



# Residência **RP** Pediátrica

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

Data de Submissão: 05/09/2017  
Data de Aprovação: 17/06/2018

RELATOS DE CASO

## Hepatite autoimune tipo II em criança

### *Autoimmune hepatitis type II in child*

Larissa de Oliveira Braga<sup>1</sup>, Carla de Oliveira Cardoso<sup>2</sup>, Mayara Martins Garcia<sup>3</sup>, Denise Maria Santos Fernandes Simão<sup>4</sup>, Bruno Bismarques Silva<sup>3</sup>

#### Palavras-chave:

hepatite autoimune,  
hepatite,  
autoimunidade,  
criança,  
hepatopatias.

#### Resumo

A hepatite autoimune (HAI) consiste em uma hepatopatia grave, que ocorre tanto em adultos quanto crianças, sendo particularmente mais agressiva na infância. Esta condição pode ser dividida em duas formas: hepatite autoimune tipo I e hepatite autoimune tipo II, sendo que o que diferencia as duas formas é a presença de autoanticorpos. Com relação à idade, alguns estudos constataram que crianças com AIH tipo 2 eram significativamente mais jovens do que aquelas com AIH tipo 1 em populações brasileiras, britânicas e egípcias. A patogênese ainda não é muito clara, porém sabe-se que fatores ambientais ainda não identificados, vírus e, ocasionalmente, drogas, podem desencadear a doença em indivíduos geneticamente susceptíveis. O espectro clínico da doença é amplo, indo desde indivíduos assintomáticos com alteração da função hepática, até aqueles com insuficiência hepática fulminante. O diagnóstico baseia-se numa combinação de parâmetros clínicos, bioquímicos e histológicos e na exclusão de outras doenças hepáticas. É uma doença relativamente rara, mas devastadora, que progride rapidamente, a menos que o tratamento imunossupressor seja iniciado prontamente. A terapia padrão consiste em uma combinação de corticosteroides e azatioprina, que é eficaz em 80% dos pacientes. A hepatite autoimune permanece como uma importante causa de doença hepática na faixa etária pediátrica. Dessa forma, os médicos devem considerar este fato no diagnóstico diferencial de doenças hepáticas, principalmente em crianças assintomáticas com níveis elevados de transaminases hepáticas, aquelas com doença hepática em curso insidioso e ainda naquelas com hepatomegalia ou hepatoesplenomegalia, quando outras condições estão excluídas.

<sup>1</sup> Graduação em Medicina pelo Centro Universitário de Patos de Minas, MG. Residente em Pediatria pelo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Médica Pediatra. Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela USP/FMRP, com área de atuação em Infecto-Pediatria. Professora do Departamento Materno-Infantil da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

<sup>3</sup> Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

<sup>4</sup> Médica Pediatra, Graduada pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro, com Especialização em Gastroenterologia Pediátrica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Uberaba, MG, Brasil.

#### Endereço para correspondência:

Larissa de Oliveira Braga.

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Avenida Frei Paulino, nº 410, Apto.: 108, Bairro: Abadia.

Uberaba - MG, Brasil. CEP: 38025-180. E-mail: larissabraga78@yahoo.com.br

**Keywords:**

hepatitis,  
autoimmune,  
hepatitis,  
autoimmunity,  
child,  
liver diseases.

## Abstract

Autoimmune hepatitis (IHD) consists of severe liver disease, occurring in both adults and children, being particularly aggressive in childhood. This condition can be divided into two forms: autoimmune hepatitis type I and autoimmune hepatitis type II, and what differentiates the two forms is the presence of autoantibodies. With regard to age, some studies have found that children with type 2 AIH were significantly younger than those with type 1 AI, both in Brazilian, British, and Egyptian populations. The pathogenesis is still not very clear, however it is known that environmental factors not yet identified, viruses and, occasionally, drugs can trigger the disease in genetically susceptible individuals. The clinical spectrum of the disease is broad, ranging from asymptomatic individuals with impaired hepatic function to those with fulminant hepatic insufficiency. The diagnosis is based on a combination of clinical, biochemical and histological parameters and the exclusion of other liver diseases. It is a relatively rare but devastating disease that progresses rapidly unless immunosuppressive treatment is started promptly. Standard therapy consists of a combination of corticosteroids and azathioprine, which is effective in 80% of patients. Autoimmune hepatitis remains an important cause of liver disease in the pediatric age group. Thus, physicians should consider this fact in the differential diagnosis of liver diseases, especially in asymptomatic children with elevated levels of hepatic transaminases, those with insidious liver disease, and those with hepatomegaly or hepatosplenomegaly, when other conditions are excluded.

## INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune (HAI) consiste em uma hepatopatia grave, que ocorre tanto em adultos quanto crianças, sendo particularmente mais agressiva na infância<sup>1</sup>. Esta condição pode ser dividida em duas formas: hepatite autoimune tipo I e hepatite autoimune tipo II, sendo que o que diferencia as duas formas é a presença de determinados tipos de autoanticorpos<sup>2</sup>.

Com relação à idade, alguns estudos constataram que crianças com HAI tipo 2 eram significativamente mais jovens do que aquelas com HAI tipo 1 em populações brasileiras, britânicas e egípcias<sup>1,3</sup>.

A patogênese ainda não é muito clara, porém sabe-se que fatores ambientais ainda não identificados, vírus e, ocasionalmente, drogas, podem desencadear a doença em indivíduos geneticamente susceptíveis<sup>4,5</sup>. O espectro clínico da doença é amplo, indo desde indivíduos assintomáticos com alteração da função hepática, até aqueles com insuficiência hepática fulminante. O diagnóstico baseia-se numa combinação de parâmetros clínicos, bioquímicos e histológicos e na exclusão de outras doenças hepáticas. É uma doença relativamente rara, mas devastadora, que progride rapidamente, a menos que o tratamento imunossupressor seja iniciado prontamente. A terapia padrão consiste em uma combinação de corticosteroides e azatioprina, que é eficaz em 80% dos pacientes<sup>1,2,4-6</sup>.

A HAI permanece como uma importante causa de doença hepática na faixa etária pediátrica. Dessa forma, esse diagnóstico deve ser considerado por parte dos médicos, especialmente em crianças assintomáticas com níveis elevados de transaminases hepáticas, aqueles com doença hepática em curso insidioso, hepatomegalia ou hepatoesplenomegalia inexplicada, quando outras condições estão excluídas<sup>7</sup>.

O objetivo deste relato é descrever o caso de uma criança com hepatite autoimune, diagnosticada precocemente, numa consulta de rotina.

## RELATO DO CASO

Trata-se de I.T.C.A., 2 anos e 1 mês, sexo feminino, branca, com quadro de hepatoesplenomegalia identificada há 1 mês, associada a apatia, hiporexia e distensão abdominal, sem associação com febre, perda de peso, icterícia, colúria e acolia fecal. A criança era previamente hígida.

Antecedentes neonatais sem intercorrências e o crescimento e desenvolvimento da criança estavam dentro da normalidade. Não houve descrição de doenças familiares.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, sem alterações em aparelho cardiovascular e respiratório, fígado a 3 cm do rebordo costal direito e baço a 1 cm do rebordo costal esquerdo.

Exames complementares: apresentou ultrassom abdominal demonstrando fina heterogeneidade tecidual do fígado inespecífica, sugestiva de correlação clínica com hepatopatia. Esplenomegalia leve e homogênea.

A paciente apresentou sorologias para hepatite A, B e C negativas, além das sorologias para Epstein Baar vírus, vírus HIV, toxoplasmose, dengue e citomegalovírus, negativas, o que afastou infecção por esses agentes. Foram dosados níveis de ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina e cobre sérico, que se encontravam normais.

No hemograma, foi demonstrada discreta plaquetopenia, que se acentuou após 1 mês. Foram dosados anticorpo antinuclear, que se demonstrou não reagente. Foi dosado também anticorpo antimúsculo liso, que mostrou-se negativo. Por fim, foi feita a pesquisa do anticorpo antiLKM, a qual se mostrou positiva, em altas titulações. Assim, foi aventado o diagnóstico de hepatite autoimune do tipo II.

Ainda, sobre os exames laboratoriais, as bilirrubinas não se alteraram. As transaminases hepáticas se apresentaram em níveis elevados, sendo no primeiro exame: TGO: 232; TGP:895; um mês após TGO: 854; TGP: 1426; após o início do tratamento, os níveis foram reduzidos, até manterem-se próximos ao valor de referência. A paciente ainda apresentou proteínas totais inalteradas, com posterior queda, e níveis

de albumina normais. Não foram demonstrados nos exames laboratoriais alteração nas provas de coagulação. Devido a dificuldades técnicas do serviço, não foi realizada biópsia hepática. Feita a hipótese diagnóstica de hepatite autoimune tipo II, foi iniciado o tratamento com metilprednisolona 2mg/kg/dia e azatioprina 1 a 2mg/kg/dia.

## DISCUSSÃO

A HAI é uma doença do parênquima hepático, que se apresenta em formas agudas ou crônicas. De um ponto de vista prático, esta condição foi dividida em dois subtipos de distúrbios distintos com base no perfil de anticorpos: tipo 1 e tipo 2<sup>2</sup>. A do tipo 2, que é muito menos comum, está associada a presença dos anticorpos antiLKM ou anticorpo antifígado-citosol<sup>2,5</sup>, tanto na população adulta como na pediátrica portadora HAI tipo 2, o antiLKM1 foi o anticorpo mais prevalente<sup>8</sup>. Especificamente em crianças, a hepatite autoimune apresenta-se agudamente, e tem um curso mais agressivo<sup>5</sup>. Sabe-se que três quartos da população pediátrica afetada são do sexo feminino<sup>5</sup>.

Em relação à etiologia, foi demonstrado que vários vírus foram associados com o desenvolvimento da hepatite autoimune, como o vírus da hepatite A, hepatite C, hepatite E, sarampo, Epstein-Barr e vírus herpes simples. É descrito que na hepatite autoimune tipo 2 os anticorpos antiLKM-1 têm como alvo vários epítomos de citocromos hepáticos, especificamente CYP2D6<sup>2</sup>, o qual tem homologia com o vírus da hepatite C, citomegalovírus e o vírus herpes simples tipo 1<sup>9</sup>. Esses achados demonstram que os vírus podem desencadear a autoimunidade hepática.

Além dos vírus, foram identificados alguns outros agentes que podem precipitar a hepatite autoimune, tais como a minociclina, ácido tienílico, nitrofurantoína, melatonina, diclofenaco, propiltiuracil e estatinas<sup>2</sup>. A maioria dos medicamentos associados à HAI induzida por fármacos não são usados em crianças, sendo a monociclina a medicação mais frequentemente associada ao desencadeamento da HAI<sup>10</sup>. No caso em questão, não havia fatores de risco relacionados ao desenvolvimento descritos na história da paciente.

É descrito também que há predisposição genética para o desenvolvimento da hepatite autoimune tipo 2<sup>5,11,12</sup>.

De um modo geral, nos últimos anos, tem sido demonstrado o papel das células T reguladoras na fisiopatologia da hepatite autoimune. Vários desencadeadores têm sido identificados, e a doença surge em indivíduos geneticamente susceptíveis<sup>2</sup>. Mesmo que os mecanismos exatos que levam a degradação da tolerância imunitária na hepatite autoimune não tenham sido completamente esclarecidos, o comprometimento da regulação imunitária provavelmente tem um papel importante.

Dessa forma, entende-se que em um indivíduo saudável, ocorre um equilíbrio entre as células T reguladoras, que levam à tolerância imune aos autoantígenos do fígado e as células efectoras, que desencadeiam resposta imune contra

autoantígenos<sup>2</sup>. Se as células T reguladoras são prejudicadas, ou as células efectoras pouco responsivas ao seu controle, a tolerância aos autoantígenos do fígado é perdida, o que gera danos autoimunes e posteriormente a perpetuação dos mesmos<sup>2</sup>.

Dessa forma, pode-se inferir que a suscetibilidade às doenças autoimunes é multifatorial, mas fatores genéticos e imunológicos desempenham papéis cruciais<sup>13</sup>.

Clinicamente, a hepatite autoimune pode se apresentar de forma diversificada, sendo que a maioria das crianças se mostram com sintomas inespecíficos, como anorexia, mal-estar, dor abdominal, que podem progredir para icterícia, colúria e acolia fecal<sup>5,14</sup>.

Outros pacientes podem se apresentar com fadiga progressiva, icterícia recidivantes, cefaleia, anorexia, amenorreia, perda de peso, sendo o quadro mais insidioso. Já em outro grupo de pacientes, pode ocorrer o diagnóstico após complicações da hipertensão portal, como esplenomegalia, hematêmese, diáteses hemorrágicas, diarreia crônica e perda de peso<sup>5</sup>. Entretanto, a maioria das crianças se apresenta, no exame físico, com sinais de doença hepática crônica, com estigmas cutâneos, fígado endurecido e esplenomegalia. Vale ser ressaltado que é descrito que em pacientes com antiLKM positivo pode haver insuficiência hepática aguda, juntamente as suas complicações, como encefalopatia hepática, dentro de 2 a 8 semanas após o início do quadro<sup>5</sup>.

A ultrassonografia por vezes pode demonstrar o parênquima hepático nodular e heterogêneo<sup>5</sup>.

O diagnóstico da hepatite autoimune é baseado em uma série de critérios positivos e negativos, desenvolvidos pelo Grupo Internacional de Hepatite Autoimune (IAIHG)<sup>2,5,15,16</sup>. Os critérios diagnósticos da hepatite autoimune foram criados em 1992 e atualizados em 1999<sup>16</sup>. Pôde ser percebido que a paciente em questão possuía aumento dos níveis de transaminases, presença de antiLKM, ausência de marcadores de infecção por vírus da hepatite A, B ou C, além de demonstrar remissão da doença após o tratamento.

Os critérios diagnósticos foram desenvolvidos como instrumento de pesquisa e são adaptados para a prática clínica. Dessa forma, a ponderação das variáveis clínica, bioquímica e histológica, juntamente com a capacidade de resposta ao tratamento, define os pacientes como definitiva ou provavelmente ou ainda não apresentando hepatite autoimune, com base nos escores da Tabela 1<sup>2,5</sup>:

Escore pré-tratamento N15: hepatite autoimune definitiva; 10-15: hepatite autoimune provável; Escore pós-tratamento N17: Hepatite autoimune definitiva; 12-17: hepatite autoimune provável.

Foram estabelecidos, em 2008, critérios simplificados, que utilizam autoanticorpos detectáveis, níveis de imunoglobulina G, histologia e a exclusão de hepatites virais. Têm sido validados de forma independente, sendo mais adequados para aplicação clínica. Esses critérios têm uma sensibilidade de mais de 80% e especificidade de mais de 95%<sup>4,15-17</sup>.

**Tabela 1.** Escore diagnóstico modificado para hepatite autoimune.

|   | Score |
|---|-------|
| Sexo feminino   | +2    |
| Relação fosfatase alcalina / aspartato aminotransferase (ou alanina aminotransferase)                   |       |
| < 1,5   | +2    |
| 1,5 - 3,0   | 0     |
| > 3,0   | -2    |
| Concentrações séricas de globulinas ou IgG acima do normal  |       |
| >2,0  | +3    |
| 1,5 - 2,0   | +2    |
| 1,0 - 1,5   | +1    |
| < 1,0   | 0     |
| Títulos de anticorpos antímúsculo liso ou anticorpos contra a fração microssomal de fígado e rim tipo 1 |       |
| > 1:80  | +3    |
| 1:80  | +2    |
| 1:40  | +1    |
| < 1:40  | 0     |
| Positividade para anticorpos antimitocôndrias   | -4    |
| Marcadores de hepatite viral  |       |
| Positivo  | +3    |
| Negativo  | -3    |
| Histórico de consumo de drogas  |       |
| Positivo  | -4    |
| Negativo  | +1    |
| Consumo médio de álcool   |       |
| < 25 g/dia  | +2    |
| >60 g/dia   | -2    |
| Histologia hepática   |       |
| Hepatite de interface   | +3    |
| Infiltrado predominantemente linfoplasmocitário   | +2    |
| Rosetas de hepatócitos  | +1    |
| Alterações biliares   | -3    |
| Achados atípicos  | -3    |
| Nenhum dos achados acima  | -5    |
| Outra doença autoimune no paciente ou em parente de primeiro grau                                       | +2    |
| Variáveis adicionais opcionais  |       |
| Soro positividade para outros anticorpos definidos  | +2    |
| HLA DR3 ou DR4  | +1    |
| Resposta ao tratamento  |       |
| Apenas remissão   | +2    |
| Remissão com recidiva   | +3    |

Retirada de: Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 1999;31(5):929-38.

Sobre o tratamento, um aumento de transaminases superior ao dobro, juntamente com biópsia hepática sugestiva, já é indicação para o tratamento e este deve ser iniciado prontamente para evitar a progressão da doença<sup>2,5</sup>. Porém, os pacientes devem sempre ser tratados quando tiverem um aumento agudo de TGO ou TGP acima de dez vezes o valor limite, evidência histológica de necrose ponte ou multilobular, ou sintomas hepáticos ou extra-hepáticos graves<sup>2</sup>. No caso em questão, a paciente possuía níveis de transaminases hepáticas acima de dez vezes o valor limite, fato que indicou o início do tratamento.

O tratamento convencional da hepatite autoimune na infância consiste em prednisolona ou prednisona 2mg/kg/dia, com o máximo de 60mg/kg/dia. A dose é reduzida ao longo de 4 a 8 semanas, juntamente com o declínio das transaminases<sup>5</sup>. A azatioprina é comumente associada ao tratamento, a fim de reduzir a dose e o uso dos corticoides, principalmente se os níveis de transaminases pararem de cair com o uso isolado de corticosteroides, ou na presença de efeitos colaterais graves aos mesmos<sup>5</sup>.

O uso de corticoides, com ou sem azatioprina, na prática clínica está associado a remissão em cerca de 85% dos pacientes, e, assim, tornou-se padrão no tratamento da hepatite autoimune<sup>2</sup>. O objetivo do tratamento é eliminar ou reduzir a inflamação do fígado, o que melhora os sintomas e aumenta a sobrevida<sup>2,5</sup>.

Embora seja bem estabelecida a remissão da hepatite autoimune com o tratamento imunossupressor, não é claro se a imunossupressão pode ser suspensa totalmente. É demonstrado que a suspensão de todo tratamento imunossupressor deve ocorrer apenas após a remissão bioquímica e histológica ter sido sustentada por pelo menos dois anos. O tratamento ainda deve ser suspenso gradualmente<sup>2</sup>. Uma biópsia de fígado é recomendada quando a finalização do tratamento é considerada<sup>18</sup>.

## CONCLUSÃO

Diante deste estudo, pode-se concluir que a hepatite autoimune consiste em causa de doença hepática tanto em crianças quanto adultos, apresentando-se de maneira mais agressiva principalmente em pacientes jovens. Entretanto, se diagnosticada e tratada precocemente, tem grandes chances de prognóstico favorável, tendo em vista que a minoria dos pacientes necessitam de transplante hepático.

Dessa forma, faz-se necessária suspeita diagnóstica nos casos de doença hepática, em que são excluídas as causas comuns. Assim, o tratamento pode ser instituído prontamente.

Porém, é importante que novos estudos sejam feitos a fim de identificar melhor a patogênese desta doença, e, assim,

tratamentos menos agressivos e talvez mais promissores aos pacientes portadores desta condição.

## REFERÊNCIAS

1. Jiménez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1237-48.
2. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet*. 2013;382(9902):1433-44.
3. Abu Faddan NH, Abdel-Baky L, Aly SA, Rashed HA. Clinico-laboratory study on children with auto-immune hepatitis in Upper Egypt. *Arab J Gastroenterol*. 2011;12(4):178-83.
4. Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD, Girolami E, Giovannelli L, Comparcola D, et al. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(7):739-46.
5. Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults - a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2013;46:7-16.
6. Nares-Cisneros J, Jaramillo-Rodríguez Y. Autoimmune hepatitis in children: progression of 20 cases in northern Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79(4):238-43.
7. Low AS, Tan M, Garcia A, Aw M, Quak SH Childhood autoimmune hepatitis in a paediatric unit of a tertiary care hospital. *Singapore Med J*. 2014;55(12):648-51.
8. Villalta D, Girolami E, Alessio MG, Sorrentino MC, Tampona M, Brusca I, et al. Autoantibody Profiling in a Cohort of Pediatric and Adult Patients With Autoimmune Hepatitis. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(1):41-6.
9. Moy L, Levine J. Autoimmune hepatitis: a classic autoimmune liver disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2014;44(11):341-6.
10. Roberts EA. Autoimmune hepatitis from the paediatric perspective. *Liver Int*. 2011;31(10):1424-31.
11. Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ, Underhill J, Bansal S, Longhi MS, et al. Polyclonal T-cell responses to cytochrome P450IID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology*. 2006;130(3):868-82.
12. Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(21):3306-12.
13. Ferri Liu PM, de Miranda DM, Fagundes ED, Ferreira AR, Simões e Silva AC. Autoimmune hepatitis in childhood: the role of genetic and immune factors. *World J Gastroenterol*. 2013;19(28):4455-63.
14. Brissos J, Carrusca C, Correia M, Cabral J. Autoimmune hepatitis: trust in transaminases. *BMJ Case Rep*. 2014;2014. pii: bcr2014203869.
15. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology*. 2009;50(2):538-45.
16. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al.; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.
17. Mileti E, Rosenthal P, Peters MG. Validation and modification of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(4):417-21.e1-2.
18. Di Giorgio A, Bravi M, Bonanomi E, Alessio G, Sonzogni A, Zen Y, et al. Fulminant hepatic failure of autoimmune aetiology in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(2):159-64.