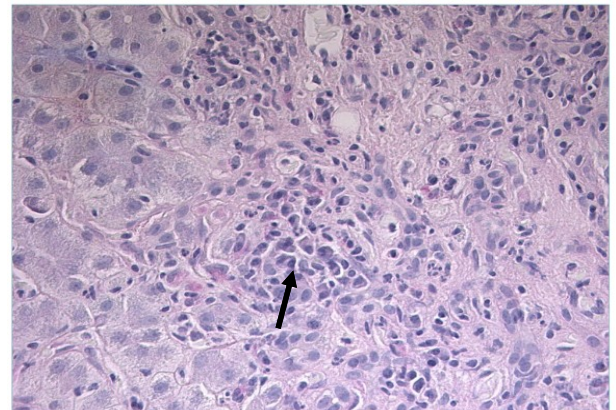


Figura 2 - Plasmócitos junto ao trato portal (4)

Hepatite de interface grave está associada a reação ductular, havendo ductos biliares com lumens mal definidos na interface portal-parenquimatosa, arranjados em linhas anastomosadas, com células positivas para citoqueratina 7 (CK7), marcador de epitélio biliar, sendo este um fenômeno regenerativo, que representa proliferação e diferenciação de células estaminais ou hepatoblastos no tecido hepático (Fig. 3) (4).

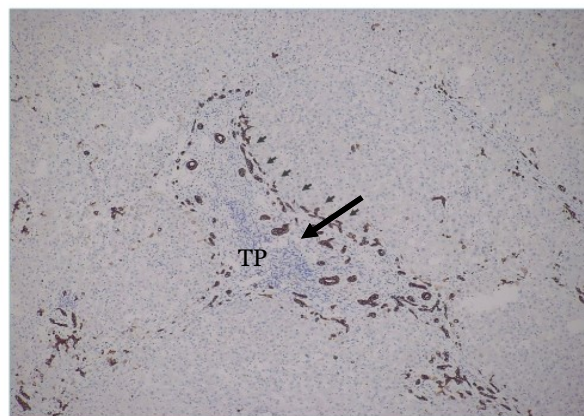


Figura 3 - Reação ductular à volta do trato portal inflamado (corado para CK7) (4)

No parênquima, pode haver necrose centrilobular, sendo visíveis corpos apoptóticos, degeneração balonizante de hepatócito e inflamação sinusoidal, causando desarranjo

lobular (fig 4). A necrose pode ser vista também nas áreas perivenulares – atividade necroinflamatória perivenular (2,4).

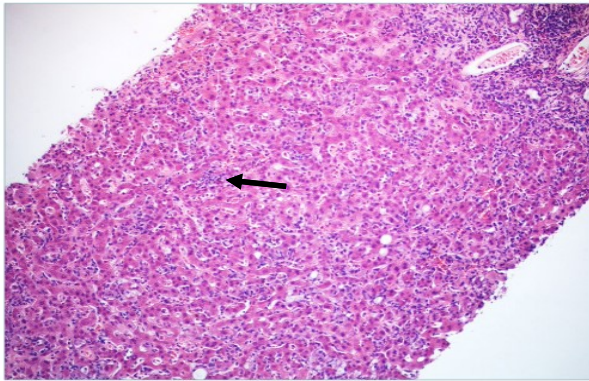


Figura 4 - Locais de "spotty necrosis", dando o aspecto de desarranjo lobular (4)

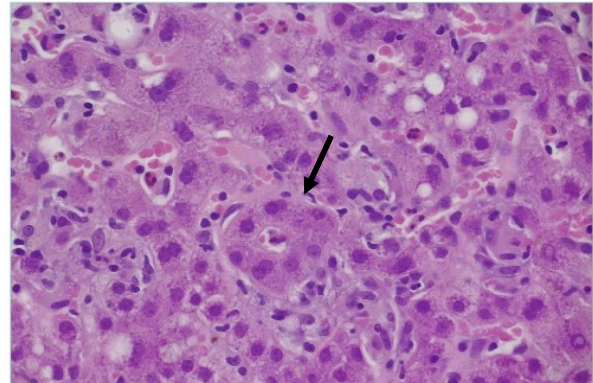


Figura 5 - Rosetas hepáticas (4)

É ainda comum a existência de rosetas de hepatócitos, que consistem em hepatócitos arranjados à volta de um lúmen central, representando uma reação à necrose e uma resposta regenerativa ao dano inflamatório (Fig. 5) (4,14). Pode existir também emperipoese em 70% dos casos (Fig. 6), com presença de células inflamatórias multinucleares, linfócitos ou plasmócitos, no citoplasma dos hepatócitos, sendo muito característico, mas não específico de HAI, podendo existir noutras doenças (2,4,14).

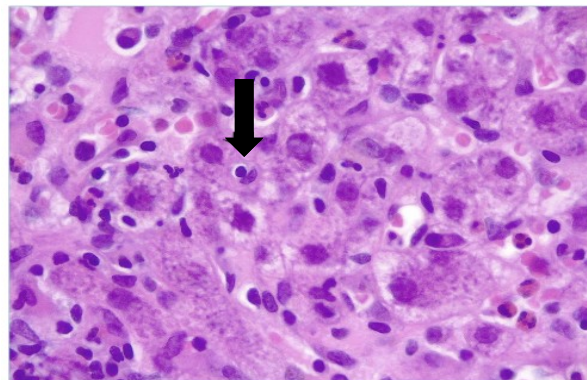


Figura 6 – Emperipoese (4)

Pode haver dano dos ductos biliares mesmo que não existam anormalidades bioquímicas compatíveis com colestase (1). Os ductos não são o alvo do dano, sendo a sua inflamação um dano colateral do processo inflamatório existente. Assim, se houver destruição evidente dos ductos biliares deve ser considerado outro diagnóstico, nomeadamente colangite biliar primária (CBP). A presença de hepatócitos periportais CK7-positivos e/ou acumulação de proteínas associadas a cobre também devem fazer considerar um diagnóstico alternativo. Raramente, pode haver colestase e transformação gigantocelular, sendo esta uma reação regenerativa ou degenerativa dos hepatócitos (4).

Nos doentes com doença prolongada podem ser identificadas alterações compatíveis com cirrose hepática, com fibrose extensa e formação de nódulos (2,6).

A cirrose é definida pela Organização Mundial de Saúde como um processo difuso, onde a arquitetura hepática vai sendo substituída por nódulos estruturalmente anormais devido à fibrose. Esta fibrose é uma resposta ao dano hepático prolongado que leva a desenvolvimento de tecido cicatricial. A fibrose hepática pode ser estadiada consoante a gravidade, desde a expansão portal até ao estadio de cirrose, de acordo com escalas de score – as mais usadas são a Ishak e METAVIR (tabela 2 (15) e 3 (16)) (17). Os doentes com cirrose muitas vezes manifestam alterações cutâneas, incluindo icterícia, prurido, prurigo nodular, escoriações, alopecia, ginecomastia, xantelasma, lesões nas unhas e alterações vasculares, como telangiectasias em aranha, eritema palmar, *paper money skin* e dilatação das veias da parede abdominal (18).

Tabela 2 – Escala de score de fibrose de Ishak (15)

Sem fibrose	0
Expansão fibrosa em alguns espaços portais com/sem pequenos septos fibrosos	1
Expansão fibrosa da maioria dos espaços portais com/sem pequenos septos fibrosos	2
Expansão fibrosa da maioria dos espaços portais com pontes porto-porto ocasionais	3
Expansão fibrosa dos espaços portais com numerosas pontes (porto-porto e porto-central)	4
Pontes numerosas com nódulos ocasionais (cirrose incompleta)	5
Cirrose (provável ou definida)	6

Tabela 3 - Escala de score de fibrose METAVIR (16)

Sem fibrose	0
Fibrose portal sem septos	1
~Fibrose portal com raros septos	2
Septos numerosos sem cirrose	3
Cirrose	4

Doentes com apresentação de hepatite fulminante têm necrose extensa e alterações inflamatórias extensas. Uma crise aguda que tenha uma doença crónica de base irá mostrar mais fibrose com algumas características de regeneração, como nódulos regenerativos, e destruição da arquitetura lobular (14).

Além do diagnóstico, a biópsia hepática é também o exame “padrão-ouro” para o estadiamento e ajuda na gestão e decisão terapêutica do caso, assistindo na avaliação da resposta à terapêutica (4,14). A biópsia permite ainda distinguir entre uma crise numa doença crónica de uma HAI aguda (14). É também importante nos casos em que os anticorpos sejam negativos, sendo a única forma de estabelecer o diagnóstico (20% dos casos de HAI) (2). A biópsia deve ser feita antes do início do tratamento, uma vez que a imunossupressão pode rapidamente melhorar a inflamação e levar a um falso negativo (4). Não existem sistemas de estadiamento da HAI, por isso usa-se o grau de inflamação e de fibrose para os definir, com base nos *scores* usados para o estadiamento da Hepatite viral crónica (4,14).

Com base na histologia identificada na biópsia, podemos definir a HAI como ausente, típica ou compatível, de acordo com a Tabela 4 (4).

Tabela 4 – Categorias histológicas para classificação da HAI. Adaptado de (4)

Categorias histológicas	Características morfológicas
Típicas para HAI	Hepatite de interface, com infiltrado linfocítico/linfoplasmocítico portal estendido ao lóbulo Emperipoese Rosetas hepáticas (devem estar presentes as 3 características)
Compatíveis com HAI	Padrão de hepatite crónica com infiltrado linfocítico Sem nenhuma das características consideradas típicas
Atípicas para HAI	Sinais sugestivos de outros diagnósticos

HAI – Hepatite autoimune

1.2.4. Diagnóstico Diferencial

Na ausência de marcadores específicos de HAI e tendo em conta a variável apresentação clínica da doença, devem ser excluídos alguns diagnósticos diferenciais de forma a obter um diagnóstico mais preciso. Assim, devem ser excluídas hepatites virais agudas, nomeadamente A, C, E, CMV (Citomegalovírus) e EBV que podem ter a mesma forma de

apresentação. Deve ser excluída a doença de Wilson, CBP e CEP, deficiência de alfa-1-antitripsina, dano hepático induzido por fármacos e hepatite viral crónica(1,6).

Em doentes que já apresentem doença hepática avançada, é essencial excluir dano tóxico, nomeadamente abuso alcoólico (2).

1.3. Tratamento

Os objetivos do tratamento da HAI são, primeiramente, o alívio dos sintomas, se estes existirem. Seguidamente, deve ser obtida uma resposta bioquímica e controlo da inflamação hepática com objetivo de atingir a remissão histológica, e ainda a prevenção da progressão da doença e promoção de regressão da fibrose existente (5).

O esquema terapêutico mais adequado para o controlo da doença tem algumas variações de acordo com a sociedade que as recomenda (3).

De acordo com a *European Association for the Study of the Liver* (EASL), para a indução da remissão devem ser usados corticosteroides, nomeadamente 0,5 a 1 mg/Kg/dia de Prednisona ou Prednisolona em monoterapia, podendo este valor ser maior ou menor de acordo com a gravidade do quadro, apresentando resposta após 2-3 semanas (2,3). Para a manutenção do tratamento, após as 2 primeiras semanas em monoterapia, que avaliam a responsividade do doente à corticoterapia, deve ser adicionada até 1-2 mg/Kg/dia de Azatioprina, podendo esta ser feita em associação com os corticosteroides, de acordo com o risco individual (1,2).

Para doentes que tenham uma apresentação aguda grave, pode ser necessário tratar com corticoesteroides endovenosos ≥ 1 mg/Kg, e se não for observada resposta dentro de 7 dias, devem ser referidos para transplante hepático emergente (3).

Segundo a *British Society of Gastroenterology* (BSG), o tratamento deve ser iniciado com 30 mg/dia de Prednisona, reduzindo gradualmente para 10 mg/dia e acrescentar 1 mg/Kg/dia de Azatioprina. Os casos de intolerância à Prednisolona devem ser tratados com Budesonido. Doentes com apresentação fulminante, HAI grave sem melhoria das aminotransferases, score MELD > 15 e pacientes com carcinoma hepatocelular devem ser referidos para transplante hepático (3).

A AASLD recomenda o início do tratamento com 60 mg/dia de Prednisona com diminuição progressiva para 20 mg/dia e, aquando da introdução da Azatioprina 1-2 mg/Kg/dia, diminuição da corticoterapia até 10 mg/dia. Considera ainda que o Budesonido (9 mg/dia), pode ter melhor capacidade de induzir remissão do que os outros corticosteroides, tendo menos efeitos adversos, podendo ser considerado como tratamento de primeira linha em conjunto com a Azatioprina, tendo em atenção que é contraindicado em doentes com cirrose (1,2).

Todos os doentes que estejam sob imunossupressão corticoide devem ser aconselhados a tomar suplementos de cálcio (1000 a 2000 mg/dia) e vitamina D (400 a 800 UI/dia) (3,5). Em doentes com osteoporose estabelecida, deve ser mantido ou iniciado o tratamento com bifosfonatos (5). Os doentes também devem tomar as vacinas contra a hepatite A, B e influenza para segurança adicional (3).

Alguns doentes são intolerantes à Azatioprina, podendo mesmo desenvolver hepatite induzida por Azatioprina, que se manifesta por febre, náuseas e dores no corpo (1,2). Por isso é que os esquemas terapêuticos aconselham a 2 semanas de observação da resposta do doente à corticoterapia antes do início da Azatioprina (5).

A indução de remissão estável dá-se quando existe uma normalização dos níveis séricos de aminotransferases e de imunoglobulinas, podendo ser necessária a confirmação bioquímica de remissão nos casos em que os valores estiverem muito perto do limite de normalidade, apesar de a remissão histológica ser mais demorada de atingir do que a bioquímica (1,2). Os doentes que não atingem a remissão, normalmente têm evolução histológica, não havendo terapêutica conhecida que consiga melhorar o quadro clínico (1). As recaídas, caracterizadas com novas alterações analíticas ou histológicas, normalmente ocorrem nos primeiros 12 meses após retirada do tratamento, mas podem ocorrer até vários anos depois (3,6).

Pode-se considerar a suspensão da terapêutica em doentes com HAI-1 que tenham feito pelo menos 3 anos de tratamento imunossupressor e que estejam em remissão completa e estável há 2 anos. Nestes casos, a suspensão deve começar pelos corticoesteroides e só depois a azatioprina, mantendo uma monitorização nos 6-12 meses seguintes (1). Em caso de haver nova recaída, com nova alteração dos parâmetros laboratoriais (principalmente aumento de ALT), deve-se administrar o mesmo tipo de medicação usada anteriormente em dose equivalente ou menor, sendo que após recaída não se deve voltar a tentar a suspensão da terapêutica (6).

Se a tentativa de tratamento farmacológico não for eficaz, ou se ocorrer insuficiência hepática fulminante que não responde a corticosteroides, cirrose descompensada ou outras complicações associadas à doença, está indicada a realização de transplante hepático, tendo este um bom resultado e prognóstico, com sobrevivência a 5 anos de 80% e a 10 anos de 73%, aproximadamente (2). No entanto, estão reportados alguns casos de recorrência pós-transplante em 10-15% dos doentes ou HAI *de novo* em doentes transplantados por outras enfermidades, sendo esta gerida com o tratamento de primeira linha da HAI (1,2,6).

Para a monitorização e avaliação da evolução da doença durante o tratamento, os doentes devem ser periodicamente avaliados com exames de controlo analítico, nova biópsia nos 12-18 meses após início do tratamento e colangiografia para descartar disfunção compatível com colestase concomitante (3,6).

1.4. Prognóstico

As doenças hepáticas crónicas têm um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, mesmo que haja boa resposta ao tratamento, nomeadamente no que diz respeito ao bem-estar mental, frequência de síndrome depressivo e depressão major e ansiedade, com maior incidência nestes doentes do que na população geral, devido à preocupação relacionada com o diagnóstico, a possibilidade de evolução da doença e a eventual necessidade de transplante hepático. Os doentes com mais stress e ansiedade têm maior propensão a recaídas, sendo importante prestar atenção à adesão terapêutica (1).

A qualidade de vida é afetada por fatores relacionados com o doente, como o sexo, idade, estilo de vida (excesso de peso, abuso de álcool, comportamento sedentário), fatores demográficos, existência de sintomas de depressão ou ansiedade, adesão ao tratamento e planeamento familiar. Por outro lado, também é influenciada por fatores da própria doença, como a existência de remissão bioquímica, existência de recaídas, cirrose, síndrome *overlap*, manifestações extra-hepáticas, uso de prednisona e manutenção da terapêutica. Pode ainda ter a influência do médico responsável e do seu conhecimento sobre a doença e da informação que consegue transmitir aos doentes (20).

1.5. HAI Pediátrica

A HAI pode ter apresentação em crianças e adolescentes, manifestando-se normalmente de forma mais aguda, com um quadro mais grave. Apesar disso, o prognóstico é favorável se os doentes responderem bem à terapêutica de primeira linha, sendo que esta se deve manter durante toda a vida. Assim, esta tese centra-se na questão das características específicas da HAI pediátrica em relação ao diagnóstico, tratamento e prognóstico.

2. Objetivos da dissertação

Esta dissertação tem por objetivos a compreensão e respetiva contextualização do esquema diagnóstico necessário à deteção precoce de hepatite autoimune e às orientações terapêuticas mais adequadas à população em idade pediátrica de acordo com as recomendações nacionais e internacionais. Pretende ainda analisar a evolução da doença e o prognóstico esperado.

3. Metodologia

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, foi realizada uma pesquisa sobre os esquemas diagnósticos, terapêuticos e prognóstico da Hepatite Autoimune na população pediátrica, tendo sido realizada uma pesquisa de artigos na base de dados da plataforma *PubMed*, entre maio e dezembro de 2021. A pesquisa efetuada foi limitada aos últimos 10 anos, incluindo as palavras-chave: (Pediatric OR juvenile OR child OR children OR infant OR neonatal) AND (“autoimmune hepatitis” OR “sclerosing cholangitis” OR “autoimmune sclerosing cholangitis” OR “overlap syndrome”) AND (cause OR pathophysiology OR etiology OR etiopathogenesis OR diagnosis OR pathology OR histopathology OR histology OR laboratory OR imaging OR therapeutics OR therapy OR treatment OR prognosis OR complications OR guidelines OR “quality of life”). Dos artigos resultantes desta pesquisa, foram selecionados 18 artigos, de acordo com a relevância e enquadramento do tema. Adicionalmente, foram consultados recomendações e pareceres da Sociedade Portuguesa de Pediatria e sociedades pediátricas internacionais, assim como livros referentes a este tema e relevantes para a pesquisa e a elaboração desta dissertação.

4. Resultados

4.1. Epidemiologia

A maioria dos estudos existentes sobre a HAI dizem respeito a adultos, uma vez que esta doença é mais frequente nesta faixa etária. No entanto, existem alguns estudos na população pediátrica que dão a conhecer algumas particularidades (21).

As estimativas de incidência da HAI em idade pediátrica são consideradas imprecisas, principalmente antes de 1990, uma vez que até então não existia nenhum método standard nem critérios de diagnóstico. Apenas após a criação, pelo IAIHG, dos sistemas de *score* para o diagnóstico foi possível haver um registo mais real da incidência e prevalência da doença nas crianças, sendo que estes dados se consideram limitados e pouco precisos até aos dias de hoje (22).

A prevalência mundial estimada por alguns autores para a idade pediátrica corresponde a cerca de 2 a 17 casos por 100 000 crianças. Vários estudos consideram que a incidência da doença tem vindo a aumentar nos últimos anos, o que poderá ser devido à sensibilização da comunidade médica para o diagnóstico desta doença quando existe suspeita, pela diminuição do número de crianças afetadas por doenças hepáticas víricas ou ainda por um verdadeiro aumento da incidência da doença nesta faixa etária. Dados recolhidos pelo *King's College Hospital Paediatric Hepatology* relatam um aumento de seis vezes na incidência anual de HAI entre 1990 e 2000 (22,23).

Existem algumas diferenças de incidência dependendo da raça sendo que, por exemplo, a doença é mais comum em crianças brancas e menos comum em crianças asiáticas. Cerca de 40% dos doentes com HAI-1 e 80% dos doentes com HAI-2 manifestam a doença e são diagnosticados na infância. Alguns estudos em crianças de raça branca apontam para uma idade média ao diagnóstico de 12,9 anos. A HAI 1 é mais frequente em crianças com idade mais avançada, com 1/3 dos casos diagnosticado já na adolescência, sendo que a HAI 2 tem tendência a ser diagnosticada em idades mais jovens (22,24).

4.2. Etiologia

Segundo os estudos existentes, é considerado que a etiologia da HAI deverá ser multifatorial (22). O desenvolvimento da doença parece ser idêntico ao que acontece nos adultos, sendo os vírus implicados na etiologia da doença em idade adulta, semelhantes para as teorias sobre a etiologia na idade pediátrica (22).

Existe predisposição genética em crianças com alterações no MHC II, sendo a maior associação com o alelo HLA-DRB1. Esta suscetibilidade também tem variabilidade geográfica, podendo ser responsável por diferenças na gravidade da doença, assim como no prognóstico expectável (25). As crianças da Europa têm uma maior suscetibilidade associada aos alelos HLA-DRB1*0301 e a HLA-DRB1*0701, enquanto, segundo alguns estudos, e em contraste com os adultos, nas crianças, o DRB1*0401 não é um fator de predisposição e tem possivelmente um papel protetor, associando-se a doença menos grave, com menos recaídas (25,26,27). As crianças sul americanas apresentam uma maior associação ao alelo DRB1*1301, estando este mais associado ao desenvolvimento de HAI-1 e a CEA (9–11). Nestas crianças, tal como nos adultos das mesmas regiões, o alelo DRB1*1302 é considerado protetor (10). O desenvolvimento de HAI-2 apresenta uma associação aos alelos DRB1*07 e DQB1*0201 (28).

Além destas possíveis alterações, alguns estudos indicam que a deficiência de IgA é comum nos doentes com HAI-2, afetando cerca de 40% dos doentes e podendo ter alguma implicação no desenvolvimento da doença (23). Há ainda evidência de que a alteração do recetor PD-1 (programmed death 1) tenha um papel importante no desenvolvimento das doenças autoimunes, incluindo a HAI (29).

4.3. Fisiopatologia

Quanto à fisiopatologia, esta reação de autoimunidade é provocada por um ataque de um infiltrado inflamatório contendo plasmócitos e linfócitos T CD4+, que causam lesão hepática (6).

A resposta autoimune inicia-se pela apresentação de antígenos pelas células apresentadoras de antígenos (APC) a células TH0 (T helper 0). As APC especializadas do fígado, células endoteliais sinusoidais, células de Kupffer e células dendríticas apresentam

localmente os antígenos às células CD4+ TH0, que sofrem maturação em células TH1 (T helper 1) na presença de IL-12 ou em TH2 na presença de IL-4, sendo ainda possível a diferenciação em TH17 na presença de TGF beta (transforming growth factor), IL-1 beta e IL-6 (1).

Os Th1 vão produzir IL-2 e IFN-gama o qual ativa os macrófagos hepáticos, aumentando a expressão de HLA I, e induzindo a expressão de HLA II, tornando os hepatócitos capazes de apresentar autoantígenos, o que vai manter a reação autoimune (1,6). Estes últimos processos levam à ativação dos linfócitos T CD8+ citotóxicos, produtores de IFN-gama, o qual provoca uma sobrerregulação de moléculas MHC I e MHC II, incrementando a ativação de linfócitos T com perpetuação da resposta (1).

Os linfócitos Th2 produzem IL-4, IL-10 e IL-13, ajudando à maturação dos linfócitos B em plasmócitos, que induzem citotoxicidade, ativação do complemento e produção de autoanticorpos (1,6).

Os linfócitos Th17 produzem IL-17, IL-22 e TNF e induzem os hepatócitos a produzir IL-6, o que vai aumentar a ativação de células T (1).

Pode ainda haver uma contribuição de células Th foliculares (TFH), uma vez que estas são células T CD4+ que ativam e diferenciam as células B em células secretoras de imunoglobulinas, e produzem IL-21, que se encontra aumentada na HAI, estando o seu nível relacionado com a atividade da doença (1).

As células T reguladoras (Treg) também derivam das células TH0 quando em presença de TGF beta e controlam as respostas imunes, limitando a atividade das células T autorreativas. As células Treg contactam com as células alvo e libertam IL-10 e TGF beta e além do CD25, também expressam TNF induzido por glucocorticoides, CD62, CTLA4 e FOXP3 (Forkhead Box P3). Na HAI há um defeito quantitativo e qualitativo nestas células, com redução numérica e funcional, tendo menos capacidade para controlar a proliferação de células T CD4+ e CD8+. Esta falha na imunorregulação é central na patogénese da doença e é, por isso, um alvo terapêutico importante (1).

Assim, os hepatócitos vão ser destruídos por linfócitos T citotóxicos, pela ação das citocinas e autoanticorpos ligados ao complemento, ou pelas células NK. O reconhecimento dos autoantígenos é controlado pelas células Treg CD4+ CD25+, que se encontram diminuídas e, por isso, desregulam a proliferação de linfócitos Th2, o que leva a um aumento de produção de citocinas (6).

A hipergamaglobinemia é resultado do aumento policlonal de imunoglobulinas decorrente do desequilíbrio imunológico por defeito da célula T, da hiperfunção da célula B com produção de autoanticorpos específicos e da estimulação policlonal dos linfócitos B (6).

Tem vindo a ser provado o papel dos Granulócitos de baixa densidade (LDG) no desenvolvimento de várias doenças autoimunes. Estes neutrófilos têm um núcleo imaturo e são células reativas, tendo a capacidade de provocar dano às células endoteliais e de libertar TNF e INFs (2). Estas células podem ter morte espontânea quando ativadas por microrganismos patogénicos ou citocinas pró-inflamatórias, pelo uso de NETs (neutrophil extracellular traps) que vão libertar o seu conteúdo para o espaço extracelular, expondo os microrganismos a proteases, mieloperoxidases, proteínas BPI, lactoferrina, gelatina B, catelicidina, histonas e triptases. Estas enzimas vão destruir os microrganismos, contribuindo para a inflamação e dano tecidual. Ainda não é certo que os NETs tenham um papel na HAI, podendo estes ser ativados pelos neutrófilos, interleucina 8 e ANCA (neutrophil cytoplasmic antibody), intensificando o processo inflamatório (2).

4.4. Diagnóstico

4.4.1. Apresentação clínica

Em 2018, foi proposto por *Mieli-Vergani et al* a divisão da doença autoimune hepática em 3 tipos de doenças diferentes - a HAI, CEA e HAI de novo após transplante – tendo sido proposto um novo sistema de *score* para testes e validação (25).

Tal como acontece nos adultos, a HAI juvenil divide-se em dois tipos. Os autoanticorpos que diferenciam os dois tipos são iguais aos dos adultos, sendo que os anticorpos anti-SLA estão presentes em 30% a 50% das crianças com HAI 1 ou 2 e a sua presença está associada a um prognóstico mais grave (1,23).

A apresentação clínica nas crianças é muito variável, desde assintomática até existência de sinais e sintomas de insuficiência hepática aguda (30). Nas crianças, a HAI apresenta-se tipicamente de forma mais agressiva. A gravidade é semelhante nos dois tipos, sendo que na HAI-2 é mais frequente a apresentação com insuficiência hepática aguda, sendo também

mais refratária à tentativa de retirada da terapêutica e à necessidade de transplante hepático (23,30).

O diagnóstico da doença pode ser feito em estadio “pré-sintomático” em que se encontram apenas alterações laboratoriais sem evidência sintomatológica da doença, sendo por vezes um achado incidental em análises realizadas por outros motivos, que mostram frequentemente apenas um aumento de aminotransferases, sendo a prevalência destes casos desconhecida (22,23). O diagnóstico precoce é essencial ao controlo da doença, uma vez que a HAI não tratada possivelmente irá progredir para cirrose, pelo que deve ser excluída em todas as crianças com manifestações de doença hepática aguda, prolongada ou grave (22).

A HAI pode apresentar-se como insuficiência hepática aguda que, segundo a AASLD, é definida como doença hepática na ausência de doença hepática pré-existente com início da sintomatologia em menos de 26 semanas, com coagulopatia (INR>1,5) e encefalopatia hepática. Esta apresentação deixa difícil a distinção entre uma apresentação aguda (de novo), uma exacerbação espontânea, uma infeção sobreposta ou DILI (drug-induced liver injury) num fígado já doente (31).

A apresentação clínica é aguda em 40% dos casos, normalmente apresentada como fadiga, cansaço, náuseas, vômitos, icterícia, urina escura, fezes claras, febre e prurido (22,23,18). Em 25% a 50% dos casos a apresentação é insidiosa, apresentando-se os doentes com sintomas inespecíficos, como fadiga, icterícia intermitente, cefaleias, anorexia, amenorria em adolescentes, diarreia, dor abdominal e articular, sendo que nestes casos o diagnóstico pode ser atrasado de 6 meses a vários anos, devido à inespecificidade da clínica (22,23). A sintomatologia pode ser flutuante, com períodos de crise e remissões espontâneas (26).

A icterícia apresentada pode resultar de hiperbilirrubinémia direta ou indireta. A hiperbilirrubinémia direta está mais associada a quadros de colestase, distúrbio do fluxo biliar causado por doença nos hepatócitos, ductos biliares intra ou extra-hepáticos. As doenças hepáticas crónicas com afetação colestática podem progredir para cirrose e insuficiência hepática, sendo esta a etiologia responsável pela maioria dos transplantes hepáticos nas crianças (32).

As crianças podem apresentar-se com complicações de cirrose ou hipertensão portal inicialmente, com ascite, hemorragia gastrointestinal por varizes esofágicas ou gástricas, hepatoesplenomegalia, diatese hemorrágica, aranhas vasculares, circulação colateral ou mesmo encefalopatia hepática (17,22,23). A hipertensão portal está presente em cerca de

10% dos doentes (1), e a cirrose está presente em 1/3 das crianças no momento do diagnóstico (23).

As crianças que se encontrem no estadio de cirrose com descompensação da função hepática, vão ter uma capacidade de sintetização alterada e desenvolvimento de complicações da hipertensão portal. A hipertensão portal é definida como o gradiente de pressão hépato-venoso >5 mmHg e ocorre quando existe um aumento do fluxo sanguíneo portal e/ou aumento da resistência vascular hepática, que se repercute fisicamente como esplenomegalia, trombocitopenia e ascite, sendo que esta última se pode manifestar nas crianças como um aumento de peso, distensão abdominal ou onda de fluido positiva. É recomendado que todas as crianças com sinais de hipertensão portal façam estudo de doença com um eco-Doppler para avaliar a presença de alterações vasculares ou estruturais que podem estar na origem do problema (17).

A hipertensão portal pode apresentar-se apenas como hematemeses ou melenas, resultantes do desenvolvimento de varizes gástricas ou esofágicas ou, se as crianças já se apresentarem com uma afetação hepática em último estadio, podem ter gastropatia hipertensiva portal, manifestando-se com anemia ferropénica por hemorragia crónica (17). Não existem diretrizes quanto à profilaxia da hemorragia das varizes em idade pediátrica, sendo essencial manter vigilância clínica e, consoante o risco o clínico deve decidir se a profilaxia deve ou não ser instituída. O benefício do uso de profilaxia hemorrágica em idade pediátrica é controversa, pelo que o risco deve ser bem avaliado e ponderado (17).

A hemorragia gastrointestinal é a principal causa de morte dos doentes que têm hipertensão portal, sendo que a mortalidade é menor em idade pediátrica em comparação com os adultos. O sangramento recorrente pode motivar o uso de TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), se este não for responsivo ao tratamento conservador, se houver ascite refratária, síndrome hepatorenal ou hepatopulmonar, sendo que estudos mostram que o TIPS leva a uma melhoria da sintomatologia nas crianças com hipertensão portal grave (17).

Em situações extremas, as crianças podem apresentar-se com encefalopatia hepática, associada nesta faixa etária a atrofia cerebral e comprometimento da função cognitiva, sendo que estas repercussões podem persistir mesmo após a realização de transplante hepático. Alguns estudos demonstram que existe uma porção significativa (até 50%) das crianças com doença hepática crónica que manifestam encefalopatia hepática mínima, manifestando-se por defeitos cognitivos e/ou motores mínimos, afetando os testes

neuropsiquiátricos e mostrando algum impacto na performance escolar e função cerebral, mas sem sintomas evidentes de afetação (17).

Pode existir insuficiência hepática aguda com encefalopatia hepática em 2 semanas a 2 meses após o início da sintomatologia, em cerca de 3% dos doentes com HAI-1 e 25% dos doentes com HAI-2 (23).

É comum a associação do diagnóstico de HAI juvenil com diagnósticos de outras enfermidades autoimunes, em aproximadamente 20% das crianças, que podem apresentar, por exemplo, tireoidite, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, vitiligo, diabetes tipo 1, Behçet, Sjogren, glomerulonefrite, anemia hemolítica, trombocitopenia idiopática, urticaria pigmentosa, hipoparatiroidismo ou doença de Addison (1,14). As crianças com doença celíaca concomitante parecem ter melhor taxa de remissão sustentada, podendo haver um benefício da dieta sem glúten no controlo da HAI (23). Também é frequente haver história familiar positiva para doenças autoimunes, aproximadamente em 40% dos casos (23).

Parece haver uma associação da HAI-2 com o síndrome de distrofia poliendocrinopatia-candidíase-ectodermal, síndrome autossômico recessivo caracterizado pela tríade candidíase, hipoparatiroidismo e doença de Addison, sendo que 20% a 30% dos doentes apresentam diagnóstico concomitante de HAI-2 (23,26). Parece existir associação a distúrbios cutâneos autoimunes, principalmente a psoríase, vitiligo e alopecia areata, mais presentes em casos de HAI-2 (18). As crianças que tenham doença granulomatosa crónica também apresentam maior probabilidade de manifestação da HAI, assim como de outras doenças autoimunes (34).

Durante a gravidez, cerca de 20% das grávidas com HAI têm pelo menos uma recaída, muitas vezes associada à descontinuação da terapêutica, pelo que muitos profissionais defendem a manutenção do tratamento feito até então, com monitorização frequente da mulher e do feto. O Micofenolato de mofetil deve ser evitado, uma vez que tem associação a malformações congénitas. O prognóstico materno e fetal depende principalmente do controlo da doença anteriormente à gravidez (35).

Existem diferenças significativas entre os casos de HAI-1 e HAI-2. Um estudo retrospectivo realizado por *Roepe et al* nos EUA, demonstrou que a HAI-2 tem uma resposta mais favorável ao tratamento a longo prazo e tem menos associação a complicações relacionadas com o transplante hepático, nomeadamente rejeição de órgão e recorrência da HAI. Este estudo também concluiu que a população hispânica tem maior probabilidade de

desenvolver ambos os tipos de HAI, o que pode demonstrar uma preferência da doença por este grupo étnico. Apesar da maior incidência da doença, os doentes hispânicos apresentaram resultados semelhantes aos das outras etnias, com menos casos de insuficiência hepática aguda e menor necessidade de transplantes hepáticos (30).

Porta et al (21) desenvolveram um estudo de corte transversal incluindo 828 crianças e adolescentes com HAI em 17 centros de diferentes Estados do Brasil, analisando o desenvolvimento clínico, laboratorial, histológico, terapêutico e prognóstico, fazendo a comparação entre os casos de HAI-1 e HAI-2. Os resultados mostraram que 89,6% dos doentes da amostra tinham HAI-1 e apenas 10,4% dos doentes analisados tinham HAI-2, havendo um predomínio do sexo feminino em ambos os tipos. A mediana da idade de apresentação da sintomatologia foi de 111,5 e 53,5 meses para HAI-1 e HAI-2, respectivamente. Foi observada uma apresentação aguda em 56,1% dos doentes com HAI-1 e 58,8% dos HAI-2, enquanto ocorreu apresentação insidiosa em 43,9% dos HAI-1 e 41,2% dos HAI-2. Um contraste importante foi notado quanto ao risco de insuficiência hepática, que foi 1,6 vezes superior nos casos de HAI-2. Além disso, a insuficiência hepática aguda ocorreu em 3,6% dos doentes com HAI-1 e em 10,6% dos HAI-2, o que mostra um risco 3,1 vezes maior de desenvolvimento de insuficiência hepática aguda nos casos de HAI-2 (21).

Laboratorialmente, foram observadas algumas diferenças, nomeadamente nos níveis de IgG, mais aumentados nos casos de HAI-1, e nos níveis de IgA e C3, com níveis menores na HAI-2 do que HAI-1 (21).

A presença de cirrose foi observada em 22,4% de todos os doentes. Atingiram remissão bioquímica 76,2% dos doentes e a taxa de sobrevivência no período de tempo em que decorreu o estudo foi de 93%. Foram submetidos a transplante hepático 4,6% dos doentes e faleceram 6,9% dos doentes, entre os quais 7,5% com HAI-1 e 2,4% com HAI-2 (21).

Resumindo, neste estudo a HAI-1 é mais frequente e os doentes com HAI-2 têm maiores taxas de remissão e de resposta mais precoce à terapêutica. Quanto ao risco de morte, mais frequente nos doentes com HAI-1, é semelhante à taxa de óbito descrita nos Estados Unidos (21,36).

A HAI pode ser seronegativa, havendo uma apresentação clínica e histológica típica da doença, sensibilidade aos imunossuppressores, mas sem a presença dos marcadores serológicos específicos, apesar de ser provável a origem autoimune da doença. A medição do número de linfócitos nestes casos é importante, sendo que algumas crianças apresentam linfocitopenia (37).

4.4.2. Critérios diagnósticos

O diagnóstico de HAI em idade pediátrica não tem nenhum teste diagnóstico estabelecido. O primeiro sistema de *score* proposto, em 1999, pelo IAIHG, foi considerado pela comunidade científica como muito complexo e de difícil aplicabilidade na prática clínica, pelo que o IAIHG propôs um sistema simplificado em 2008. Este sistema de *score* simplificado tem sido usado na prática para o estabelecimento do diagnóstico de HAI, mas a sua validade, sensibilidade e aplicação em idade pediátrica não é consensual. Além disso, não faz a distinção entre HAI e CEP (38).

Em 2018, foi proposto pelo ESPGHAN um novo sistema de *score*, que inclui como critério diagnóstico a realização de colangiografia para distinguir a HAI da CEA. Este sistema ainda não foi validado, existindo apenas um estudo desenvolvido por *Imanieh et al*, que conclui que este sistema tem maior sensibilidade e especificidade do que os anteriores, sugerindo uma maior precisão no diagnóstico (38).

O sistema de *score* diagnóstico proposto pela ESPGHAN para a HAI juvenil – tabela 5 – estabelece que um *score* de ≥ 7 equivale a diagnóstico provável de HAI ou CEA, enquanto um *score* ≥ 8 pontos dá um diagnóstico definitivo de HAI ou CEA (1).

Tabela 5 – Critérios diagnósticos propostos para HAI infantil. Adaptada de (1)

		HAI	CEA
Presença de autoanticorpos	Título de ANA ou SMA $\geq 1:20$	+1	+1
	Título de ANA ou SMA $\geq 1:80$	+2	+2
	Título de anticorpo anti-LKM1 $\geq 1:10$ $\geq 1:80$	+1	+1
		+2	+1
	Positividade anticorpo anti-LC1	+2	+1
	Positividade anticorpo anti-SLA	+2	+2
	Positividade pANCA	+1	+2
Nível de Imunoglobulina	Nível de IgG maior do que LSN	+1	+1

	Nível de IgG > 1.2 vezes LSN	+2	+2
Características histológicas	Compatíveis com HAI	+1	+1
	Típicas de HAI	+2	+2
Características clínicas	Ausência de hepatite viral, doença de Wilson, esteatohepatite não alcoólica e exposição a fármacos	+2	+2
	Presença de autoimunidade extra-hepática	+1	+1
	História familiar de doença autoimune	+1	+1
Colangiografia	Normal	+2	-2
	Anormal	-2	+2

ANA - anti-nuclear antibodies; SMA - smooth muscle antibodies; anti-LKM1 - liver/kidney micrososome antibodies; anti-LC1 – anti-neutrophil cytoplasmic antibody; anti-SLA - anti-soluble liver antigen; pANCA - anti-liver cytosol antibodies; LSN – limite superior do normal; HAI – hepatite autoimmune. Adaptado de (1)

O diagnóstico de HAI não pode ser excluído pelo título normal de anticorpos na crianças, assim como o nível normal de IgG, uma vez que cerca de 20% dos doentes apresenta valores dentro dos parâmetros de normalidade no momento do diagnóstico (22).

4.4.3. Exames complementares de diagnóstico

Segundo a ESPGHAN, não existe nenhum exame complementar de diagnóstico ideal para a deteção de HAI e o diagnóstico tem de ser feito com base em fatores clínicos, laboratoriais e histológicos, com necessidade de realização de biópsia hepática para confirmação do diagnóstico e estabelecimento da gravidade da doença à apresentação (13).

Assim, HAI deve ser suspeitada em todas as crianças que apresentem sintomatologia correspondente com o quadro típico de hepatite grave, principalmente nos casos em que sejam excluídas as etiologias mais comuns de hepatite aguda (23).

Segundo a Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica, todas as crianças que tenham alterações dos níveis de aminotransferases devem ser

reavaliadas após 3 a 4 semanas. O limite superior da normalidade depende da idade da criança e não existem valores de referência definidos, por isso, considera-se o valor elevado quando a concentração plasmática é 1,5 a 2 vezes superior ao limite superior da normalidade, podendo ser uma elevação ligeira (2 a 5 vezes o LSN), moderada (5 a 10 vezes o LSN) ou elevada (>10 vezes o LSN). Apesar de a elevação das aminotransferases ser muitas vezes transitória, pode também ser o único sinal de doença hepática e deve-se avaliar para confirmar se não há alguma doença grave que possa evoluir para insuficiência hepática ou necessidade de transplante, sendo essencial fazer o diagnóstico e estabelecer a terapêutica o mais precocemente possível nos casos de doenças que o exijam.

Normalmente os níveis de IgG encontram-se elevados em ambos os tipos de HAI, sendo que em cerca de 15% dos casos de HAI-1 e 25% dos casos de HAI-2 apresentam níveis normais. É comum haver deficiência de IgA, principalmente nos casos de HAI-2, em cerca de 40% das crianças (14). Em idade pediátrica a FA pode estar elevada, uma vez que ainda está a ocorrer crescimento ósseo, o que não deve ser confundido com sinal de colestase (1). Pode haver ainda hiperesplenismo com contagem leucocitária diminuída e/ou trombocitopenia, pode estar presente um INR prolongado e albumina sérica baixa, com aumento das aminotransferases e bilirrubina sérica (14).

A HAI-1 apresenta normalmente menores níveis de aminotransferases e maior aumento de GGT, enquanto a HAI-2 apresenta um aumento mais significativo das aminotransferases (30).

Para estabelecer o diagnóstico é necessária a deteção de autoanticorpos. Podem estar negativos ou em títulos baixos, principalmente nas apresentações agudas ou fulminantes, pelo que é importante a repetição da sua medição no decurso da doença (23,39). A medição dos anticorpos é feita por imunofluorescência indireta e testes moleculares (39). Os anticorpos AMA (anti-mitochondrial antibody) são os mais característicos de colangite biliar primária, mas podem estar presentes na HAI, apesar de ser estes casos serem raros. Doentes com este anticorpo positivo devem ser acompanhados a longo prazo até à idade adulta, já que podem desenvolver clínica e alterações histológicas de colangite esclerosante até 3 décadas após a apresentação diagnóstica de HAI (23).

4.4.3.1. Biópsia hepática

A biópsia hepática é essencial para o estabelecimento do diagnóstico e deve ser realizada em todas as crianças à apresentação, uma vez que permite estabelecer o diagnóstico, estadiar o grau de fibrose hepática e medir o grau de inflamação presente, monitorizando a progressão da doença e a resposta ao tratamento instituído (40). No entanto, apesar de a biópsia ser essencial, nos casos altamente sugestivos, o início da terapêutica não deve ser adiada na impossibilidade de realização da biópsia – deve ser iniciado o tratamento de primeira linha e feita a biópsia assim que o estado da criança o permitir (22).

A biópsia hepática é feita normalmente por método percutâneo guiado por ultrassonografia, sendo que na impossibilidade de realizar este método, pode ser feita por via transjugular, laparoscopia ou laparotomia (40).

Em idade pediátrica a biópsia está contraindicada em casos de coagulação anormal e/ou trombocitopenia, ascite, doença hemato-oncológica, anemia falciforme em crise e se suspeita de linfocitose hemofagocítica. Nestes casos, deve ser realizada inicialmente uma ultrassonografia para ajudar a planejar o melhor curso de ação (40).

As características histológicas presentes na biópsia hepática feita nas crianças com HAI são semelhantes às do adulto – caracterizam-se pela presença de *bridging fibrosis*, emperipolese, rosetas e hepatite de interface. A abundância de plasmócitos é comum, mas a sua ausência não exclui o diagnóstico de HAI (23).

Por outro lado, as crianças apresentam mais frequentemente insuficiência hepática aguda como evento inaugural da doença, que histologicamente se manifesta por dano centrilobular com necrose massiva e colapso multilobular (1,23). Nestes casos, a biópsia deve ser feita por via transjugular ou adiada se existir evidência de coagulopatia, podendo ser realizada quando os valores de coagulação o permitirem (23). Nos casos de insuficiência hepática aguda nas crianças, a etiologia permanece desconhecida em cerca de 50% dos casos, pelo que podemos considerar o papel da biópsia limitado. Além disso, nestes casos o diagnóstico histopatológico não altera a terapêutica instituída nem a gestão imediata do doente, pelo que o risco-benefício do procedimento deve ser bem ponderado (40).

Nos casos de colangite esclerosante, na biópsia apenas são visíveis os pequenos ductos, que se apresentam normalmente com fibrose periductal tipo “cebola”, depósitos de cobre, reação ductular e edema do trato portal. Estes achados são importantes no diagnóstico do síndrome de *overlap* (40).

Ambos os tipos de HAI estão associados a altas taxas de fibrose hepática avançada e inflamação ao diagnóstico, sendo que há uma proporção significativa de crianças que se apresenta com cirrose estabelecida. As crianças com insuficiência hepática aguda podem ter fibrose à apresentação, o que indica a presença de doença hepática crônica não diagnosticada antes da avaliação diagnóstica inicial (30).

Considera-se a realização de biópsias de controlo/monitorização nos casos de pós-transplante hepático, muitas vezes feita a cada 5 ou 10 anos, principalmente nas crianças. É feita porque a HAI de novo, manifestada por alterações histopatológicas após o transplante, é mais frequente nas crianças transplantadas. Apesar do benefício da monitorização, a biópsia pode ter várias complicações, pelo que o risco da sua realização deve ser ponderado (40). As principais complicações ocorrem nas primeiras 24 horas após o procedimento, sendo as mais frequentes a dor, hemorragia, fístula arteriovenosa, pneumo/hemotórax, perfuração de órgão, fuga do líquido biliar, infeção e, muito raramente, morte (cerca de 0,6% das crianças). Existem alguns fatores de risco que, quando presentes, nos indicam maior probabilidade de complicações – o uso de heparina de baixo peso molecular, existência de lesões focais, insuficiência hepática aguda, idade <3 meses, ascite massiva, trombocitopenia, malignidade prévia ou transplante da medula óssea, insuficiência renal crónica e dilatação do trato biliar (40).

4.4.4. Diagnóstico diferencial - Associação com Colangite Esclerosante Autoimune/Overlap Syndrome

A HAI pode existir em associação com características de Colangite Biliar Primária (CBP) ou Colangite Esclerosante Primária (CEP), desenvolvendo-se um quadro denominado Síndrome de *Overlap*. Este síndrome não tem critérios diagnósticos estabelecidos e deve ser classificado de acordo com a doença hepática predominante (1). A colangite esclerosante é caracterizada por uma inflamação crónica da árvore biliar intra e extra-hepática, que leva progressivamente a dano dos ductos biliares e fibrose hepática (14).

O síndrome de *Overlap* é muito mais frequente em idade pediátrica, sendo tão comum como a HAI-1 em crianças e adolescentes (1). Contrariamente à HAI, cerca de 50% das crianças com Colangite Esclerosante Autoimune (CEA) são do sexo masculino (23). O termo CEA ainda não é universalmente aceite, pelo que não existe conhecimento exato da incidência e

prevalência da doença, apenas se reconhece que o número de diagnósticos de CEA tem aumentado nos últimos anos (23).

Muitas vezes o diagnóstico é difícil, uma vez que tem frequentemente uma apresentação insidiosa. A sintomatologia pode incluir dor abdominal, diminuição do apetite e perda de peso, atraso no crescimento, deficiência de vitaminas lipossolúveis (vitamina A, D, E e K), fadiga, febre, icterícia intermitente e prurido (14).

Alguns estudos indicam que a Doença inflamatória intestinal (DII) afeta aproximadamente 45% das crianças com CEA. Há, por isso, uma grande associação entre DII e colangite esclerosante pediátrica, sendo que a DII pode preceder o diagnóstico de doença hepática, ser diagnosticada ao mesmo tempo ou apenas no seguimento da colangite (14,20). Além desta, também há descrição de alguns casos associados a colite ulcerosa e doença de crohn, sendo que não é conhecido o mecanismo patológico responsável por estas associações (23). Para rastreio da DII nas crianças com doença hepática autoimune, deve ser usado como teste a calprotectina fecal; se existirem alterações, deve ser considerada uma colonoscopia (13).

Analiticamente, cerca de 90% das crianças com CEA têm níveis elevados de IgG e os níveis de FA e GGT frequentemente estão normais ou apenas ligeiramente aumentados no estadio inicial de CEA, mas o ratio FA/AST é mais elevado do que na HAI (20) Assim, os testes de função hepática não permitem fazer a distinção entre HAI e CEA, pelo que muitas vezes a CEA é erradamente diagnosticada como HAI-1, sendo a colangite esclerosante reconhecida apenas no seguimento do doente, quando aparece um perfil bioquímico de colestase. A única forma de fazer o diagnóstico diferencial entre HAI e CEA é através de exames imagiológicos, nomeadamente colangiografia, que mostra lesões do ducto biliar (14,20).

Quanto à presença de autoanticorpos, quase todos os doentes com CEA apresentam positividade para os ANA e/ou SMA. O pANCA está presente em 75% dos doentes, em comparação com 45% na HAI-1 e 10% na HAI-2 (20). Cerca de 30% destes doentes também apresentam anti-SLA positivos (1).

O exame complementar de diagnóstico mais utilizado em idade pediátrica é a colangiopancreatografia por ressonância magnética, uma vez que não tem radiação e não é invasiva. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica também é adequada, mas é menos usada nas crianças porque é invasiva e tem risco de várias complicações; no entanto, quando realizada pode ser terapêutica, permitindo corrigir as estenoses das vias biliares se estas existirem (14). Deve ser realizada também a biópsia hepática, onde é expectável

encontrar fibrose periductal em “casca de cebola” (14). Até ¼ das crianças com CEA com colangiogramas anormais, não tem características histológicas típicas, o que pode dificultar o diagnóstico (14,20).

O tratamento utilizado na CEA é a imunossupressão, sendo o esquema terapêutico idêntico ao utilizado para a HAI (20). Nestes doentes, deve ser adicionado o ácido ursodesoxicólico (15-20 mg/kg/dia) ao esquema terapêutico, se instituído precocemente (1).

Se o tratamento for iniciado em fase precoce da doença, pode haver normalização dos parâmetros bioquímicos e imunológicos alterados, com diminuição da progressão do dano hepático. No entanto, apesar do tratamento adequado, cerca de 50% dos casos irá ter progressão da doença biliar, com necessidade de transplante hepático em cerca de 20% das crianças (1,20). Não se sabe ainda se as alterações biliares existentes no momento do diagnóstico são reversíveis com esta terapêutica (14).

Os doentes com colangite têm maior risco de desenvolvimento de colangiocarcinoma, mas nas crianças, a incidência é menor do que a registada nos adultos (14).

4.5. Tratamento

O objetivo do tratamento da HAI é reduzir ou eliminar a inflamação hepática, induzir remissão, melhorar os sintomas e prolongar a esperança de vida. Em idade pediátrica a mortalidade é baixa e a maioria das crianças mantém-se estável com o tratamento adequado (23). A resposta à corticoterapia é essencial ao diagnóstico de HAI e faz parte dos seus critérios de diagnóstico, sendo que se não houver resposta, devem ser ponderadas outras hipóteses diagnósticas (22).

4.5.1. Remissão

Em idade pediátrica, a remissão é definida como recuperação clínica completa com níveis normais de transaminases e é alcançado por 60 a 90% dos doentes. Também é necessário haver níveis normais de IgG, autoanticorpos negativos ou muito baixos (<1:20 para ANA/SMA; <1:10 para anti-LKM1) e resolução histológica da inflamação. No follow-up deve ser feita biópsia, que deverá mostrar ausência de alterações inflamatórias (1,23). A remissão

é considerada parcial quando não estão presentes todos estes critérios, sendo que a remissão bioquímica acontece normalmente antes da remissão histológica.

Após a retirada da medicação, deve-se monitorizar para AST, ALT, IgG e autoanticorpos de 3/3 meses durante 5 anos (13). Assim que seja atingida a remissão, deve ser usada a menor dosagem possível de medicação para tentar minorar os efeitos adversos (22). A retirada da medicação não deve ser tentada na altura da adolescência, uma vez que é uma altura em que as crises autoimunes são comuns (14).

4.5.2. Recaída

Uma recaída é caracterizada pelo aumento dos níveis de aminotransferases. É mais comum haver recaídas em crianças que tomam os medicamentos em dias alternados, instituídos com o objetivo de ter menos efeitos negativos no crescimento da criança – no entanto, pequenas doses diárias são mais eficazes em manter o controlo da doença e em diminuir a necessidade de usar pulsos de doses altas de esteroides nas recaídas. A falha na suspensão do tratamento está associada a níveis aumentados de INR, positividade para ANCA, cirrose e presença de doenças autoimunes não hepáticas (23).

O tratamento deve durar 2 a 3 anos e a tentativa de retirada deve ser feita apenas se os níveis de aminotransferases e de IgG forem normais e os anticorpos negativos ou em muito baixa dose durante pelo menos um ano, assim como biópsia hepática sem alterações inflamatórias (23). Mesmo com o tratamento correto, ocorrem recaídas em 40% das crianças. As recaídas normalmente acontecem por não adesão ao tratamento, principalmente entre adolescentes. A cessação da terapêutica tem sucesso em 20% das crianças com HAI-1, mas muito raramente na HAI-2 (1). Recaídas repetidas estão associadas a pior prognóstico e a maior taxa de efeitos adversos – por isso, depois de uma recaída deve ser feita terapêutica em baixa dose *ad eternum*. Na HAI-2 a recaída é praticamente universal se o tratamento for completamente retirado, pelo que deve ser explicado aos doentes e pais que o tratamento deverá ser mantido para toda a vida (22).

As biópsias de seguimento são recomendadas antes da retirada do tratamento imunossupressor ou em doentes com remissão incompleta em tratamento standard para excluir outros diagnósticos ou toxicidade farmacológica e avaliar o índice de atividade da hepatite para estratificar a doença e decidir se é necessário escalar o tratamento (24). Para

os doentes sob corticoterapia recomenda-se suplementação com vitamina D e cálcio, assim como avaliação anual da densidade óssea (24).

4.5.3. Esquema terapêutico de primeira linha

O início de tratamento adequado é essencial ao controlo da doença, sendo que tal já foi demonstrado por vários estudos. Um estudo que comparou a eficácia da corticoterapia vs placebo, demonstrou que a taxa de sobrevivência a cinco anos nos doentes com placebo foi de 32%, enquanto nos doentes tratados foi de 82% (22). Outro estudo do *Royal Free Hospital* que tratou alguns doentes com prednisolona e outros com placebo resultou numa mortalidade de 14% no primeiro grupo e 56% no segundo (22). Outro estudo da *Mayo Clinic* criou grupos tratados com prednisona e prednisona com azatioprina e outros só com azatioprina – a mortalidade nos primeiros grupos foi de 6-7%, enquanto no segundo foi de 36-41%; os efeitos secundários também foram menores nos doentes tratados com terapia dupla. Destes estudos concluiu-se que a prednisona é muito eficaz no tratamento, mas que sozinha não atinge a remissão (22).

O esquema terapêutico utilizado em idade pediátrica é idêntico ao dos adultos, sendo que nas crianças é necessária uma dose de corticosteroides maior, já que a doença tem normalmente um curso mais agressivo. O tratamento de primeira linha é igual para o tipo 1 e tipo 2 e estas formas infantis da doença respondem bem à terapêutica, mesmo se houver uma diminuição da função hepática (diminuição da albumina, coagulopatia e/ou cirrose) (1,22).

A maioria dos doentes, até 90%, responde bem ao tratamento imunossupressor. O tratamento consiste em prednisona ou prednisolona 2 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia), sendo diminuído após 4 a 8 semanas, ajustado de acordo com os níveis de aminotransferases, de forma a encontrar a dose mínima de manutenção que sustente níveis normais de aminotransferases, para um nível de manutenção de 2,5 mg/dia. Durante os primeiros 6 a 8 meses de tratamento, a função hepática deve ser avaliada todas as semanas para ajustar a medicação e avaliar efeitos adversos. A dose de esteroide deve ser reduzida muito lentamente (1 mg/mês ou reduzir para 5-2,5 mg em dias alternados durante 1 a 2 meses) (22). O objetivo inicial é a redução de 80% do nível de aminotransferases nas primeiras 8 semanas (1,22,23). O tratamento com corticoides em dose baixa por longos

períodos de tempo não está associada a diminuição do crescimento em altura, o que é um dado importante na medicação das crianças em desenvolvimento (22).

A prednisona e a azatioprina devem ser usadas em combinação na maioria dos casos, mas como a azatioprina é hepatotóxica (principalmente em indivíduos com icterícia prévia ou cirróticos), deve ser adicionada 2 semanas após o início da corticoterapia. Este esquema terapêutico permite evitar a toxicidade e distinguir entre hepatotoxicidade induzida pela azatioprina e não resposta à terapêutica (1,2223). A azatioprina é adicionada como agente poupador de esteroides e deve ser adicionada quando os níveis de aminotransferases deixarem de diminuir só com o corticoide, quando há efeitos adversos sendo que cerca de 85% dos doentes necessitam desta adição. Existem protocolos que defendem que todos os doentes a devem adicionar algumas semanas após o início da corticoterapia. Deve ser iniciada com 0,5 mg/kg/dia e se não existirem sinais de toxicidade, pode aumentar-se para 2-2,5 mg/kg/dia até se atingir controlo bioquímico (22). Alguns estudos mostram que pode ser usada azatioprina em monoterapia na HAI-1 (1.2 a 1.6 mg/kg/dia) (23).

Antes do início da terapêutica com azatioprina, deve ser medido o TPMT (thiopurine methyltransferase), que é um preditor do metabolismo do fármaco e da sua possível toxicidade hematológica (23). A pancreatite é um possível evento adverso idiossincrático da azatioprina e esta medição do TPMT não a prevê (14).

Os efeitos adversos da terapia dupla são dose e tempo dependentes, e aparecem se for excedida a dose de 7,5-10 mg/dia durante vários meses. O efeito adverso mais comum é o desenvolvimento de características tipo-cushing, que apesar de não serem graves, podem ser preocupantes para os doentes e levar a não adesão terapêutica – quase metade dos doentes com HAI descontinua os esteroides devido a mudanças cosméticas – como acne ou obesidade. Efeitos mais graves, mas menos frequentes incluem osteoporose, diabetes, cataratas, psicose e hipertensão – normalmente associadas à alta dose inicial, sendo reversíveis. Os efeitos adversos da azatioprina afetam 10 a 20% dos doentes e incluem hepatotoxicidade, hepatite colestática aguda, pancreatite, náuseas e vômitos, rash, supressão da medula espinhal, doença veno-oclusiva, infeções oportunistas e malignidade. A supressão da medula é a mais comum e pode ser agravada por citopenia concomitante, pela doença hepática e hiperesplenismo, pelo que é necessária monitorização hematológica (22).

Tabela 6 - Tratamento de primeira linha para crianças vs adultos (1, 22, 23)

	Crianças	Adultos
Tratamento de indução	2 mg/Kg/dia Prednisona/Prednisolona + 0,5 mg/Kg/dia Azatioprina (após 2 semanas)	0,5–1 mg/Kg/dia Prednisona/Prednisolona + 1-2 mg/Kg/dia Azatioprina (após 2 semanas)
Tratamento de manutenção	2,5-5 mg/dia Prednisona/Prednisolona + até 2-2,5 mg/Kg/dia Azatioprina	Doses ajustadas de acordo com a resposta ao esquema inicial

4.5.4. Tratamentos alternativos

Existem alguns tratamentos alternativos, que podem ser usados no caso de existirem efeitos secundários dos esteroides ou em doentes que não respondem ao tratamento de primeira linha.

Pode ser usado como tratamento alternativo a ciclosporina A (inibidor de calcineurina) em monoterapia por 6 meses, posteriormente fazendo a mudança para a terapêutica de manutenção com prednisolona de baixa dose e azatioprina (14,22). Um estudo comparativo entre o esquema terapêutico de primeira linha e a Ciclosporina, realizado por *Cuarterolo et al*, demonstrou que os dois esquemas apresentavam resultados semelhantes em termos de eficácia e de segurança, sendo que todas as crianças tratadas com os dois esquemas recuperaram a função hepática, sendo que a remissão foi mais rápida com a prednisolona + azatioprina. Efeitos adversos foram encontrados em doentes dos dois grupos e todos sofreram um aumento significativo do índice de massa corporal. Assim, a ciclosporina apresenta-se como uma terapêutica que poderá ser considerada como primeira alternativa ao tratamento de primeira linha, dependendo das características específicas de cada doente (41).

Para induzir a remissão pode ser considerado o tratamento com budesonido (não pode ser usado se houver cirrose) e para os casos refratários ou intolerantes, podemos usar micofenolato de mofetil (MMF) (20 mg/2x dia) em conjunto com a prednisolona. O MMF é teratogénico, pelo que deve ser evitado em jovens adultas. Tem bom resultado terapêutico

nas crianças/jovens, com poucos efeitos adversos e, por isso, deve ser considerado nestas idades (22,23).

Se nenhum dos fármacos anteriores for eficaz, pode ser testada a resposta ao tacrolimus (inibidor de calcineurina), sendo que nas crianças necessita de adição de azatioprina ou prednisona para ser eficaz na remissão, ou seja, não pode ser considerado em monoterapia nas crianças, mas pode ser usado como agente poupador dos anteriores (1,22).

Também se podem considerar fármacos biológicos, como o Rituximab, podendo ser usado em doentes com HAI refratária, sendo que existem 2 casos descritos de crianças tratadas com sucesso. O medicamento é possivelmente eficaz, mas deve ser alvo de mais estudos para estabelecimento da sua efetividade a longo prazo. O Infliximab também tem alguns casos de sucesso terapêutico, incluindo uma criança. Tal como com o rituximab, devem ser tidos em atenção os efeitos adversos possíveis a curto e longo prazo (22). Estes devem ser usados apenas em centros especializados, devido aos potenciais efeitos adversos graves e à falta de evidencia quanto à eficácia (42). Existem ainda relatos de remissão em doentes japoneses sob monoterapia de ácido ursodesoxicólico (14).

Existem ainda tiopurinas, como 6-mercaptopurina, que corresponde à forma ativa da azatioprina e que já foi usada com sucesso em vários doentes que não respondiam à azatioprina, incluindo uma criança. Pode ser usada nos intolerantes à azatioprina, mas ainda não existem estudos suficientes para que possa ser recomendado. O Alopurinol também pode ser usado nos doentes com intolerância ou irresponsivos à azatioprina (22).

4.5.5. Transplante hepático

O transplante hepático é a solução para a doença hepática crónica em último estadio, malignidade hepática ou sintomas intratáveis e HAI com insuficiência hepática aguda grave que não responde aos tratamentos (21). Se não houver melhoria após 7 dias de tratamento para a insuficiência aguda, considera-se o tratamento fútil e os doentes devem ser avaliados para transplante. Os doentes com encefalopatia de alto grau à apresentação devem ser considerados para transplante imediatamente (31).

A HAI é responsável por 2 a 5% dos transplantes hepáticos em idade pediátrica. A colangite esclerosante é responsável por 2 a 3% (21). A taxa de sobrevivência a 5 anos após o transplante é de 80% a 90% (23). Indicações para transplante hepático incluem: falha de

tratamento médico, insuficiência hepática aguda (principalmente se encefalopatia) e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (14). Em idade pediátrica, apesar da boa resposta ao tratamento na maioria dos doentes, cerca de 10 a 20% das crianças com HAI e 20% das crianças com CEA vão necessitar de transplante hepático. Mesmo após o transplante hepático, pode haver recorrência de HAI em 20% das crianças (1,22)

A HAI recorrente, se não for diagnosticada e tratada adequadamente, pode afetar o enxerto hepático e levar a necessidade de novo transplante. A rejeição do transplante ocorre mais frequentemente em doentes com HAI do que com outras doenças hepáticas (43). Como a alteração histológica precede a evidencia clínica, deve fazer-se uma biópsia hepática no seguimento destes doentes. A taxa de recorrência nas crianças vai de 38% até 83% e depende dos critérios de diagnóstico, do regime imunossupressor, do seguimento e da realização de biópsia. O tempo médio entre o transplante e a recorrência é aproximadamente de 5 anos. O diagnóstico de recorrência é feito se houver ressurgimento de sinais e sintomas clínicos, elevação de aminotransferases e IgG, autoanticorpos, hepatite de interface (equivalente aos critérios diagnósticos da HAI no fígado original); a recorrência parece acontecer mais em doentes crônicos do que em doentes com apresentação aguda grave. Alguns fatores associados à recorrência após transplante hepático são a presença de HLA-DR3 ou HLA-DR4, a descontinuação dos corticoides após o transplante e a gravidade da necroinflamação no fígado nativo no momento do transplante. A maioria dos doentes com recorrência responde a uma reintrodução ou aumento da dose de tratamento, mas pode ser necessário re-transplante (21,43).

Pode surgir HAI *de novo* após o transplante hepático realizado por outra doença hepática, surgindo em 2 a 6% dos casos pediátricos, sendo a clínica semelhante aos tipos anteriores. Estes doentes não respondem a tratamento convencional anti-rejeição, apenas respondem ao tratamento clássico da HAI. Os fatores de risco para este problema são rejeição e dependência de corticoides. As características histológicas mais encontradas são hepatite lobular, muitas vezes sem atividade necroinflamatória de interface ou infiltrados de plasmócitos proeminentes. O tratamento usado nestes casos é a prednisolona em monoterapia (1 a 2 mg/kg e após 4-8 semanas 5-10 mg/dia) ou em combinação com a azatioprina (21,43).

A recorrência de colangite esclerosante após o transplante hepático nas crianças acontece em 10 a 50% dos casos e a recorrência, particularmente no contexto de CEA está associada a risco para a viabilidade do transplante. O diagnóstico de CE recorrente é sugerido pelos achados histológicos e colangiográficos de doença no ducto biliar. Alguns estudos apontam

para que a DII ativa após o transplante seja um fator de risco para a recorrência. Não há um tratamento estabelecido para a CE pediátrica após o transplante; se as estruturas dominantes estiverem estenosadas, devem ser dilatadas por colangiografia assim que possível (21).

Antes de ser diagnosticada CEA recorrente, outras causas de dano do ducto biliar devem ser excluídas, incluindo insultos biliares isquêmicos (trombose da artéria hepática), colangite bacteriana ou fúngica e incompatibilidade ABO entre o dador e o recetor do órgão. A CEA após transplante compromete a viabilidade do enxerto e cerca de 2/3 das crianças que tiveram doença recorrente, necessitaram de ser re-transplantadas (1,13).

4.6. Prognóstico

A variabilidade clínica e do estadio da doença aquando do diagnóstico influenciam o prognóstico e sobrevida dos doentes. Existem poucos estudos em crianças que permitam determinar os fatores que predizem a sobrevivência do fígado nativo (SFN) na idade pediátrica. Um estudo transversal realizado no Brasil avaliou os fatores que influenciam a sobrevivência do fígado nativo em 819 doentes com HAI (25). Neste estudo, a SFN mostrou-se dependente do tipo de HAI, da gravidade da agressão ao tecido hepático desde o início dos sintomas, da efetividade do tratamento em induzir remissão e da coexistência de colangite esclerosante. Neste estudo foi observada insuficiência hepática aguda em 4,3% dos doentes com HAI-2, não estando este tipo associado a uma maior taxa de mortalidade. Isto difere de outros estudos que demonstraram que o tipo 2 da doença se correlaciona com clínica mais grave e menor índice de remissão (44). As manifestações clínicas parecem ter variação geográfica, pelo que não há resultados epidemiológicos homogêneos quanto a este aspeto (25).

O sistema de complemento tem envolvimento na doença e a produção de C3 e C4 ocorre no parênquima hepático, sendo que a sua produção pode estar diminuída nos casos de cirrose hepática. O estudo de *Porta et al* (25) mostrou que níveis normais de C3 se associaram a uma maior SFN, um dado que não é observado noutros estudos. A ativação do complemento contribui para a HAI, mas é necessário determinar se este aumenta inflamação e dano do tecido ou se tem algum benefício (25).

Na CEA há sobreposição das características clínicas, bioquímicas e histológicas da CE e da HAI. Nos últimos anos, as diretrizes da AASLD (36) e da ESPGHAN (23) recomendam o

estudo colangiográfico de todas as crianças com HAI. No estudo brasileiro (25) entre as 819 crianças com HAI, apenas 268 doentes foram submetidos a colangiografia, sendo que 22,4% destes apresentaram colangiografia anormal com características de CE. São precisos mais estudos em crianças para definir a obrigatoriedade da realização de estudo colangiográfico em todos os doentes, assim como para validar os sistemas de score da AASLD e ESPGHAN.

A capacidade de indução de remissão com tratamento imunossupressor varia entre 60% a 90% (23), sendo que esta variação depende da gravidade clínica do quadro, do tipo de HAI e da etnia da criança. A remissão bioquímica é muito importante para reduzir a incidência de efeitos adversos. Assim, existem vários fatores que contribuem como preditores da sobrevida e dependem do diagnóstico precoce e fatores genéticos. A presença de cirrose *per se* não é um fator de pior prognóstico (23).

Mesmo com um bom controle da doença, a qualidade de vida relacionada com a saúde nas crianças é afetada pelo diagnóstico, principalmente pelos sintomas e efeitos adversos farmacológicos – como dor abdominal, fadiga, mudanças de humor, pode haver desfiguração física, principalmente acne e aumento de peso, por causa da corticoterapia, afetando o bem-estar e autoestima, principalmente dos adolescentes (1,23). Um estudo recente sugeriu uma afetação da qualidade de vida relacionada com a saúde comparativamente com indivíduos saudáveis, associado a complicações da doença hepática crônica, em particular a ascite (23).

O diagnóstico em idade pediátrica obriga a uma monitorização durante o resto da vida, sendo essencial manter uma vigilância da nutrição, uma vez que as doenças hepáticas crônicas estão associadas a malnutrição. Inicialmente, os doentes têm má absorção de nutrientes e aumento da necessidade metabólica por causa da colestase; com o avançar da doença pode surgir anorexia, náuseas e vômitos, metabolismo anormal dos nutrientes e má digestão. As crianças devem ser seguidas com atenção, para serem feitas intervenções precoces quando necessário. A avaliação do status nutricional deve ser feito com história clínica e exame físico completo em todas as consultas, sendo a altura e antropometria melhores métodos de avaliação do que o peso. Além destes, devem ser medidos frequentemente a circunferência muscular do braço e prega cutânea do tríceps (23,45)

Nas crianças com cirrose já estabelecida, esta vai condicionar um aumento da necessidade metabólica, assim como uma má absorção, esteatorreia e deficiência de vitaminas lipossolúveis. De forma que esta má absorção não condicione uma afetação do crescimento, deve ser aumentada a frequência das refeições, ser feita a suplementação com vitaminas

lipossolúveis (vitaminas A, D, E, K) e aumento das gorduras e calorias ingeridas na maioria das crianças com cirrose avançada (23).

Em idade pediátrica a mortalidade é rara, sendo que existem alguns fatores de risco para mortalidade, que incluem a perda de peso, icterícia, coagulopatia e presença de anti-LKM-1 (14).

5. Discussão

Epidemiologicamente, ambos os dados referentes à idade pediátrica e adulta são pouco precisos, devido ao reduzido número de estudos realizados e às diferenças nos critérios usados para diagnóstico, não havendo especificações, por exemplo, para diferenças entre sexo ou raça (21, 22). No entanto, vários autores concordam que a incidência mundial tem tido uma tendência crescente (1,4,6,22).

Quanto aos 2 tipos de HAI, existem diferenças significativas em relação à idade de diagnóstico de cada tipo. Os estudos mostram que cerca de 40% dos doentes com HAI-1 e 80% dos doentes com HAI-2 são diagnosticados na infância, sendo que a HAI-1 é mais prevalente na população (22, 24).

A etiologia da doença ainda não está bem estabelecida, sendo que existem apenas algumas teorias quanto ao papel das infecções virais na patogênese, associados a uma predisposição genética que, por mimetismo molecular, desenvolve mecanismos de autoimunidade contra os hepatócitos. Os estudos realizados em doentes com HAI são realizados principalmente em idade adulta, pelo que estas teorias se aplicam principalmente a essa faixa etária, no entanto, pensa-se que os mecanismos de desenvolvimento da doença serão os mesmos para a idade pediátrica (1,2,4,22). Os genes associados à predisposição diferem consoante a idade, sendo que na idade pediátrica os alelos HLA-DRB1*0301 e DRB1*0701 associam-se a maior suscetibilidade e o DRB1*0401 apresenta um possível fator protetor (1,22,25,26,27).

O estabelecimento do diagnóstico apresenta variações de acordo com a idade de apresentação. Apesar de os mecanismos e critérios avaliados serem semelhantes, nas crianças os níveis de autoanticorpos necessários para o diagnóstico são mais baixos. Além disso, os critérios para HAI infantil incluem uma colangiografia, para descartar CEA (1,22). Analiticamente, é comum as crianças apresentarem uma deficiência de IgA (24). Nas crianças é muito importante a ponderação do risco/benefício da biópsia hepática para estabelecimento do diagnóstico, principalmente nas que têm apresentação aguda, sendo possível realizar inicialmente uma ultrassonografia, sendo esta menos invasiva. Nos casos em que é feita, deve ser por via transjugular (22,23,40).

Tal como na idade adulta, a doença pode apresentar-se de forma insidiosa ou aguda, sendo que nas crianças o curso da doença é tipicamente mais grave, com uma apresentação mais

agressiva, sendo mais frequente a insuficiência hepática aguda, com apresentação fulminante (21,22,23). A presença de cirrose ao diagnóstico é mais frequente em crianças, estando presente em cerca de 1/3 das crianças (23).

A associação a CEA é típica das crianças, não se conhecendo a verdadeira incidência da doença por não estar não ser uma entidade reconhecida mundialmente e não existirem critérios de diagnóstico estabelecidos (1,23). Supõe-se que a CEA seja muitas vezes diagnosticada como HAI, uma vez que a apresentação e resposta ao tratamento é semelhante, sendo apenas possível fazer o diagnóstico diferencial através da colangiografia. As crianças com colangite têm menos risco de desenvolver colangiocarcinoma do que os adultos (23,31).

O tratamento de primeira linha em idade pediátrica é semelhante ao dos adultos, com diferenças nas dosagens dos fármacos. A maioria das crianças responde bem à terapêutica e mantêm-se estáveis (23,32). A terapêutica instituída inicialmente consiste em 1-2 mg/Kg/dia de prednisona/prednisolona, com adição posterior de 0,5 mg/Kg/dia de azatioprina, sendo que existem recomendações diferentes dependendo das sociedades (32). Apesar de as crianças geralmente responderem bem à corticoterapia, a doença nesta faixa etária apresenta-se mais refratária à retirada farmacológica, principalmente se fizerem o esquema terapêutico em dias alternados na tentativa de minorar os efeitos adversos a curto e longo prazo. Existem ainda mais casos de não adesão à terapêutica, principalmente entre os adolescentes (1,23,32).

Como as crianças têm mais frequentemente apresentação de HAI fulminante, é mais comum haver necessidade de transplante hepático, em cerca de 10% a 20% das crianças, sendo a taxa de sobrevivência a 5 anos de 80% a 90% (1,22,23). Mesmo com a excelente resposta ao transplante, cerca de 20% das crianças vão ter doença recorrente. Além disso, 2% a 6% dos transplantes realizados por outras doenças hepáticas vão apresentar HAI *de novo* (1,22).

O prognóstico é favorável para as crianças que tenham uma boa resposta ao tratamento, podendo haver efeitos adversos a longo prazo, sendo essencial a manutenção da monitorização para o resto da vida (1,23,25). Nas crianças é muito importante vigiar a nutrição e ponderar necessidades de suplementação (17). Mesmo com esta boa resposta, a qualidade de vida dos doentes é afetada, pondo em causa o bem-estar e autoestima, principalmente nos adolescentes (1,23).

6. Perspetivas Futuras

É internacionalmente reconhecida a necessidade de desenvolvimento de um maior número de estudos de maior dimensão, a longo prazo, comparativos e com critérios de diagnóstico e seleção mais uniformizados, de forma a obter uma melhor evidência quanto à prevalência e evolução da doença nas crianças, tendo em conta as variações geográficas já verificadas.

Além da melhor caracterização da doença, é reconhecida também a necessidade de mais estudos sobre potenciais agentes terapêuticos, nomeadamente os fármacos que já demonstraram ter algum efeito, mas para os quais não existe evidência científica suficiente que permita a sua recomendação. Atualmente existem alguns estudos a ser realizados sobre diferentes modalidades de tratamento.

7. Conclusão

Com o aumento da incidência da HAI tanto em idade adulta como pediátrica, e tendo em conta o prognóstico favorável que se segue a um diagnóstico precoce e bom controlo da doença, torna-se cada vez mais importante a consciencialização dos profissionais de saúde quanto a este tema.

Em idade pediátrica a HAI tem potencialmente um curso mais agressivo e pode estar associado a necessidade de transplante hepático e mesmo morte em casos com apresentações mais graves ou não responsivos ao tratamento. Assim, o reconhecimento da HAI como um diagnóstico diferencial nos casos de insuficiência hepática aguda nas crianças é essencial. Como a resposta ao tratamento de primeira linha é favorável na maioria das crianças, a sua instituição precoce e a continuação da terapêutica a longo prazo têm uma grande influência no curso da doença. Estas crianças devem ser monitorizadas frequentemente, tanto pelas possíveis complicações da doença como pelos efeitos adversos que podem advir do uso prolongado dos fármacos instituídos.

É relevante ter em conta que o diagnóstico de uma doença crónica que possivelmente necessitará de tratamento farmacológico *ad eternum*, tem implicações psicológicas importantes tanto nos progenitores como nas crianças, dependendo da idade em que é feito o diagnóstico. Assim, deve haver um acompanhamento das suas necessidades em todo o seu contexto biopsicossocial, especialmente durante a adolescência, faixa etária onde a não adesão à terapêutica é mais comum e a aceitação do diagnóstico é mais difícil.

Juntamente com o controlo ou remissão da doença, a manutenção da qualidade de vida dos doentes também deve ser considerada uma prioridade, devendo ser ponderado o risco-benefício de todas as atitudes terapêuticas propostas aos doentes, assim como de todos os exames complementares de diagnóstico ou de seguimento realizados.

Assim, apesar de HAI continuar a ser um diagnóstico considerado complexo e difícil, o maior conhecimento pela comunidade médica desta doença e os estudos a serem realizados atualmente, permitirão uma melhor identificação e controlo da doença na maioria dos doentes, conferindo-lhes um prognóstico favorável.

Referências Bibliográficas

1. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, Lohse AW, Montano-Loza AJ. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Apr 12;4:18017.
2. Domerecka, W.;Kowalska-Kępczyńska, A.;Michalak, A.; Homa-Mlak, I.;Mlak, R.; Cichoż-Lach, H.;Małecka-Massalska, T.Etiopathogenesis and Diagnostic Strategies in Autoimmune Hepatitis.*Diagnostics*2021,11, 1418.
3. Gadour E (June 16, 2021) Autoimmune Hepatitis: Treatment Options and Management Review. *Cureus* 13(6): e15682.
4. Covelli C, Sacchi D, Sarcognato S, et al. Pathology of autoimmune hepatitis. *Pathologica* 2021;113:185-193.
5. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2021;27:58–69.
6. Silva LR, Ferreira CT, Carvalho E. *Manual de Residência em Gastroenterologia Pediátrica*. Brasil: Editora Manole Ltda; 2018.
7. Vuille-Lessard É, Montani M, Bosch J, Semmo N. Autoimmune hepatitis triggered by SARS-CoV-2 vaccination. *J Autoimmun*. 2021 Sep;123:102710.
8. Zachou K, Arvaniti P, Lyberopoulou A, Dalekos GN. Impact of genetic and environmental factors on autoimmune hepatitis. *Journal of Translational Autoimmunity*. 2021;4:100125.
9. Oliveira LC, Porta G, Marin ML, Bittencourt PL, Kalil J, Goldberg AC. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. *Autoimmun Rev*. 2011 Feb;10(4):189-93.
10. Pando M, Larriba J, Fernandez GC, Fainboim H, Ciocca M, Ramonet M, Badia I, Daruich J, Findor J, Tanno H, Cañero-Velasco C, Fainboim L. Pediatric and adult forms of type I autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1374-80.
11. Podhorzer A, Paladino N, Cuarterolo ML, Fainboim HA, Paz S, Theiler G, Capucchio M, López SI, Machicote A, Montal S, Podesta G, Fainboim L. The early onset of type 1 autoimmune hepatitis has a strong genetic influence: role of HLA and KIR genes. *Genes Immun*. 2016 Apr;17(3):187-92.
12. Mendoza-Carrera F, Gastélum-Meza MÁ, Ramírez-García J, Dávalos-Cobián C, Castro-Martínez XH, Arellano-Olivera MIC, Hernández-Ramos LE, Leal-Cortés C. No association of HLA-DRB1 and TNF alleles in Mexican patients with autoimmune hepatitis. *Genes Immun*. 2019 Nov;20(8):678-683.

13. Oka S, Furukawa H, Yasunami M, Kawasaki A, Nakamura H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Yamashita H, Ario K, Ohta H, Sakai H, Yabuuchi I, Takahashi A, Abe K, Yatsuhashi H, Tohma S, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K. HLA-DRB1 and DQB1 alleles in Japanese type 1 autoimmune hepatitis: The predisposing role of the DR4/DR8 heterozygous genotype. *PLoS One*. 2017 Oct 31;12(10):e0187325.
14. Beer^ A, Dienes HP. Autoimmune hepatitis-is histology conclusive? *Ann Transl Med*. 2021;9(8):733.
15. Dardanelli EP, Orozco ME, Lostra J, Laprida C, Lulkin S, Bosaleh AP, et al. Bidimensional shear-wave elastography for assessing liver fibrosis in children: a proposal of reference values that correlate with the histopathological Knodell–Ishak score. *Pediatric Radiology*. 2020 May 1;50(6):817–26.
16. Bedossa P, Poynard T. An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. 1996.
17. Chapin CA, Bass LM. Cirrhosis and Portal Hypertension in the Pediatric Population. *Clin Liver Dis*. 2018 Nov;22(4):735-752.
18. Terziroli Beretta-Piccoli B, Invernizzi P, Gershwin ME, Mainetti C. Skin Manifestations Associated with Autoimmune Liver Diseases: a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Dec;53(3):394-412.
19. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 7;23(33):6030-6048.
20. Snijders RJ, Milkiewicz P, Schramm C, Gevers TJ. Health-related quality of life in autoimmune hepatitis. *World J Hepatol* 2021; 13(11): 1642-1652.
21. 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. *JPediatr (RioJ)*.2019;95:419-27.
22. Pathak S, Kamat D. Autoimmune Hepatitis in Children. *Pediatr Ann*. 2018 Feb 1;47(2):e81-e86.
23. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, Fischler B, Gupte G, Hierro L, Indolfi G, Jahnel J, Smets F, Verkade HJ, Hadžić N. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Feb;66(2):345-360.

24. Peña-Vélez R, Almanza-Miranda E. Hepatitis autoinmune en la edad pediátrica [Autoimmune hepatitis in the pediatric age]. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017 Sep-Oct;74(5):324-333.
25. Porta G, de Carvalho E, Santos JL, Gama J, Bezerra JA; Brazilian Group for the Study of Pediatric Liver Diseases. Autoimmune Hepatitis: Predictors of Native Liver Survival in Children and Adolescents. *J Pediatr.* 2021 Feb;229:95–101.
26. Sokollik C, McLin VA, Vergani D, Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G. Juvenile autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018 Dec;95:69-76.
27. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet.* 2013 Oct 26;382(9902):1433-44.
28. Engel B, Laschtowitz A, Janik MK, Junge N, Baumann U, Milkiewicz P, Taubert R, Sebode M. Genetic aspects of adult and pediatric autoimmune hepatitis: A concise review. *Eur J Med Genet.* 2021 Jun;64(6):104214.
29. Zamani MR, Aslani S, Salmaninejad A, Javan MR, Rezaei N. PD-1/PD-L and autoimmunity: A growing relationship. *Cell Immunol.* 2016 Dec;310:27-41.
30. Roepe IG, Vierling JM, Goss JA, Miloh T. Presentation and Outcomes of Autoimmune Hepatitis Type 1 and Type 2 in Children: A Single-center Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Jan 1;72(1):101-107.
31. Rahim MN, Liberal R, Miquel R, Heaton ND, Heneghan MA. Acute Severe Autoimmune Hepatitis: Corticosteroids or Liver Transplantation? *Liver Transpl.* 2019 Jun;25(6):946-959.
32. Chen HL, Wu SH, Hsu SH, Liou BY, Chen HL, Chang MH. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci.* 2018 Oct 26;25(1):75.
33. Kerkar N, Chan A. Autoimmune Hepatitis, Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Sclerosing Cholangitis or Overlap Syndrome. *Clin Liver Dis.* 2018 Nov;22(4):689-702.
34. Rawat A, Bhattad S, Singh S. Chronic Granulomatous Disease. *Indian J Pediatr.* 2016 Apr;83(4):345-53.
35. Ma K, Berger D, Reau N. Liver Diseases During Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2019 May;23(2):345-361.
36. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *American Association for the Study of Liver Diseases.* 2020;72(2).

37. Maggiore G, Socie G, Sciveres M, Roque-Afonso AM, Nastasio S, Johanet C, Gottrand F, Fournier-Favre S, Jacquemin E, Bernard O. Seronegative autoimmune hepatitis in children: Spectrum of disorders. *Dig Liver Dis.* 2016 Jul;48(7):785-91.
38. Imanieh M, Farzaneh NA, Dehghani SM, Shahrehabak MG, Hosseinabadi SH. Evaluation of Validity and Efficiency of Diagnostic Criteria in Autoimmune Hepatitis in Children. *Turk J Gastroenterol.* 2021 Jun;32(6):526-531.
39. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Serology in autoimmune hepatitis: A clinical-practice approach. *Eur J Intern Med.* 2018 Feb;48:35-43.
40. Dezsőfi A, Baumann U, Dhawan A, Durmaz O, Fischler B, Hadzic N, et al. Liver biopsy in children: Position paper of the ESPGHAN hepatology committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2015 Mar 7;60(3):408–20.
41. Cuarterolo ML, Ciocca M, López S, Araujo M, Álvarez F. Autoimmune Hepatitis in Children: Prednisone Plus Azathioprine Versus Cyclosporine: A Randomized Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Sep;71(3):376-380.
42. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, Crowley C, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2019 Sep 6;10:1990.
43. Stirnimann G, Ebadi M, Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Recurrent and De Novo Autoimmune Hepatitis. *Liver Transpl.* 2019 Jan;25(1):152-166.
44. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol* 2008 June 7; 14(21): 3360-3367.
45. Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, Hojsak I, Jahnle J, Pai N, et al. Nutrition Support of Children with Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2019 Oct 1;69(4):498–511.