

# Hepatite auto-imune

Gilda Porta

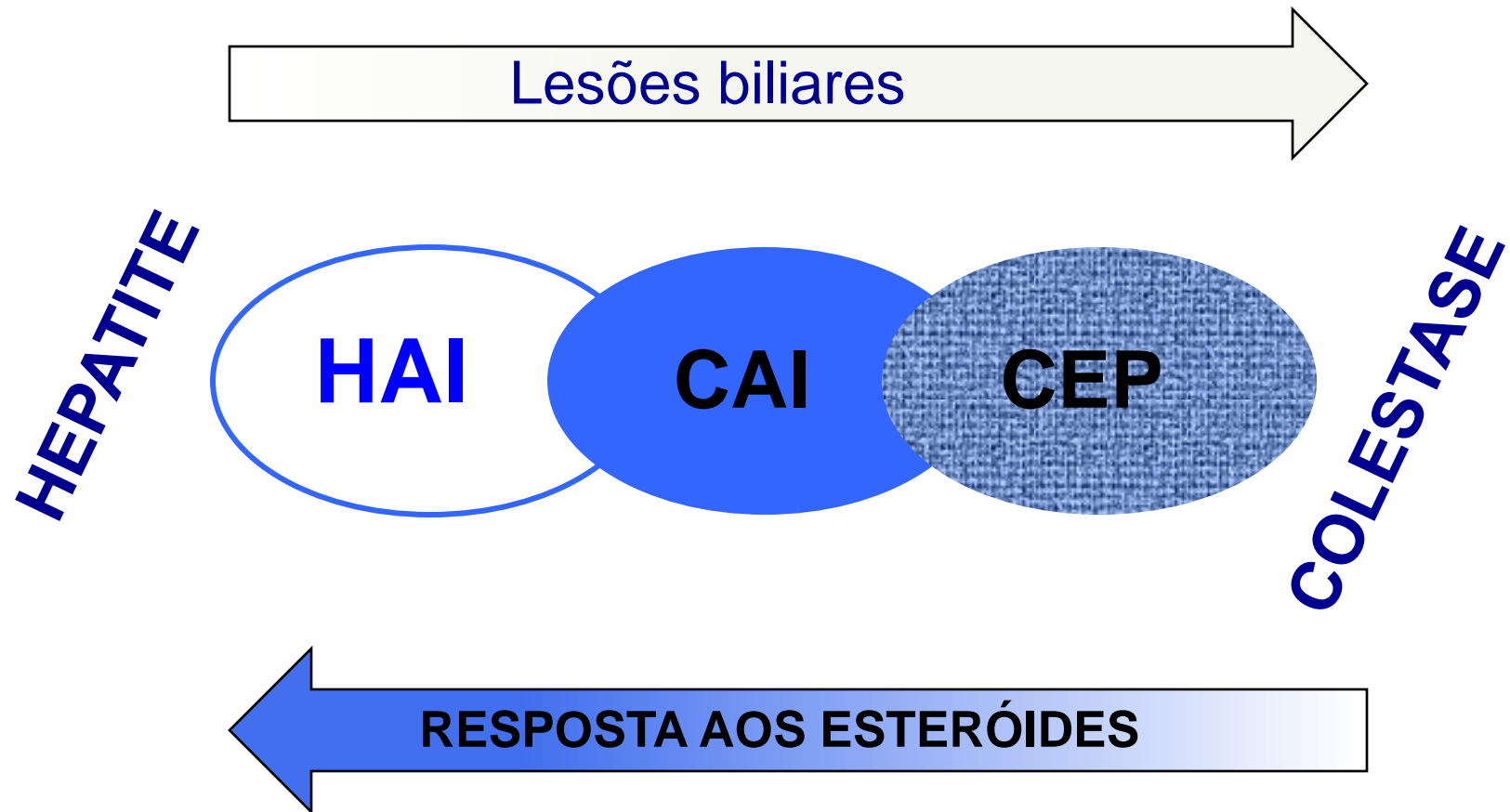
Unidade de Hepatologia  
Instituto da Criança  
HC-FMUSP



**Instituto da Criança**  
Hospital das Clínicas - FMUSP

# Doenças hepáticas auto-imunes

Espectro da doença



# Hepatite auto-imune

---

- Causa desconhecida
- Fatores genéticos e ambientais estão implicados
- Doença inflamatória progressiva
- Associação com outras doenças auto-imunes

# Prevalência

## Adultos

- USA: 1/200,000
- Noruega: 17/100,000
- Espanha: 20/100,000 (> 14 years of age)
  
- Brasil: 1999 – 600 casos reportados em 5 anos  
5-10% das doenças hepáticas  
4% - listados para Tx hepático

# Geographical variation in the frequency and characteristics of autoimmune liver diseases

*Nishioka M; Morshed AS, McFarlane ig, Vergani D  
Homborg JC, Penner E; Socha J; Porta G*

Table 2

Incidence of autoimmune liver diseases in children

	Incidence (100,000/year)	Median age at diagnosis	F:M ratio	Clinical features	Concurrent immunologic disorder	Histology
Brazil (Porta et al.)						
AIH type I (n = 58)	0.04	8.7±2.57 (3.3–13.8)	4:1	Acute: 68.9% Insidious: 31.1%	UC: 1.6% Purpura: 1.6% GNP: 1.6% Hematuria: 3.3%	CAH: 26.3% Cirrhosis: 64.9% Others: 8.8%
AIH type II (n = 19)	0.01	4.6±3.8 (2–11.7 years)	18:1	Acute: 79% Insidious: 15.8% Others: 5.2%	Thyroiditis: 26.1% Diabetes type 1: 10.5% Vitiligo: 5.2% Hematuria: 5.2% IgA deficiency: 5.2% Weber's paniculities: 5.2%	CAH: 42.1% Cirrhosis: 52.6% Others: 5.3%
PSC (n = 16)	0.008	6.5±4.52 (0.5–13.8 years)	1:1.6	Asymptomatic: 50% Symptomatic: 50% Neonatal onset: 25%	UC: 27.2% Crohn's disease: 4.5% Diabetes: 4.5% Immunodeficiency: 9%	CAH: 15.7% Cirrhosis: 57.9% Others: 26.4%



# Frequência e tipos de doenças auto-imunes na infância

Inglaterra - Mieli-Vergani G. et al, 2002

---

Doenças

Prevalência  
Centro de referência

---

Hepatite auto-imune

1,2%

Colangite esclerosante 1<sup>aria</sup>

1,1%

HAI “de novo” pós tx hepático

4%

---

# Hepatite auto-imune

---

## Características

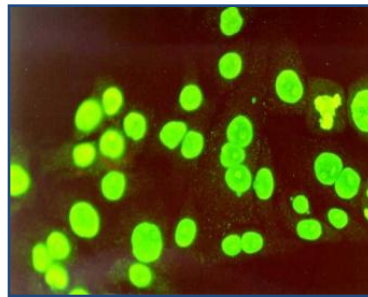
- Prevalência no sexo feminino
- Hipergamaglobulinemia
- Auto-anticorpos circulantes
- Infiltrado inflamatório portal linfoplasmocitário associado à necrose em saca-bocados ( hepatite de interface)
- Resposta satisfatória à terapêutica imunossupressora
- Associação com os antígenos do MHC
- Excluir etiologia viral, metabólica, genética e tóxica de lesão hepática crônica

# Hepatite auto-imune

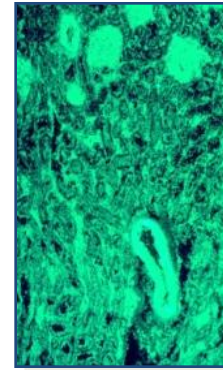
---

## Classificação

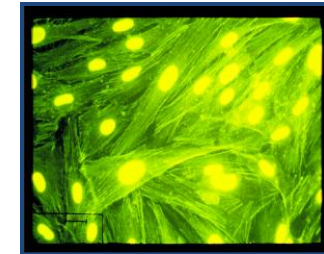
Tipo 1: AAN, AAML



*Miescher et al., 1954*

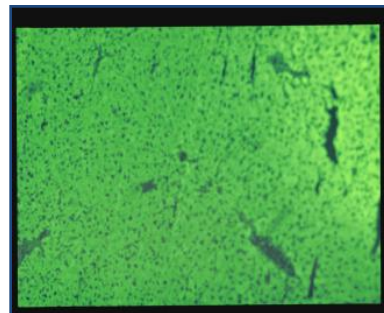


*Johnson et al. 1965*

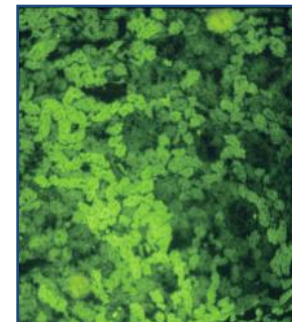


*Gabbiani et al., 1972*

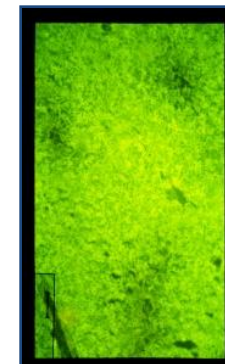
Tipo 2: ALKM1,  
AACH1



*Rizetto et al., 1973*



*Martini et al., 1998*





# Hepatite auto-imune

---

## Classificação

---

Autoanticorpos	I. Criança n = 111	King's College n = 52
AML / FAN	87 (78.4%)**	32 (61.5%)
Anti-LMK1	22 (19.8%)*	20 (38.5%)
Seronegativo	2 ( 1.8%)	

---

\* 2 – anti-LC1 +ve \*\* 6 – SLA+ve

# Auto-anticorpos e auto-antígenos

---

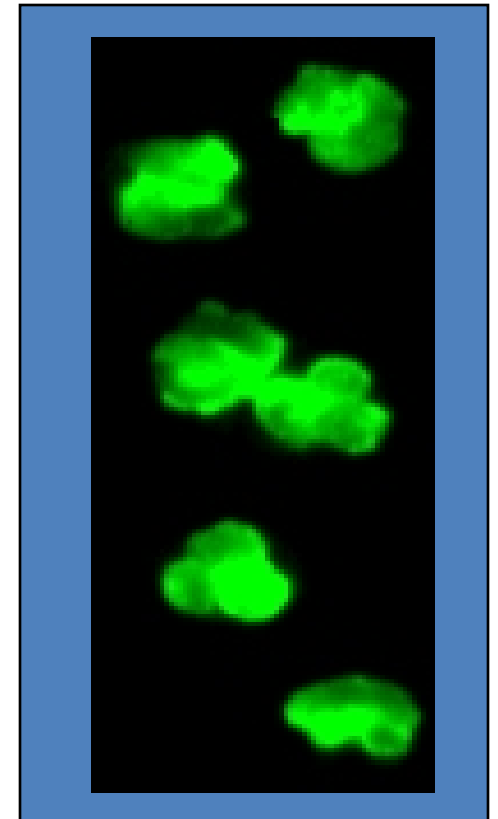
Tipos	auto-anticorpos	antígenos-alvo
1	AAN e/ou AML	nucleares proteínas do citoesqueleto
2	AAMFR e/ou ACH 1	CYP2D6 formiminotransferase ciclodeaminase
3	A-SLA/AFP	proteína associada ao tRNA repressor UGA

---

# Anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos de padrão perinuclear atípico ( ANCA)

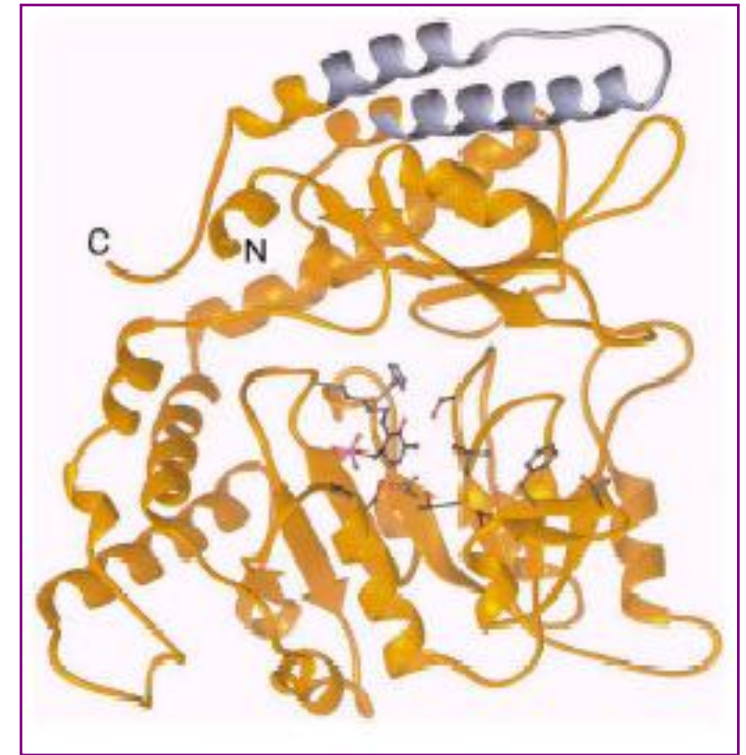
(Anticorpo antinuclear periférico antineutrófilo)

- Hepatite Auto-imune - 74%
- Cirrose Biliar primária - 26%
- Colangite Esclerosante Primária - 60%
- Auto-antígenos
  - tubulina B isotipo 5



## HAI tipo 3

- Presença de anti-SLA/FP
- Frequente associação com anti-AML e AM
- Único marcador em 20-26% dos casos
- Mais comum em mulheres jovens (idade 20 - 40a)



- 50 kDa
- 474 aa
- tRNA (Ser) Sec

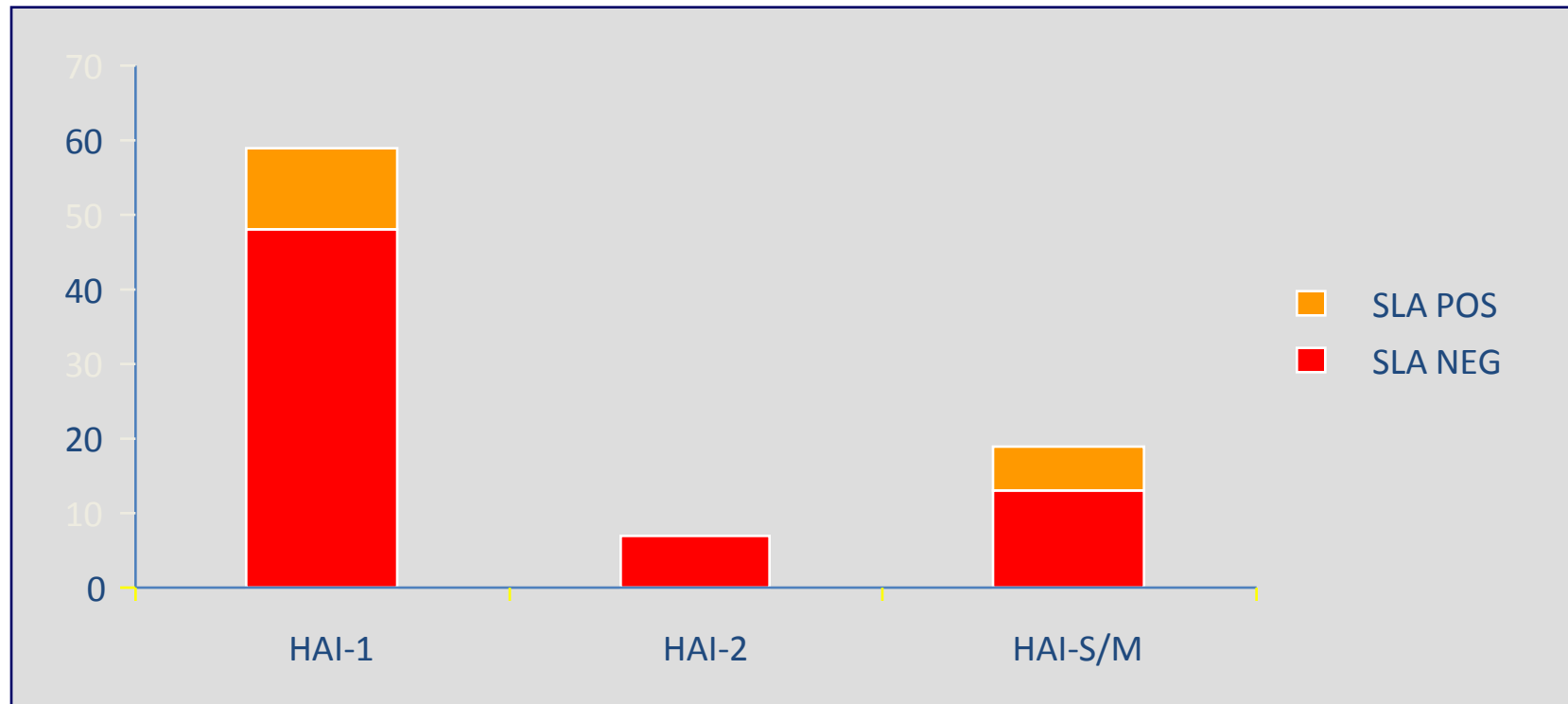
## HAI tipo 3

- Características clínicas, bioquímicas, histológicas e prognóstico semelhantes ao tipo 1
- Recorrência pós suspensão CE ou durante a manutenção mais comum nos pacientes com anti-SLA/FP

País	Frequência anti-SLA/FP	
EUA	23/149	15%
<i>Brasil</i>	23/132	17%
Alemanha	21/108	19%
Japão	2/30	7%

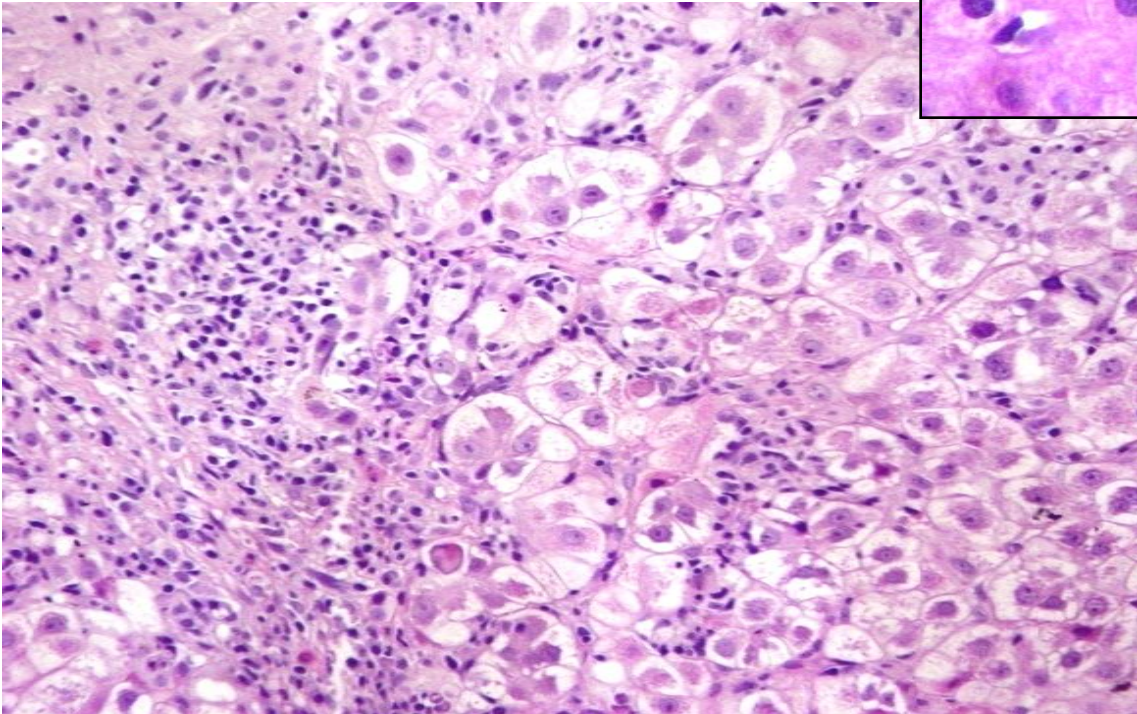
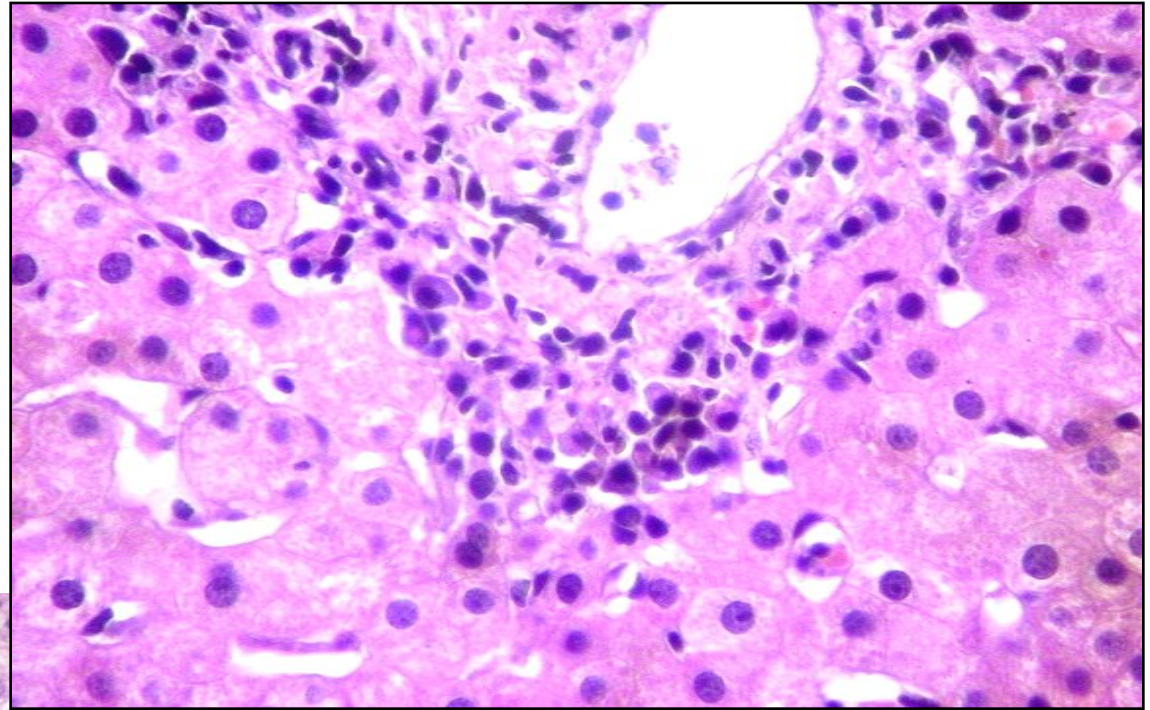
# Anti SLA

Ambulatório de Hepatopatias Auto-imunes e Metabólicas do HC-FMUSP - ICR



# Hepatite auto- imune

plasmócitos



rosetas

# Patogênese

## Células T auto-reativas

Fatores genéticos

Fatores ambientais  
(drogas, subst químicas,  
nutrientes)

Mimetismo  
molecular  
Infecções  
Retrovírus?

Ativação das células T  
auto-reativas

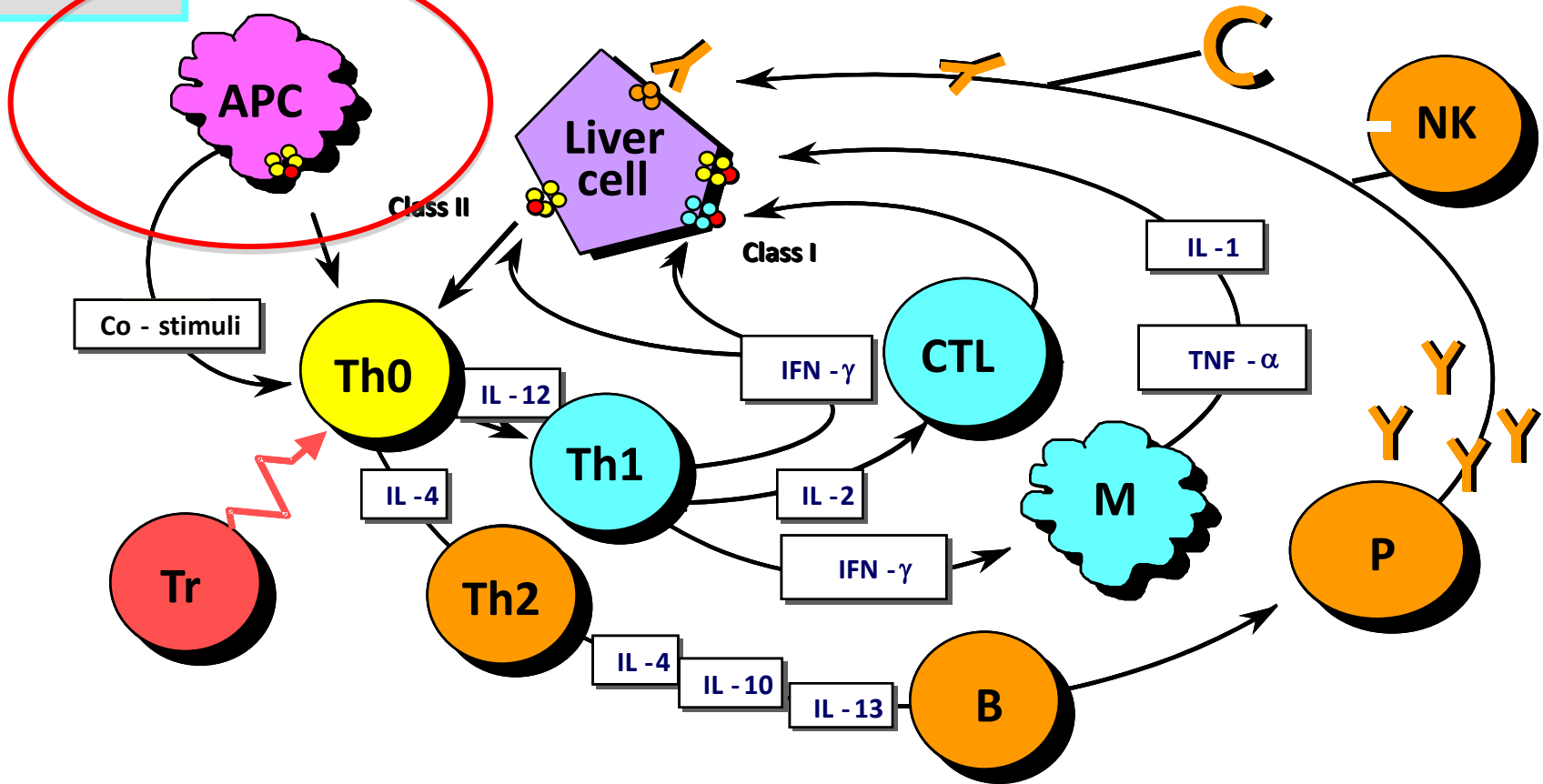
Microambiente do órgão

**AUTOIMUNIDADE**



# Hepatitis auto-immune

Hepatitis  
de interface



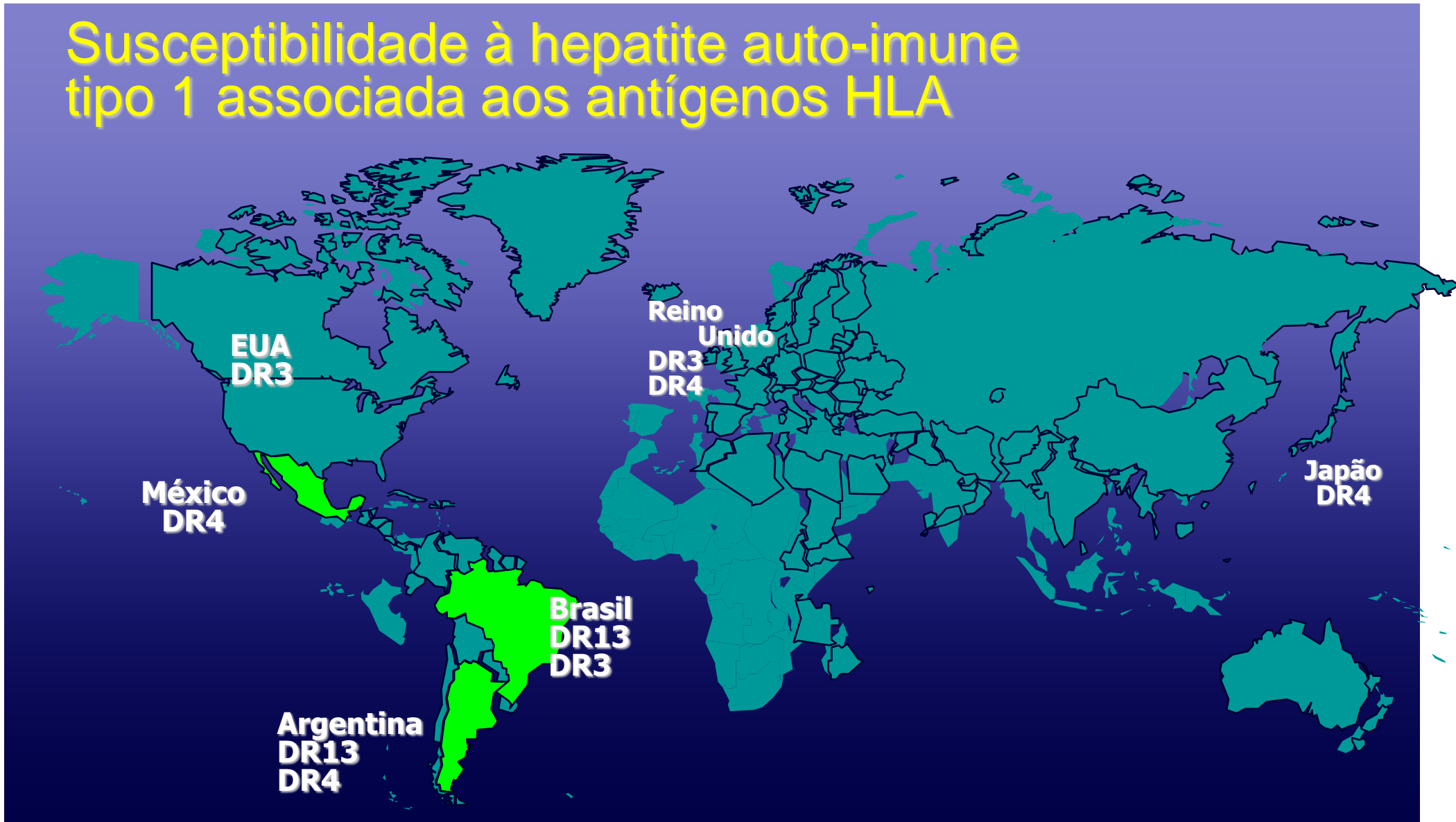
# Patogênese da HAI

## Fatores genéticos

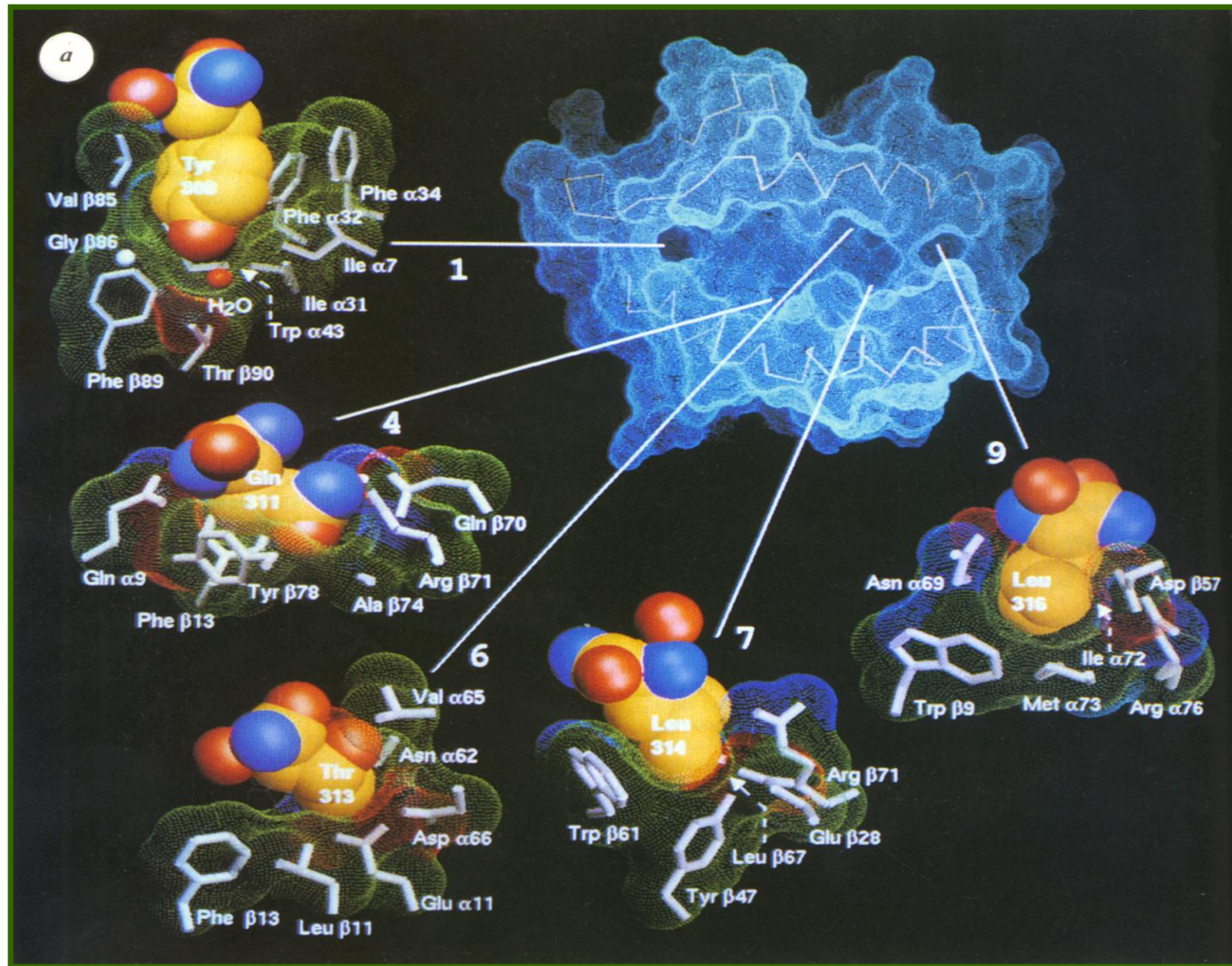
- sistema HLA
- polimorfismos na região promotora do gene para  $\text{TNF-}\alpha$  ,  $\text{TGF-}\beta$
- antígenos do linfócito T citotóxico (CTL-4)
- receptor da vitamina D
- mutação no gene para tirosina fosfatase CD45

# Imunogenética

Susceptibilidade à hepatite auto-imune tipo 1 associada aos antígenos HLA



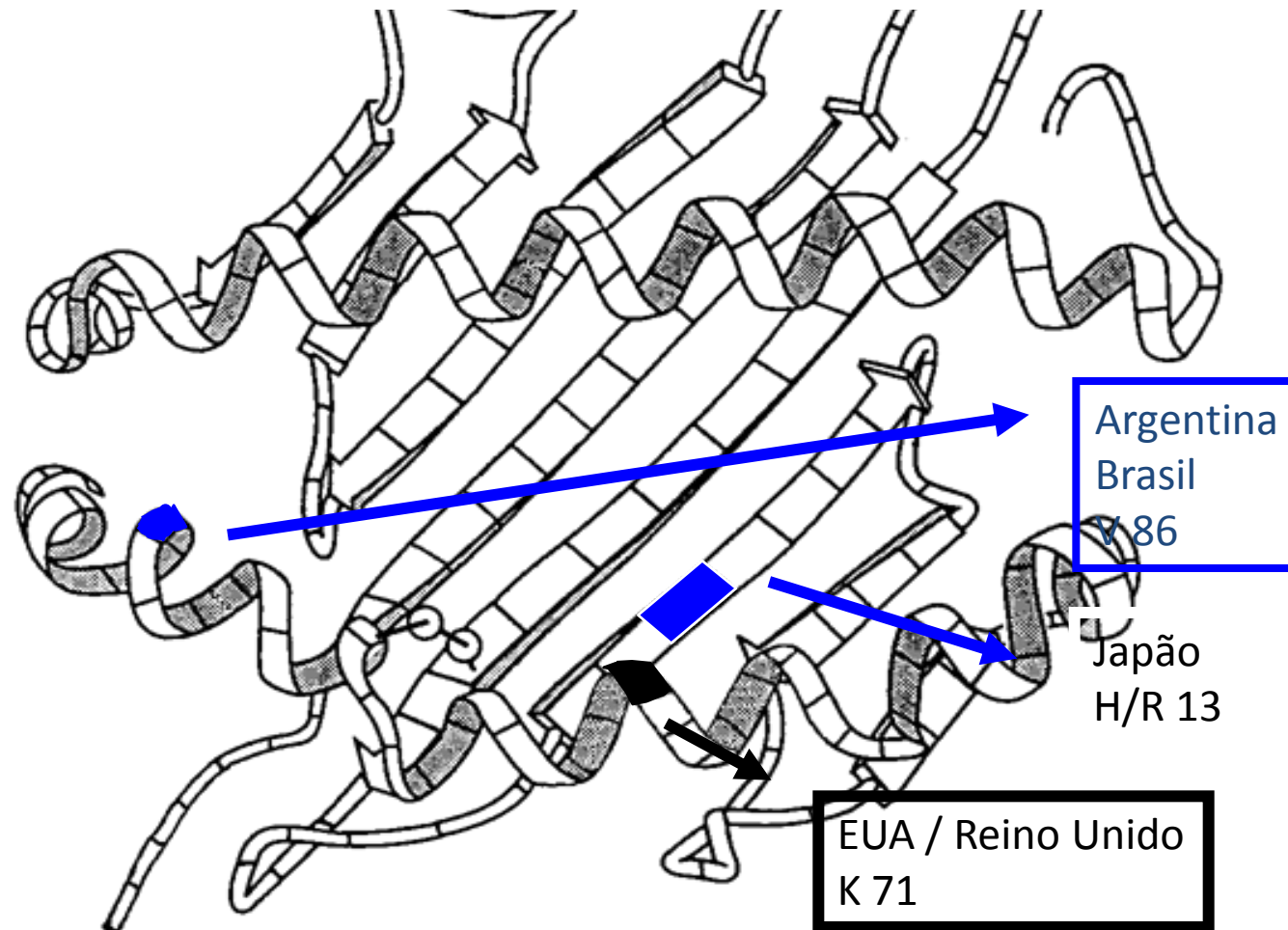
# Imunogenética da HAI



Resíduos de aminoácidos presentes nos bolsões da molécula de HLA de classe II DR1

---

Resíduos de aminoácidos encontrados na cadeia  $\beta$   
das moléculas de HLA-DR associadas a HAI



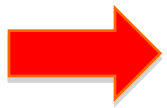
# Susceptibilidade à hepatite auto-imune tipo 1 associada aos alelos de HLA

DRB1\*0404

México

*Vazquez-Garcia et al*

*J Hepatol 1999*

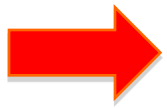


DRB1\*0405

Argentina (adultos)

*Faimboim et al*

*XII IHWS 1997*



DRB1\*1301

Argentina (crianças)

*Faimboim et al*

DQB1\*0603

*XII IHWS 1997*



DRB1\*1301

Brasil

*Goldberg et al*

DRB1\*0301

*Hum Immunol 2001*

# Association between HLA antigens

---

	AIH-1	AIH-2	controls
DR3	72%	36%	26%
DR7	13%	54%	14%

---

# Hepatitis auto-imune

---

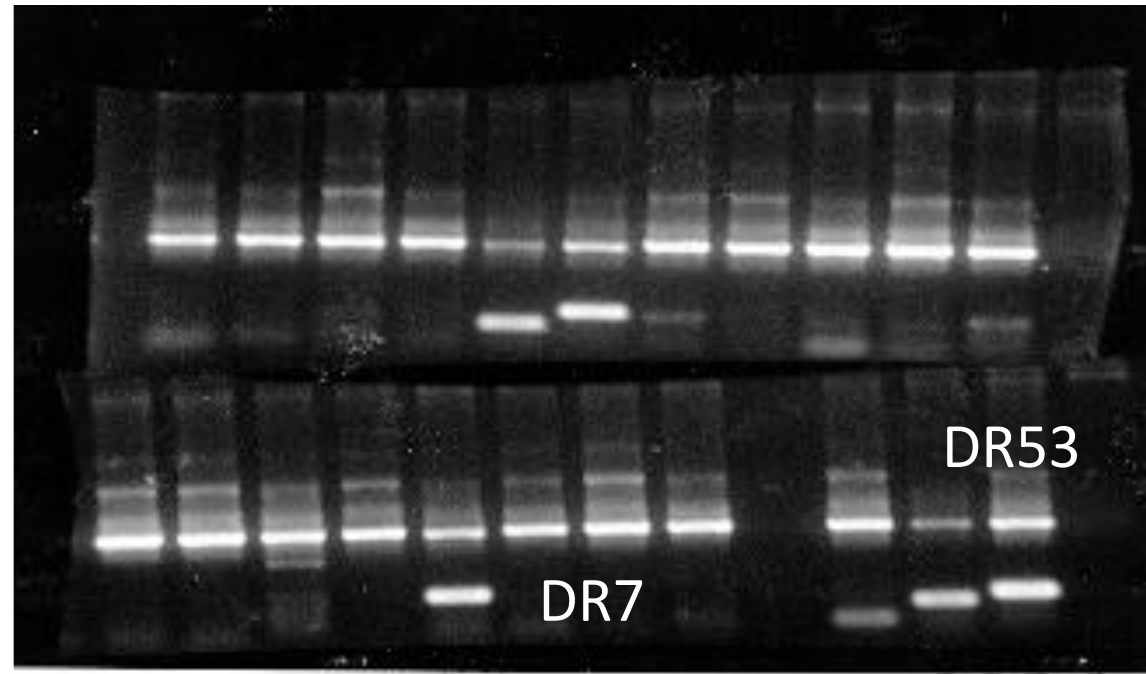
HC- FMUSP

HLA-DR e HAI - 2

HAI-2      Controles

DR7      78% vs. 20%  
          pc < 0.00017

DR53      89% vs. 43%  
          pc < 0.00004





Apesar da forte associação genética com certos alelos de HLA-DR, *a maioria das pessoas com os mesmos alelos não desenvolve a doença*, indicando que possam existir outros genes próximos ao HLA-DR que conferem uma suscetibilidade adicional à doença.

# Polimorfismos tipo SNPs estudados

## genes presentes na região do MHC

Resposta imune

Doenças auto-imunes

*TNF*: -238, -308

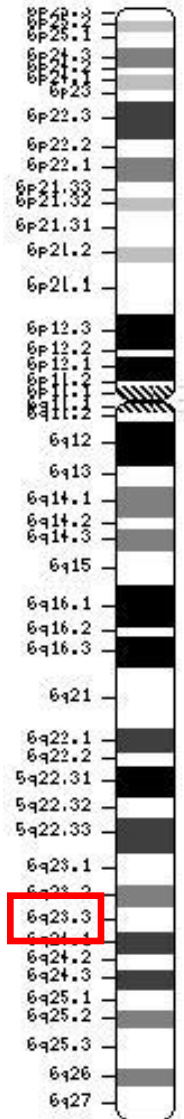
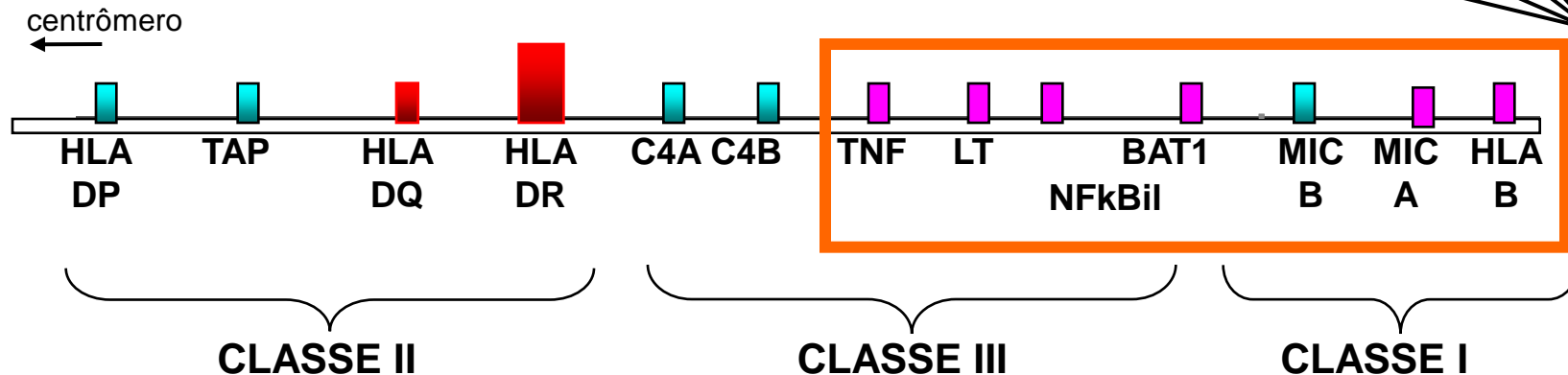
*LTA*: +80, +252

*NFkBIL*: -63

*BAT-1*: -22, -348

*MICA*

*HLA-B*



# Genes estudados

## Na infância

- TNFA:
  - associado em crianças brasileiras (Oliveira et al., 2011)
- TNFA , LTA, BAT-1, NFKBIL1, HLA-B, MICA
  - haplótipo de suscetibilidade em crianças brasileiras – contendo DR3/B8 (haplótipo ancestral) (Oliveira et al., 2011)

# TNFA-238

TNFA -238A/G	HAI-2	controle	p	$\chi^2$	RC	95% IC
Genótipo	n=23 (%)	n=226 (%)				
AA AG GG	0 (0) 6 (26) 17 (74)	1 (4) 13 (6) 212 (93)	<i>0,0020</i>			
AA + AG vs GG			<i>0,0008</i>	11,2	5,3	1,8-15,7
Alelo						
A	6 (13)	15 (3)	<i>0,018</i>	9,8	4,4	1,6-11,9
G	40 (87)	437 (97)				

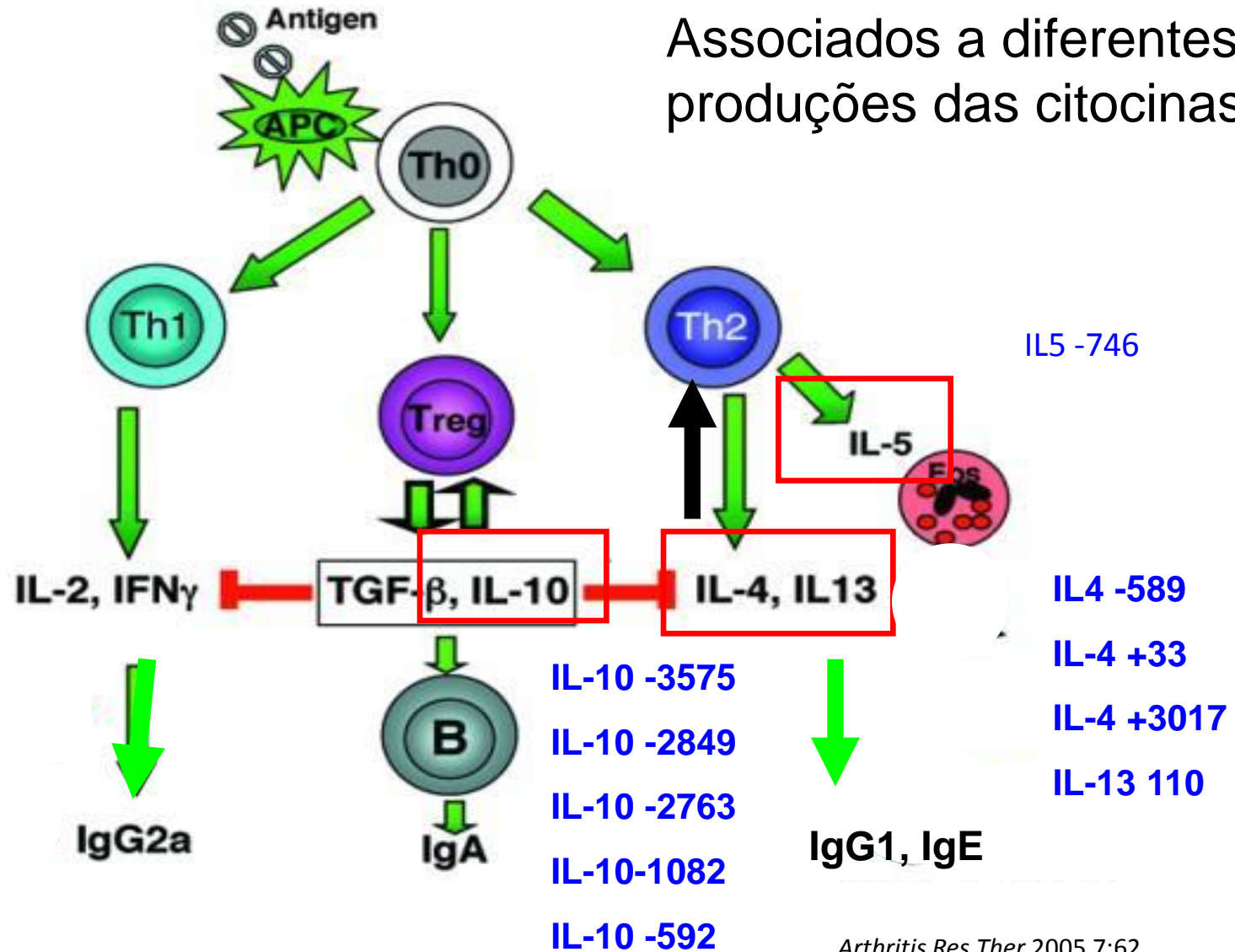
Associação com MHC	HAI-2 (%)	Controle (%)	<i>p</i>
<b><i>HLA-DRB1</i></b>	n=25	n=145	
07	15 (60)	14 (10)	<0,0001
03*	6** (60)	13 ** (10)	0,0035
13*	6** (60)	20** (15)	0,0045
<b><i>HLA-B</i></b>	n=25	n=227	
18	9 (36)	16 (7)	<0,0001
14	4 (16)	11 (5)	0,0196
<b><i>MICA</i></b>	n=24	n=210	
018	5 (21)	10 (5)	0,0011

\*=associação secundária (sem DR07, HAI-2 n=10 e controle, n=131)

\*\*=4/6 indivíduos carregam DR 03 e 13

# Polimorfismos tipo SNPs

Associados a diferentes produções das citocinas



The most severe forms of type I autoimmune hepatitis are associated with genetically determined level of TGF- $\beta$ 1

Natalia Paladino, Ana Claudia Flores, Hugo Fainboim, Teresa Schroder, Miriam Cuarterolo, Carol Lezama, Esteban Gonzáles Ballerga, Diana Levi, Hugo Tanno, Gabriel Costanzo, Lourdes Arruvito,, Leonardo Fainboim

*Clinical Immunology (2010) 134, 305–312*

TGF- $\beta$ 1 : efeito anti-inflamatório  
mantém a homeostase imune  
impede doenças auto-imunes  
age na fibrogênese hepática

**Table 3** Data at presentation of children and adult patients with type I autoimmune hepatitis.

Group of AH patients	<i>n</i>	Age (years) median (range)	Male:female	% Autoantibodies positives patients (SMA/ANA)	% HLA-DR1301
PAH	117	9 (1–17)	22:85	78%/49%	54%
AAH	80	42 (18–85)	12:68	66%/61%	19%

PAH: type I autoimmune hepatitis in paediatric patients; AAH: type I autoimmune hepatitis in adult patients SMA: anti-smooth muscle antibodies; ANA: anti-nuclear antibodies.

**Table 4** TGF- $\beta$ 1 allele and genotype frequencies of codons 10 and 25 in HA patients.

TGF- $\beta$ 1 gene polymorphism	<i>n</i>	Codon 10						Codon 25					
		Genotype frequency ( <i>n</i> ) %			Allele frequency <sup>a</sup> ( <i>n</i> ) %			Genotype frequency ( <i>n</i> ) %			Allele frequency <sup>a</sup> ( <i>n</i> ) %		
		C/C	T/C	T/T	C	T	G/G	G/C	C/C	G	C		
Healthy controls	189	(39) 21	(95) 50	(55) 29	(173) 46	(205) 54	(156) 82.5	(32) 17	(1) 0.5	(344) 91	(34) 9		
Male HC	106	(22) 21	(50) 47	(34) 32	(94) 44	(118) 56	(86) 81	(20) 19	(0) 0	(192) 90	(20) 10		
Female HC	76	(17) 23	(38) 50	(21) 27	(72) 47	(80) 53	(64) 84	(11) 15	(1) 1	(139) 91	(13) 9		
PAH patients	104	(35) 34	(38) 37	(31) 30	(108) 52	(100) 48	(98) 94 <sup>**#</sup>	(4) 4	(2) 2	(200) 96 <sup>***</sup>	(8) 4		
Male PAH	18	(7) 39	(6) 33	(5) 28	(20) 56	(16) 44	(17) 95	(1) 5	(0) 0	(35) 97	(1) 3		
Female PAH	83	(28) 34	(30) 36	(25) 30	(86) 52	(80) 48	(78) 94	(3) 4	(2) 2	(159) 94	(7) 4		
AAH patients	74	(32) 43 <sup>##</sup>	(27) 37	(15) 20	(91) 61 <sup>#</sup>	(57) 39	(56) 76	(11) 15	(7) 9 <sup>##</sup>	(123) 83	(25) 17		
Male AAH	10	(5) 50	(4) 40	(1) 10	(14) 70	(6) 30	(8) 80	(1) 10	(1) 10	(17) 85	(3) 15		
Female AAH	61	(23) 38	(25) 41	(13) 22	(71) 58	(51) 42	(47) 77	(10) 16	(4) 7	(104) 85	(18) 15		



**Table 5** TGF- $\beta$ 1 genotype frequencies in AH patients: association with histological features.

TGF- $\beta$ 1 gene polymorphism	n	Codon 10			Codon 25			Codons 10 and 25 two-position			
		Genotype frequency (n) %			Genotype frequency (n) %			Haplotype frequency (n) %			
		C/C	T/C	T/T	G/G	G/C	C/C	10C/C <sup>+</sup> - 25G/G <sup>+</sup>	10C/C <sup>+</sup> - 25G/G <sup>-</sup>	10C/C <sup>-</sup> 25G/G <sup>+</sup>	10C/C <sup>-</sup> 25G/G <sup>-</sup>
HC	189	(39) 21	(95) 50	(55) 29	(156) 82,5	(32) 17	(1) 0.5	(26) 14	(13) 7	(130) 69	(20) 11
PAH patients	104	(35) 34	(38) 37	(31) 30	(98) 94 <sup>**#</sup>	(4) 4	(2) 2	(31) 30 <sup>##</sup>	(4) 4	(66) 63	(3) 3
PAH HAI > 9	71	(20) 28	(30) 42	(21) 30	(67) 94 <sup>†</sup>	(4) 6	(2) 3	(18) 25 <sup>†</sup>	(2) 3	(49) 69	(2) 3
PAH HAI < 9	13	(4) 31	(4) 31	(5) 38	(11) 85	(2) 15	(0) 0	(2) 15	(2) 15	(9) 69	(0) 0
PAH cirrhotic	42	(11) 26	(17) 40	(14) 33	(38) 90	(2) 5	(2) 5	(10) 24	(1) 2	(28) 67	(3) 7
PAH non cirrhotic	32	(13) 41 <sup>##</sup>	(8) 25	(11) 34	(29) 91	(3) 9	(0) 0	(10) 31 <sup>†</sup>	(3) 9	(19) 59	(0) 0
AAH patients	74	(32) 43 <sup>##</sup>	(27) 37	(15) 20	(56) 76	(11) 15	(7) 9 <sup>##</sup>	(17) 23	(14) 19 <sup>**#</sup>	(40) 54	(3) 4
AAH HAI > 9	49	(15) 31	(20) 41	(14) 29	(39) 80	(7) 14	(3) 6	(7) 14	(8) 16	(32) 65	(2) 4
AAH HAI < 9	14	(10) 71 <sup>###</sup>	(2) 14	(2) 14	(8) 57 <sup>†</sup>	(3) 21	(3) 21 <sup>##</sup>	(5) 36 <sup>†</sup>	(5) 36 <sup>#</sup>	(3) 21 <sup>##</sup>	(1) 7
AAH E 4–6	46	(14) 30	(19) 41	(13) 28	(36) 78	(5) 11	(5) 11	(6) 13	(8) 17	(30) 65	(2) 4
AAH E 0–3	16	(10) 63 <sup>###</sup>	(3) 19	(3) 19	(10) 63	(3) 19	(3) 19	(5) 31	(5) 31 <sup>#</sup>	(5) 31 <sup>##</sup>	(1) 6
AAH cirrhotic	31	(6) 19	(16) 52	(9) 29	(27) 87	(2) 6	(2) 6	(4) 13	(2) 6	(23) 74	(2) 6
AAH non cirrhotic	33	(19) 71 <sup>###</sup>	(6) 18	(8) 12	(21) 53 <sup>†</sup>	(6) 24	(6) 24 <sup>###</sup>	(8) 29	(11) 41 <sup>###</sup>	(13) 24 <sup>##</sup>	(1) 6

<sup>\*\*</sup> $p_c < 0.01$  and <sup>\*\*\*</sup> $p_c < 0.001$  PAH vs. AAH. <sup>#</sup> $p_c < 0.05$ , <sup>##</sup> $p_c < 0.01$ , <sup>###</sup> $p_c < 0.001$ , <sup>†</sup> $p < 0.05$  PAH or AAH vs. HC. Histologic activity index (HAI) ranged of 1–18 (Knodell scoring system) and the fibrosis grade (Ishak scale, E) ranged of 0–6, 6=cirrhosis. PAH: type I paediatric autoimmune hepatitis; AAH: type I adult autoimmune hepatitis; HC: healthy controls.

# Genes estudados

## Na infância

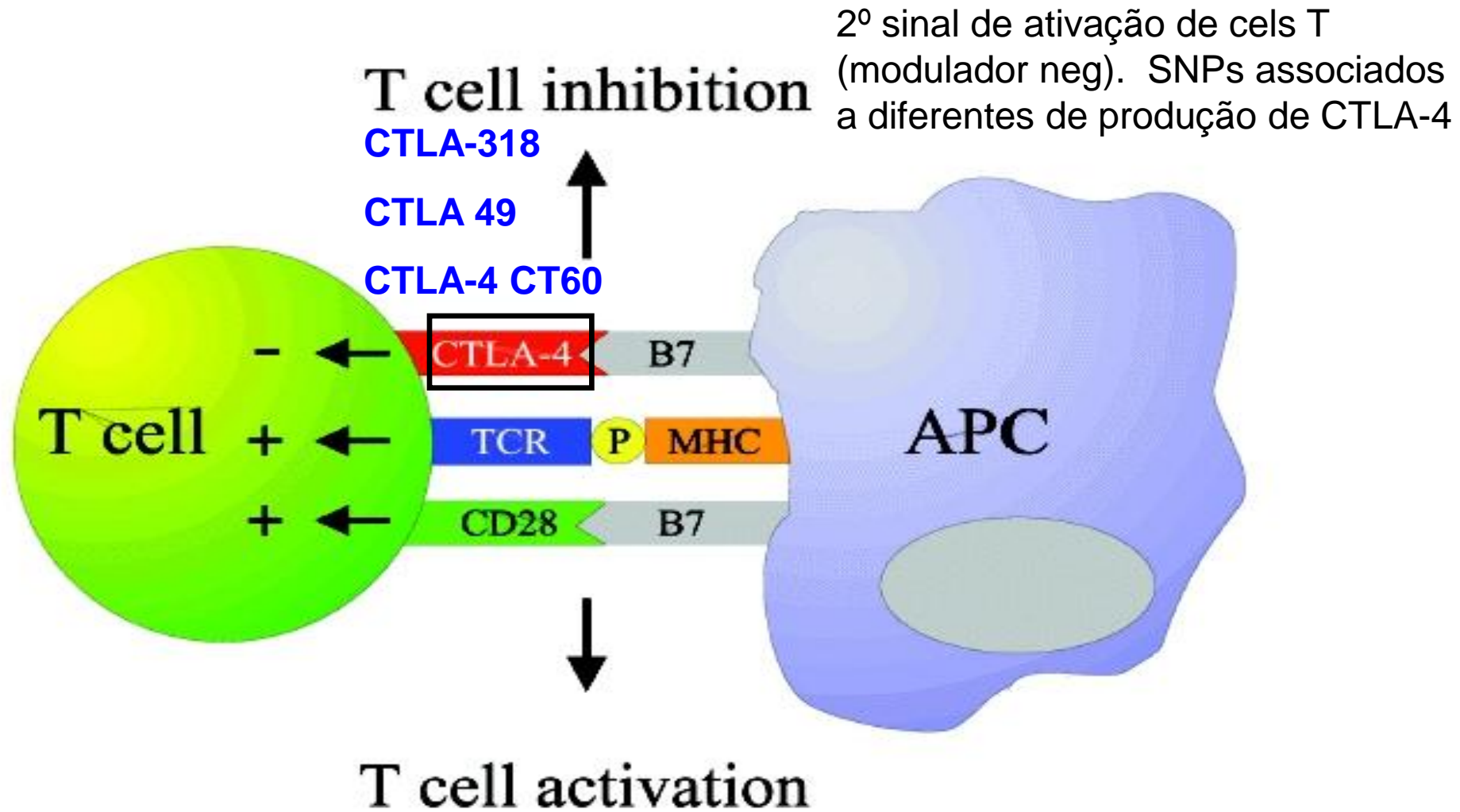
- IL10

- Não encontramos associação de haplótipo de IL10 com HAI-1 (Oliveira LC, Porta G, 2008, Paladino et al 2011) – Falta de envolvimento na patogênese da doença

- IL13 e receptor de IL4

- expressão do gene associado com a gravidade da doença (Chernavsky et al., 2004)
- polimorfismos associados com HAI-1 (Oliveira LC, Porta G, 2008)

# Polimorfismos tipo SNPs estudados



## Frequência alélica e genotípica do polimorfismo *CTLA4* –CT60A/G

CTLA4 CT60A/G	HAI-1	CLT	
Genótipo	n=86	n=181	p
AA	12 (14)	42 (23)	0,1491
AG	42 (49)	87 (48)	
GG	32 (37)	52 (29)	
AA vs GG			0,0508
AA vs AG + GG			0,0787
AA + AG vs GG			0,1632
Alelo	2n=164	2n=362	
A	66 (38)	171 (47)	0,0540
G	106 (62)	191 (53)	

## Frequência haplotípica dos polimorfismos

– 318C/T, 49A/G e CT60AG de gene CTLA-4

CTLA-4			AIH-1	CTL	p	RC	IC
-318C/T	+49A/G	CT60A/G	2n=170	2n=352			
C	A	A	59 (34)	164 (47)	0,0101	0,61	[0,417-0,89]
C	A	G	39 (23)	51 (15)	0,0166	1,76	[1,104-2,797]
C	G	G	51 (30)	114 (32)	0,5826		
T	A	G	14 (8)	22 (6)	0,4011		

2n= número de cromossomos;  $\chi^2$  =qui quadrado; RC= razão de chances

# Avaliação clínica laboratorial e tratamento

## Achados clínicos

	I. Criança	King's	I. Criança	King's
	HAI-1 n=62	HAI-1 n=32	HAI-2 n=17	HAI-2 n=20
Idade ao diagnóstico mediana(anos)	8.7 (2-13.8)	10.5 (2.3-14.9)	3.0 (1.3-12)	7.4 (0.8-14.2)
Feminino %	77.5	75	94.1	75
Dças AI %	3.2	22	35.3	20
Dças AI nos familiares %	11.3	43	17.6	40

## Antecedentes familiares

	HAI-1(n=87)	HAI-2(n=22)
Tireoidite	12	6
Vitiligo	4	0
Nefrite	1	0
DM 1	0	2
Doença Behçet	0	1
Total	17(19,5%)	8 (36,4%)



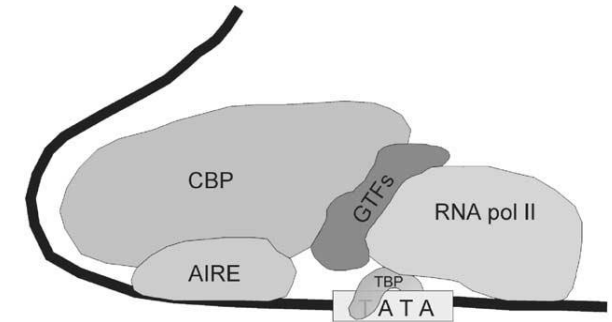
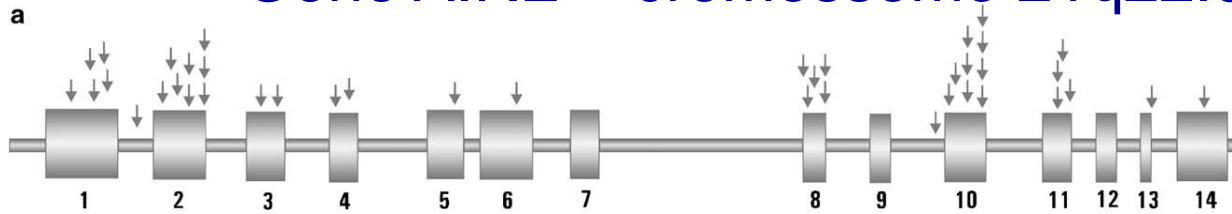
## Manifestações extra-hepáticas

	HAI-1	HAI-2
Tireoidite	3	3
DM1	1	2
RCUI	1	0
Hematúria	1	0
Paniculite de Weber	0	1
Artrite	1	
D. Celíaca	2	
Enterite crônica	1	
	10 (8,7%)	6(27,7%)

# Doenças associadas com hepatite auto-imune

- poliendocrinopatia-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED), autossômica recessiva, gene 21q22.3
- febre periódica-estomatite aftosa-faringite-adenite cervical (PFAPA)
- síndrome da deleção 22q13
- anemia hemolítica auto-imune infantil com hepatite de células gigantes (AIHA-GCH)
- comprometimento hepático no LES
- transformação giganto celular sincicial

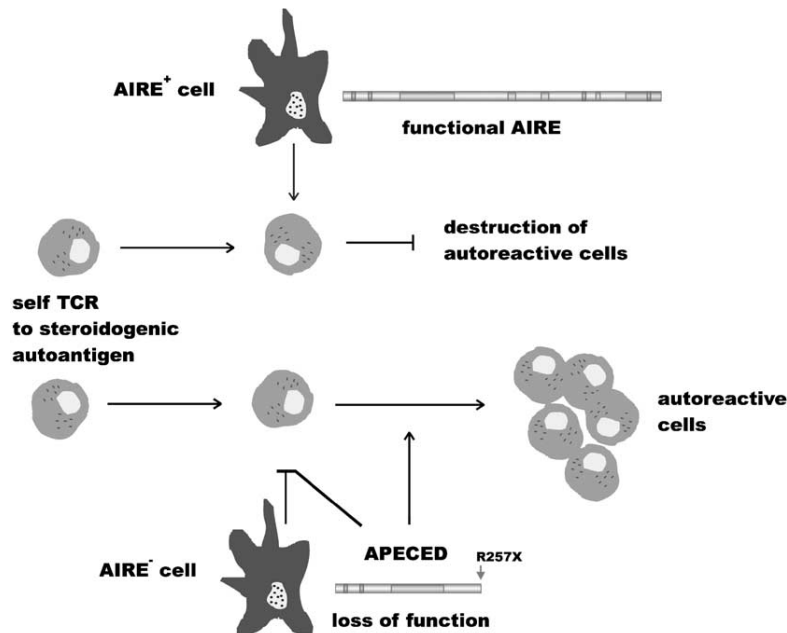
# Gene AIRE – cromossomo 21q22.3



Sítios identificados de mutações APECED (46 mutações)  
 R257X - 83% Finlândia  
 967-979del13bp – 70% Grã-Bretanha e 53% EUA

Proteína AIRE  
 Ativador de transcrição  
 Interage com proteína ligadora de CREB  
 Proteína ligadora de DNA

## AIRE no desenvolvimento da tolerância



### Normal

AIRE facilita destruição de cél T que tem TCR para autoAg  
 APECED (21-hidroxilase, 17alfa-hidroxilase, enzima clivadora da cadeia lateral, autoAg do diabetes I (GAD 65, GAD 67))

### APECED

Qdo AIRE é defeituoso, as cél T autoreativas proliferam, levando à quebra da tolerância e fenômenos AI dirigidos contra órgãos que expressam os autoAg

# AIRE Gene Analysis in Children With Autoimmune Hepatitis Type I or II

\*Tim O. Lankisch, †Olivia Mourier, ‡Etienne M. Sokal, †Dalila Habes, §Florence Lacaille,  
¶Laure Bridoux-Henno, †Bogdan Hermeziu, ||Catherine Lenaerts,  
\*Christian P. Strassburg, and †Emmanuel Jacquemin

JPGN 2009; 48:498-500

TABLE 1. Characteristics of the children with AIH type I and p.Ser278Arg variant

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age at diagnosis, y	12	14	3	6
Sex	F	F	M	M
Autoantibodies	SMA 1:640	ANA 1:320 pANCA 1:80 Anti-thyreoglobulin	ANA 1:400 SMA 1:200	ANA 1:600 SMA 1:800
Extrahepatic Immune disease	No	Thyroiditis with hypothyroidism Candidiasis, enamel dental hypoplasia	No	No
Family history of autoimmune disorders	No	Mother and maternal grandmother: thyroiditis with hypothyroidism	Mother: polyarteritis nodosa, thyroiditis with hypothyroidism, autoimmune hepatitis	Yes, brother of patient 3
AIRE gene	Heterozygous S278R Transmission unknown	Heterozygous S278R Transmission father	Heterozygous S278R Transmission mother	Heterozygous S278R Transmission mother

ANA = anti-nuclear antibodies; SMA = smooth-muscle antibodies.

Mutação *missense* heterozigota no exon 7 – substituição de serina por arginina  
Frequencia alélica desta variante polimórfica foi pelo menos 3x > controles sadios

Mutação heterozigota no gene AIRE pode representar predisposição  
genética para HAI tipo 1 em crianças

25 crianças (14 F; 2-16 anos)  
Tipo I II  
n 19 6  
DAI extra-hep e/ou 8 2  
história familiar +

## Modo de apresentação

	I. Criança	King's	I. Criança	King's
	HAI-1 N=62	HAI-1 N=32	HAI-2 N=17	HAI-2 N=20
Hepatite aguda (%)	82	50	94	65
Insuficiência hepática aguda (%)	0	3	5.8	25
Insidioso (%)	16	38	0	25
Assintomático (%)	2	0	6	0
Complicações de hipertensão portal (%)	4.5	12	0	10

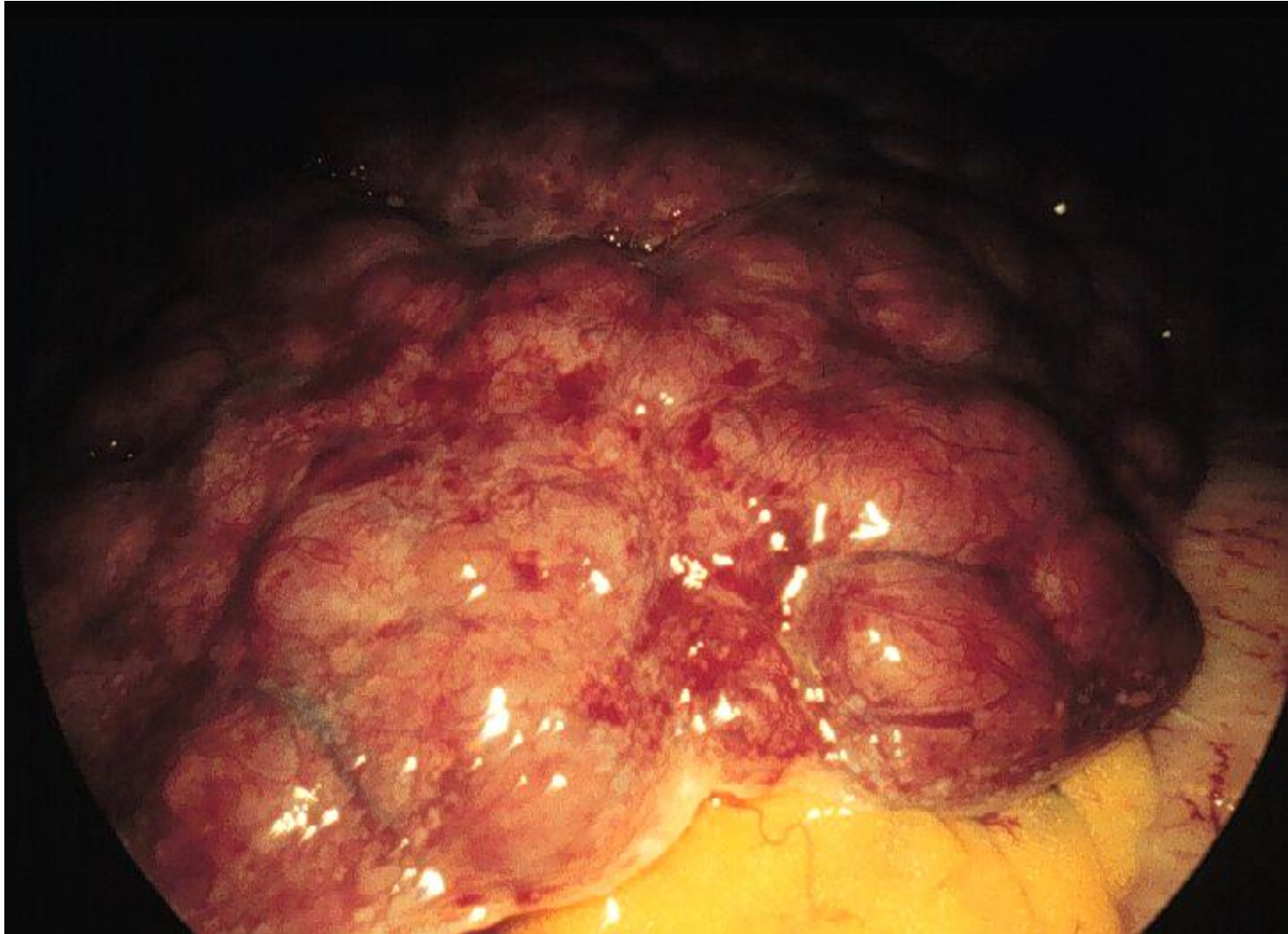
## Exames laboratoriais

	I.Criança	King's	I.Criança	King's
	AIH-1 N=62	AIH-1 N=32	AIH-2 N=17	AIH-2 N=20
AST (xUNL)	24.4	12.6	27.1	22.9
Hipoalbuminemia (%)	52	53	40.1	30
IgG elevado (%)	97.7	80	82.4	50
Deficiência IgA (%)	0	9	17	45
Deficiência C4 (%)	66.7	89	40	83

## Exames laboratoriais

	AIH-1 media $\pm$ dp	AIH-2 media $\pm$ dp	p
<i>Gama</i>	3.75 $\pm$ 1.24	2.43 $\pm$ 1.03	0.0001
<i>IgA</i>	303 $\pm$ 170	194 $\pm$ 132	0.0032
<i>IgM</i>	289 $\pm$ 164	217 $\pm$ 93.5	0.0755
<i>IgG</i>	4106 $\pm$ 1704	2563 $\pm$ 1224	0.0002
C3 (low)	26	7	0.708
C4 (low)	50	8	0.058

# Hepatite auto-imune





## Histopatologia

	I. Criança	King's	I. Criança	King's
	HAI-1 n = 56	HAI-1 n = 29	HAI-2 n = 17	HAI-2 n = 18
Cirrose (%)	32 (57.1)	18 (69.0)	13 (76.5)	5 (38.0)
Hepatite crônica (%)	20 (32.1)	13 (31.0)	4 (23.5)	13 (62.0)

# Tratamento

---

tratamento diário

- Prednisona/Prednisolona

1.0 - 2 mg/kg/dia (maximo 60 mg/dia)

gradualmente diminuir período 4-8 semanas - 2.5 – 5 mg/dia  
dependendo da idade

- Azatioprina – 1-2 mg/kg/dia

- Diariamente, nunca parar antes e durante a puberdade

# Tratamento

---

## Monitorização

### Follow-up – clínico e bioquímico

- 6 - 8 semanas nos primeiros 6 meses
- 3 - 4 meses durante 2-3 anos
- 2 anos após exames normais – bx hepática

#### Exames:

- Hematológicos
- AST/ALT/GGT/FA
- Gamaglobulina/ IgG
- TP, TTPA
- BTF

#### Anualmente:

- Autoanticorpos
- Ca, P
- DO
- Oftalmologia



**Instituto da Criança**  
Hospital das Clínicas - FMUSP

# Tratamento

---

## Efeitos adversos

Prednisona/prednisolona:

Anual: monitorizar osteoporose/ osteopenia  
glicemia  
velocidade de crescimento  
alterações oculares

Azatioprina

Efeitos citotóxicos: monitorizar leucócitos /plaquetas

# Tratamento

---



## Definição de remissão

- ❖ níveis normais de transaminases
- ❖ níveis normais de IgG
- ❖ baixos títulos ou negativos de autoAc

# Tratamento

---

HAI-1

HAI-2

p

---

## *Remissão*

I.Criança

65%

95%

*0.012*

King's

97%

87%

## *Tempo para remissão (meses)*

I.Criança

9.2  $\pm$  6.3

6.0  $\pm$  4.8

*0.05*

King's

6.0

9.0

# Tratamento

---

---

Tipo de resposta	HAI-1	HAI-2
Completa	32 (66,6%)	14 (87,6%)
Parcial	13 (27,0%)	1 (6,2%)
Ausente	4 (8,4%)	1 (6,2%)

---

$p = 0,096$

# Tratamento

---

## Critérios para suspender tratamento

No universal guidelines are available regarding timing of withdrawal of immunosuppressive therapy



# Tratamento

---

## Cr terios para suspender tratamento

### 1. HAI-1

*I.Crian a*



Pelo menos 3 anos  
Cr terios: pelo menos 2 anos  
EH normais e IgG/ gama globulina  
Sem inflama o bx hep tica

*King's*



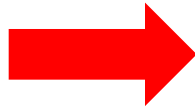
Pelo menos 3 anos  
Cr terios: pelo menos 1 ano  
EH normais e IgG, Auto Ac negativos  
ou baixos t tulos  
Sem inflama o bx hep tica

### 2. AIH-2

nunca suspender

# Tratamento suspenso

---



HAI-1 - 19.2 %

Recaída - 45.5%

HAI-2 - 0%

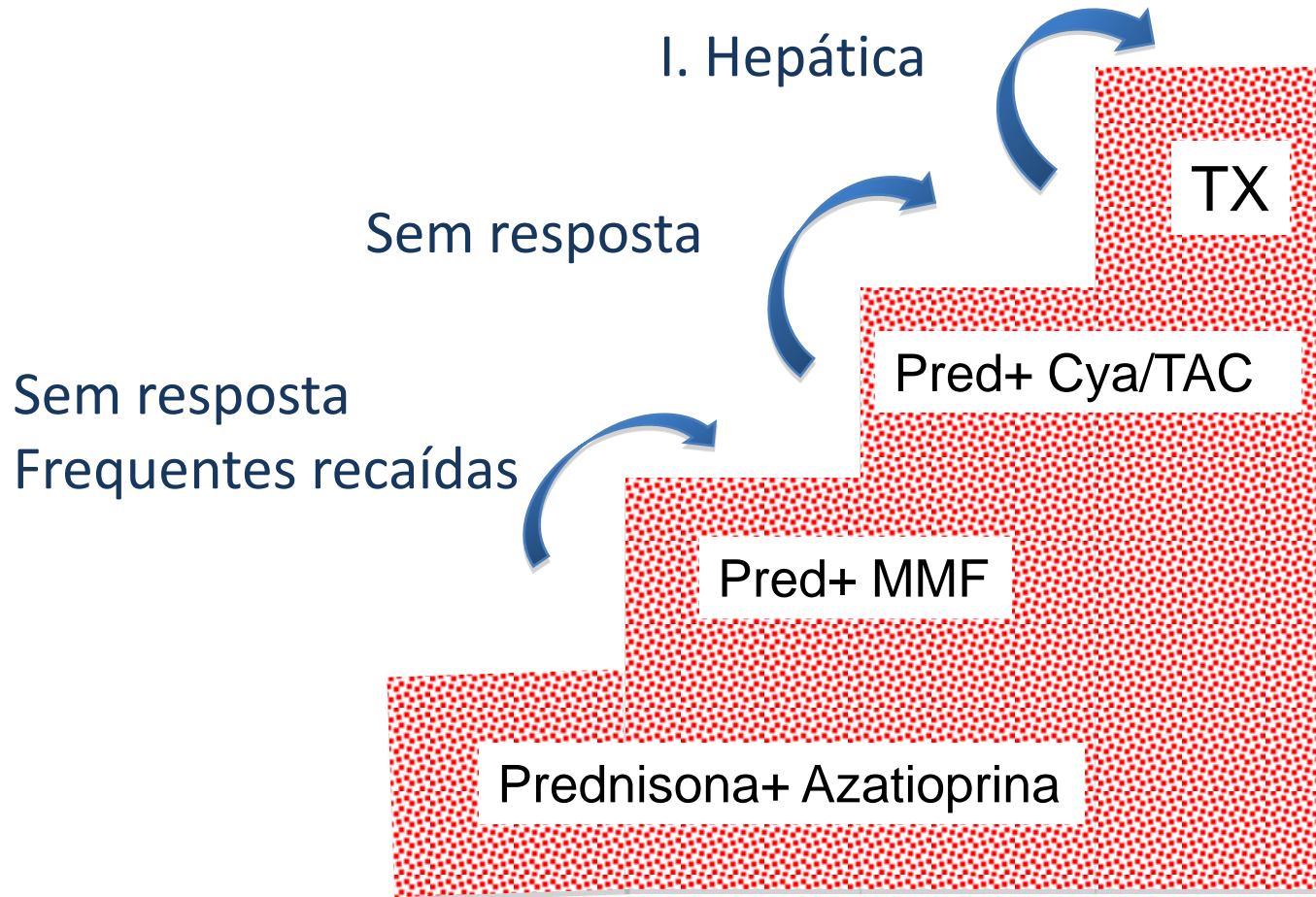


HAI-1 - 19%

HAI-2 - 0%

# Tratamentos alternativos

---



# Tratamentos alternativos

---

## Ciclosporina A

- remissão em 25/32 crianças com CyA por 6 meses
- CyA + prednisolona + azatioprine por 1 mes  
manutenção - prednisolona + azatioprina

# Tratamentos alternativos

---

## Ciclosporina A

### Vantagem:

Poucos efeitos adversos dos corticosteróides

### *Desvantagens:*

Efeitos colaterais ?

Remissão de 78% v 94% com prednisona/azatioprina

Manutenção com prednisona + azatioprine

Guidelines AASLD 2010 - ainda não está bem definido, necessitando de estudos adicionais

# Tratamentos alternativos

---

## Micofenolato mofetil (MMF)

King's 1999-2004



- 26\* crianças intolerantes/resistentes a azatioprina ou frequentes recaídas: 16 HAI e 10 CA
- mediana 14.9 meses (0.2-108.6) do diagnóstico

\* 6 - CyA, 2 - tacrolimus

# Tratamentos alternativos

---

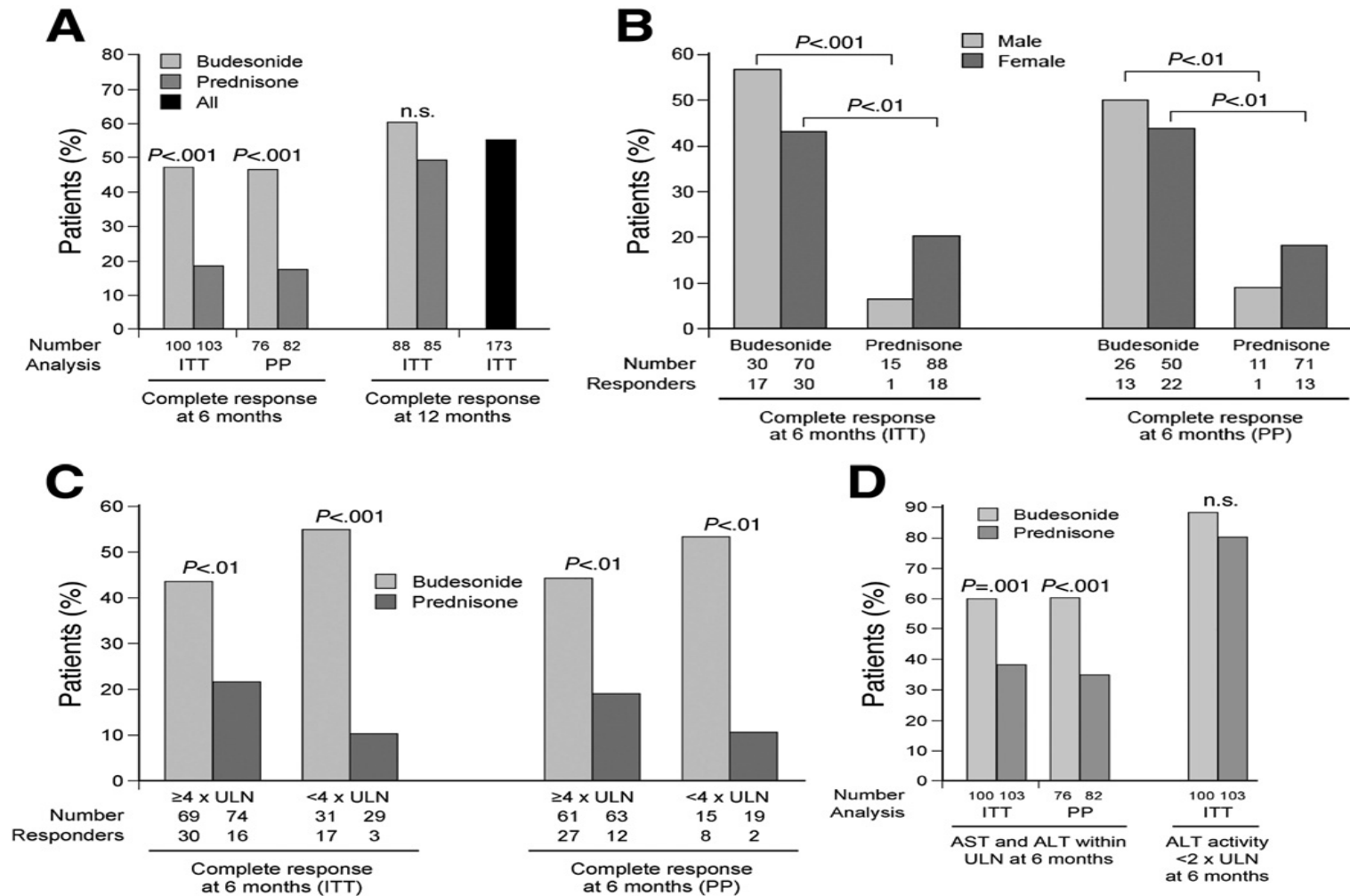
## Micofenolato mofetil (MMF)

King's 1999-2004

- 18/26 boa resposta : 14 HAI e 4 CA  
14 normal AST  
4 (HAI) AST < 2x ULN
- 8/26 sem resposta: 2 HAI e 6 CA
- 4 suspenderam por efeitos adversos  
(depressão de medula óssea, diarreia)

# Tratamento alternativo - Budesonida

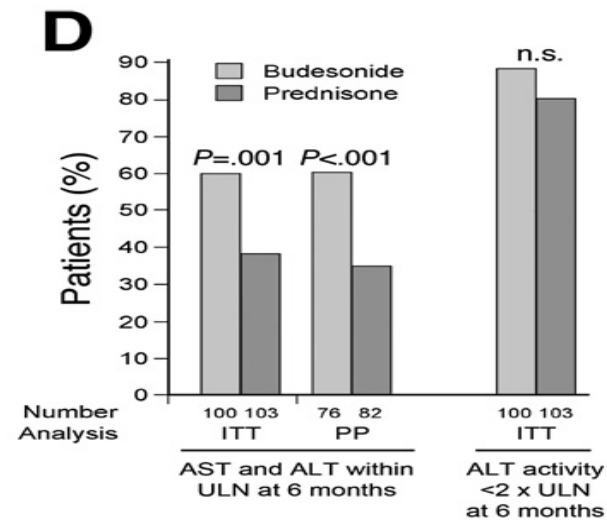
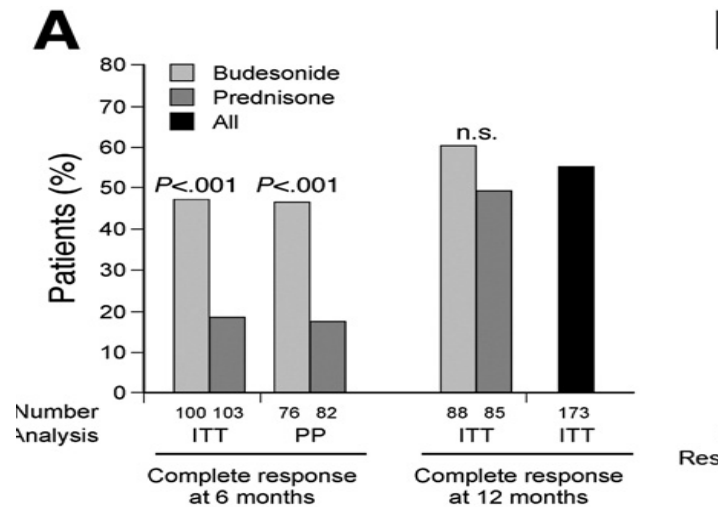
## Resposta completa





# Tratamento alternativo - Budesonida

## Resposta completa



AST e ALT normais  
sem efeitos adversos dos  
esteróides

ITT = *intention to treat*

PP = *per protocol*

Resposta completa aos 6m

x

ALT < 2x LSN aos 6m

# Tratamento alternativo - Budesonida

---

- Efeitos adversos

28% - Budesonida vs 53,4% - Pred  $p < 0.001$   
Pred vs Bud: EA 44.8 → 26.4%  $p < 0.002$

- Taxa de remissão 6m após tratamento:

60% - Budesonida vs 38.8 %- Pred  $p = 0.001$

- Alternativa para diabéticos

- Contra-indicada em pt com cirrose

# Conclusões

- Diferenças clínicas e laboratoriais entre HAI-1 e HAI-2
- Quadro clínico, laboratorial e histopatológico semelhante entre dois grupos de etnia distinta
- 1ª linha de tratamento - Uso convencional de corticosteróides associado a azatioprina
- O tempo de tratamento dependerá da resolução dos sintomas laboratório e histologia
- Tratamentos alternativos podem ser utilizados como terapia de salvamento

# Agradecimentos

Lea Campos de Oliveira

Paulo L. Bittencourt

Eduardo L. R. Cançado

Irene K. Miura

Vera L B Danesi

Anna Carla Goldberg

Maria Lucia Marin

Clarice Abrantes-Lemos

Renata P.S. Pugliese

Jorge Elias Kalil