

Manifestações auto-ímmunes associadas em pacientes com hepatite auto-ímmune

Daniel Simões May*

Rita Franca**

Cibele Dantas Ferreira**

Adelina Márcia Dias**

Carol E. Andrade*

Luciana Rodrigues Silva***

Resumo

Pacientes com hepatite auto-ímmune (HAI) apresentam diversas manifestações de auto-ímmunidade associadas e, muitas vezes, desenvolvem doenças auto-ímmunes que necessitam de reconhecimento precoce. Este trabalho tem por objetivo descrever a frequência de manifestações auto-ímmunes em portadores de Hepatite auto-ímmune. Estudo descritivo de série de casos foi realizado na cidade de Salvador, Bahia, no qual foram selecionados por conveniência 69 pacientes, entre adultos e crianças com diagnóstico prévio de hepatite auto-ímmune, com o objetivo de avaliar a frequência de manifestações auto-ímmunes associadas nesses pacientes. Os participantes do estudo foram entrevistados quanto à presença de manifestação auto-ímmune associada ao quadro de hepatite, e, em seguida, avaliaram-se os prontuários para obtenção dos exames que confirmassem o referido diagnóstico de outra manifestação auto-ímmune. A frequência das manifestações auto-ímmunes associadas foi de 23,2%, e a artrite foi a manifestação auto-ímmune mais frequente (8,7%), seguida de diabetes mellitus tipo 1 (4,3%). A retocolite ulcerativa e a colangite esclerosante primária foram igualmente frequentes, ocorrendo em 2,9% dos pacientes. As outras manifestações auto-ímmunes associadas obtiveram uma frequência de 1,4% para cada uma delas. Concluiu-se que a ocorrência de manifestações auto-ímmunes é frequente e ocorre de forma variada nos pacientes com HAI. Assim, o reconhecimento precoce dessas condições auto-ímmunes associadas é fundamental para a realização de medidas terapêuticas específicas, evitando-se as possíveis complicações.

Palavras-chave: hepatite auto-ímmune; manifestações extra-hepáticas; auto-ímmunidade.

INTRODUÇÃO

A hepatite auto-ímmune (HAI) é uma doença caracterizada por inflamação crônica do fígado, de duração variável e etiologia desconhecida. No Brasil, compreende cerca de 5% a 10% das doenças hepáticas nos principais centros de gastroenterologia do país.⁽¹⁾ Representa uma síndrome clínica, caracterizada pela presença de elementos clínicos, bioquímicos, sorológicos e

histológicos que sugerem uma reação imunológica contra os antígenos próprios do hospedeiro, que determina lesão hepato-celular significativa.⁽²⁾

É uma patologia que afeta mais frequentemente pacientes do sexo feminino, e é caracterizada pela presença de auto-anticorpos circulantes, como o anticorpo anti-músculo liso

* Acadêmicos do Curso de Graduação em Medicina - Faculdade de Medicina - UFBA.

** Médicas do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica - Faculdade de Medicina - UFBA.

*** Professora Titular de Pediatria. Chefe do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica - Faculdade de Medicina. UFBA.

Correspondência para / Correspondence to:

Rita Franca, Rua Macapá, 461/701- Ondina.

40.170.150 Salvador - Bahia - Brasil.

E-mail: rcfmelo@yahoo.com.br

(AAML), o anticorpo anti-núcleo (AAN), o anticorpo anti-microssoma de fígado e rim tipo1 (AAFR-1), os anticorpos anti-antígeno hepático solúvel (AAAHS) e os anticorpos anti-citosol hepático tipo 1 (AACH-1), além de intensa hepatite de interface, demonstrada na biópsia hepática. A doença é classificada em dois tipos, de acordo com a natureza dos auto-anticorpos presentes. A presença do AAML e (ou) AAN, ou a presença do AAFR-1 e (ou) AACH-1 definem, respectivamente, HAI tipos 1 e 2.^(3, 4) Em alguns casos, suspeita-se de HAI, mesmo quando não são encontrados marcadores imunológicos, como a presença de auto-anticorpos não órgão-específicos, porém com hipergamaglobulinemia e boa resposta a corticosteróide.⁽²⁾

Segundo os critérios de Rose e Bona⁽⁵⁾, as doenças auto-imunes podem ser classificadas em três níveis. As de nível 1, que são aquelas representadas pelas condições com evidência direta de auto-imunidade, tais como a púrpura trombocitopênica auto-imune, a tireotoxicose, a *miastenia gravis*, o *penfigus vulgaris* a anemia hemolítica auto-imune, a doença celíaca, a *diabetes mellitus* tipo 1, a hepatite auto-imune. As doenças de nível 2 são as condições com evidência indireta de auto-imunidade, tais como a tireoidite, a encefalite, a orquite, a gastrite e a artrite. E, por fim, as doenças com fenômenos de auto-imunidade de nível 3, que apresentam evidências circunstanciais, tais como algumas infecções crônicas, a cirrose biliar primária, a miocardite, as doenças que respondem à terapêutica imunossupressora e as doenças de mesma classe de antígenos HLA. As doenças auto-imunes podem virtualmente acometer quaisquer órgãos.

A HAI pode ocorrer como uma doença isolada ou em associação com outros fenômenos de auto-imunidade. As doenças auto-imunes extra-hepáticas associadas têm sido descritas em 30% a 50% dos adultos e 16% a 25% das crianças com HAI tipos 1 e 2.^(4, 6, 7, 8, 9) A presença dessas manifestações auto-imunes associadas pode mascarar a presença da doença hepática em algumas situações.⁽⁶⁾ Dentre as manifestações auto-imunes associadas à HAI, as mais freqüentemente descritas na literatura são as

manifestações reumáticas, a diabetes mellitus (DM) tipo 1, a doença celíaca, a doença inflamatória intestinal e as doenças colestáticas auto-imunes do fígado, representadas pela colangite esclerosante primária e cirrose biliar primária.^(10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17)

As manifestações reumáticas associadas são encontradas em 13% dos pacientes com HAI, incluindo a artrite reumatóide, a Síndrome de Sjögren, a mononeurite múltipla, a pericardite, síndrome do anticorpo antifosfolípide e o lúpus eritematoso sistêmico. O imbricamento dessas condições pode ser explicado por uma interação entre predisposição genética, manifestações clínicas, marcadores sorológicos, mecanismos patogênicos e resposta à terapêutica instituída.^(10, 18, 19) As hipóteses para explicar a patogênese das patologias associadas parecem ser semelhantes.⁽²⁰⁾

A HAI pode ocorrer em associação com os três tipos de síndromes poliendócrinas auto-imunes (SPA). Essa associação é descrita em 10% a 15% dos pacientes com SPA-1, em 2% dos pacientes com SPA-2 e em 3% dos pacientes com SPA-3.^(11, 12) Gregório e colaboradores⁽⁷⁾ encontraram DM tipo 1 em 9,4% das crianças com HAI tipo 1 e 20% das crianças com HAI tipo 2. Por outro lado, a associação da tireoidite de Hashimoto com a HAI apresenta uma freqüência de 8,7%, próxima à freqüência da DM tipo 1.

A doença celíaca e a hepatite auto-imune, com freqüência, compartilham haplótipos HLA semelhantes, tais como, HLA DR3-DQ2 ou DR4-DQ8.⁽²¹⁾ A associação entre essas duas enfermidades é descrita na literatura com uma freqüência que varia de 3,4% a 6%.^(13, 14) Em alguns pacientes com evidência sorológica de sensibilidade ao glúten e morfologia da mucosa intestinal normal, podem ser encontradas lesões submicroscópicas das microvilosidades.⁽²²⁾

A doença inflamatória intestinal pode ser considerada como uma doença sistêmica, devido à coexistência de manifestações extra-intestinais, além da associação com outras doenças auto-imunes. A elevação das aminotransferases pode ocorrer em cerca de 17% dos pacientes com doença inflamatória intestinal, e essa elevação pode ocorrer pela presença de colangite

esclerosante primária (CEP) nesses pacientes, o que sugere associação entre essas condições, que devem ser investigadas. Por outro lado, a doença inflamatória intestinal também pode estar associada com HAI, embora seja menos freqüente e possa ocorrer mesmo na ausência de CEP.^(15, 16, 17)

A HAI também tem sido descrita em associação com a colangite esclerosante primária e a cirrose biliar primária (CBP), ambas doenças colestativas auto-ímmunes do fígado, que apresentam comprometimento do sistema biliar mediado por linfócitos T.⁽²³⁾ Muita vezes, a coexistência de características clínicas, histológicas e laboratoriais não nos permite diferenciar claramente essas patologias, as quais são definidas como síndromes de imbricamento. Os critérios do *International Autoimmune Hepatitis Group* parecem ter boa especificidade para excluir pacientes sem HAI, mas ainda são insuficientes para diferenciar aqueles que apresentam uma síndrome de imbricamento ou que apresentam duas doenças hepáticas diferentes.^(24, 25)

Outras manifestações auto-ímmunes são mais raras, e, na sua maioria, descritas como relatos de caso, sobretudo aquelas do sistema hematopoiético e vitiligo.^(26, 27)

O objetivo do presente estudo foi descrever a freqüência de manifestações de auto-ímmunidade em pacientes portadores de hepatite autoimune.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo de série de casos, realizado na cidade de Salvador-Bahia, no qual foram selecionados por conveniência 69 pacientes entre adultos e crianças com diagnóstico prévio de hepatite auto-ímmune, com o objetivo de avaliar, nos pacientes com HAI, a freqüência de manifestações auto-ímmunes associadas.

Obteve-se o consentimento informado, por escrito, de todos os participantes do estudo e, em seguida, esses pacientes foram entrevistados quanto à presença de manifestação auto-ímmune associada à HAI, tais como diabetes mellitus (DM) tipo 1, tireoidite, lúpus, artrite,

CBP, CEP e doença inflamatória intestinal, bem como relato de história familiar de doença auto-ímmune. Num segundo momento, avaliaram-se os prontuários de todos os pacientes para obtenção dos exames que confirmassem o referido diagnóstico de outra manifestação auto-ímmune associada à HAI.

Todos os pacientes foram negativos para os vírus das hepatite B e C e, no momento da apresentação clínica da HAI, foram investigados para os auto-anticorpos AML, AAN e anti-LKM1.

O projeto recebeu aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da UFBA.

Análise estatística

As variáveis qualitativas e quantitativas foram avaliadas quanto à freqüência com o auxílio do software Statistical Package for Social Science (SPSS), versão 9.0 (Chicago, IL).

RESULTADOS

Sessenta e nove pacientes participaram do estudo, dos quais sessenta e três (91,3%) foram HAI tipo 1, três (4,3%) HAI tipo 2 e três (4,3%) HAI sem marcador de auto-ímmunidade. Todos os pacientes preencheram o critério internacional para o diagnóstico de HAI definitivo ou provável, segundo esses critérios.⁽²⁵⁾ Em nove desses pacientes (13%), que foram definidos como HAI provável, esse fato deveu-se à ausência de infiltrado inflamatório intenso, sendo que três pacientes foram crianças e tiveram apresentação aguda da HAI, ou por já apresentarem cirrose hepática instalada com reduzida intensidade inflamatória, no momento da biópsia. Em quatorze outros pacientes (20,2%), não foi possível a realização da biópsia hepática, porque o coagulograma não apresentou critérios seguros para realização do procedimento.

A idade variou de 5 a 67 anos, com uma média de 18,9 anos, sendo 39 (56,5%) pacientes menores de 16 anos no início do quadro de HAI e 59 (85,5%) pacientes do sexo feminino.

Entre os 69 pacientes com HAI que participaram do estudo, 16 (23,2%) apresentaram,

simultaneamente, uma ou mais manifestação auto-imune, associada ao quadro de hepatite. Desses, seis pacientes (8,7%) tiveram a apresentação simultânea das manifestações auto-imunes e foram crianças, sendo dois com retocolite ulcerativa, dois com DM tipo 1, um com doença celíaca e um com pancitopenia por auto-imunidade.

Quatorze pacientes (20,3%) referiram artralgia, porém a artrite foi observada apenas em seis pacientes (8,7%), sendo a manifestação auto-imune mais freqüente, seguida de diabetes mellitus tipo 1, que foi observada em três pacientes (4,3%). A retocolite ulcerativa, a colangite esclerosante primária e a tireoidite de Hashimoto foram igualmente freqüentes, cada uma com dois pacientes (2,9%). As demais manifestações auto-imunes foram observadas numa freqüência de 1,4%, cada uma. Dessas, havia uma criança com vitiligo, um adulto com lúpus eritematoso sistêmico, uma criança com doença celíaca e uma criança com pancitopenia por auto-imunidade (TABELA 1).

A história familiar de doença auto-imune foi positiva em 11 pacientes (16%), incluindo o relato de diabetes mellitus tipos 1, doenças da tireóide e lúpus.

DISCUSSÃO

A hepatite auto-imune é uma doença de causa desconhecida, que pode se manifestar de

várias formas. Frequentemente se associa a outras doenças auto-imunes que podem mascarar a presença da mesma ou retardar o seu diagnóstico.⁽²⁸⁾ A exposição a auto-antígenos, a predisposição genética e defeitos nos mecanismos imunorreguladores são situações que parecem atuar na patogênese da doença hepática auto-imune e, possivelmente, são os mesmos mecanismos isolados ou combinados que também influenciam no desencadeamento de outros fenômenos auto-imunes nesses pacientes.

No presente estudo, identificamos uma freqüência de 23,2% de manifestações auto-imunes associadas com a HAI e, em 8,7% dos casos, essas manifestações ocorreram simultaneamente ao quadro de hepatite. Esses dados são semelhantes aos descritos na literatura, considerando que a maioria dos nossos pacientes era da faixa etária pediátrica.^(7, 8)

A artrite foi observada em 8,7% dos pacientes com HAI, sendo essa a manifestação mais freqüente, e esses dados são concordantes com os descritos na literatura.⁽¹⁰⁾ O mesmo foi observado com a DM tipo 1 e doenças da tireóide, para as quais foram evidenciadas freqüências de 4,3 e 2,9%, respectivamente. É possível que esse fato seja decorrente da grande miscigenação racial da população brasileira, sobretudo no nordeste do Brasil, considerando que a susceptibilidade para as condições imunomediadas está relacionada com os antígenos de histocompatibilidade, e esses variam em diferentes grupos étnicos e regiões geográficas.⁽²⁹⁾

Tabela 1 - Manifestações auto-imunes associadas nos pacientes com HAI

Manifestação auto-imune	idade (anos)	(n) Sexo	n (%)
Colangite esclerosante primaria	14, 50	2F	2 (2,9%)
Diabetes mellitus tipo 1	10, 18, 29	3F	3 (4,3%)
Artrite	[8 -19]	4F, 2M	6 (8,7%)
Doença celíaca	15	1F	1 (1,4%)
Pancitopenia	8	1F	1 (1,4%)
Retocolite ulcerativa	5, 13	1F, 1M	2 (2,9%)
Lúpus eritematoso sistêmico	19	1F	1 (1,4%)
Vitiligo	7	1F	1 (1,4%)
Tireoidite de Hashimoto	31,52	2F	2 (2,9%)

Nota: F=Feminino, M=Masculino

Nossos resultados, quando comparados com os dois estudos referidos na literatura^(13, 14), demonstram uma baixa freqüência da DC em indivíduos com HAI. Contudo, vale salientar que mais da metade dos nossos pacientes foram crianças. A freqüência de doenças autoimunes associadas em pacientes com HAI é inferior à observada em adultos.^(7, 8, 9) Existem alguns relatos de caso de HAI em crianças com DC^(30, 31). Por outro lado, todos os indivíduos descritos com HAI que apresentaram DC foram adultos.^(13, 14) Dessa forma, é possível que a idade favoreça o desenvolvimento da DC em pacientes com HAI.

Muitos avanços têm sido obtidos no diagnóstico laboratorial das doenças autoimunes e associações como as síndromes de imbricamento. É fundamental uma abordagem multidisciplinar adequada dos pacientes, bem como uma avaliação crítica da sensibilidade e

especificidade dos testes sorológicos, junto com o quadro clínico dos pacientes, além da atualização constante sobre os testes mais recentemente desenvolvidos e as possibilidades de medidas de prevenção e aconselhamento.

CONCLUSÕES

A ocorrência de manifestações auto-imunes associadas é freqüente e variada nos pacientes com HAI, e o seu reconhecimento precoce é fundamental para a tomada de medidas terapêuticas específicas. A possível presença dessas manifestações auto-imunes associadas deve ser considerada em todos os pacientes com HAI, sobretudo naqueles que não estejam respondendo adequadamente à terapêutica imunossupressora, bem como para prevenir possíveis complicações.

Concurrent autoimmune manifestations in patients with AIH

Abstract

Patients with autoimmune hepatitis (AIH) present many concurrent autoimmune disorders. We conducted a study in order to describe the occurrence of the concurrent autoimmune manifestations in patients with AIH. Sixty-nine patients with AIH were interviewed and asked about the occurrence of concurrent autoimmune manifestations associated with hepatitis. After them we confirm the diagnosis with the patient's promptuary. The frequency of the concurrent auto-immune disorders was 23.2% and rheumatic manifestations were found in 8.7% of the patients. Type 1 diabetes mellitus was found in 4,3% of the patients. The frequencies of celiac disease, vitiligo, systemic lupus erythematosus and haematological disorders were the same, being found in 1,4%. In addition, primary sclerosing cholangitis, ulcerative colitis and Hashimoto's thyroiditis presented, each one, in 2,9%. Screening for concurrent autoimmune manifestations should be recommended for patients with autoimmune hepatitis in order not only to improve the quality of life but also to access the need for additional therapeutic to prevent future complications

Keywords: Autoimmune hepatitis - Extrahepatic manifestations Autoimmunity

REFERÊNCIAS

- 1 MANNIS, M.P.; STRASSBURG, C.P. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology*, Philadelphia, v.120, p.1502-1517, 2001.
- 2 PORTA, G. Hepatite auto-imune. In: SILVA, L.R. (Ed.). *Urgências clínicas e cirúrgicas em gastroenterologia e hepatologia pediátricas*. Rio de Janeiro: MEDSI, 2004. v.2, p.727-733.

- 3 GOLDBERG, A.C. et al. Analysis of HLA haplotypes in autoimmune hepatitis type 1: identifying the major susceptibility locus. *Hum. Immunol.*, New York, v.62, n.2, p.165-169, Feb. 2001.
- 4 GOLDBERG, A.C. et al. Autoimmune hepatitis in Brazil: an overview. *Scand. J. Immunol.*, Oxford, v.66, n.2/3, p.208-216, Aug./Sept. 2007.
- 5 ROSE, N.R.; BONA, C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol. Today*, Barking, v.14, n.9, p.426-430, 1993.
- 6 CZAJA, A.J. Autoimmune liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, Hagerstown, v.23, n.3, p.255-262, 2007.
- 7 GREGORIO, G.V. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology*, Baltimore, v.25, p.541-547, 1997.
- 8 BITTENCOURT, P.L. et al. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender and genetic background. *J. Clin. Gastroenterol.*, New York, 2007. No prelo.
- 9 CZAJA, A.J. et al. Genetic predispositions for the immunological features of chronic active hepatitis. *Hepatology*, Baltimore, v.18, p.816-822, 1993.
- 10 CZAJA, A.J. Autoimmune liver disease and rheumatic manifestations. *Curr. Opin. Rheumatol.*, Philadelphia, v.19, n.1, p.74-80, 2007.
- 11 SILVA, M.E. da et al. Diabetes mellitus: related autoantibodies in childhood autoimmune hepatitis. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, London, v.15, n.6, p.831-840, 2002.
- 12 CLEMENTE, M.G. et al. Two cytochromes P450 are major hepatocellular autoantigens in autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Gastroenterology*, Philadelphia, v.114, n.2, p.324-328, Feb. 1998.
- 13 VILLALTA, D. et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J. Clin. Lab. Anal.*, New York, v.19, p.6-10, 2005.
- 14 VOLTA, V. et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig. Dis. Sci.*, New York, v.43, n.10, p.2190-2195, 1998.
- 15 DANESE, S. et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v.11, n.46, p.7227-7236, Dec. 2005.
- 16 OZDIL, S. et al. Ulcerative colitis: analyses of 116 cases (do extraintestinal manifestations effect the time to catch remission?). *Hepatogastroenterology*, Athens, v.51, n.57, p.768-770, May/June 2004.
- 17 KOSKINAS, J. et al. Overlapping syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis associated with pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., Melbourne*, v.11, n.12, p.1421-1424, Dec. 1999.
- 18 LUTH, S. et al. Multiplex neuritis in a patient with autoimmune hepatitis: a case report. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v.12, n.33, p.5396-5398, Sept. 2006.
- 19 HUEBER, A.J. et al. Antiphospholipid syndrome in combination with autoimmune hepatitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., Melbourne*, v.17, n.2, p.241-243, Feb. 2005.
- 20 CZAJA, A.J. Diverse manifestations and evolving treatments of autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, Torino, v.51, n.4, p.313-333, 2005.
- 21 IORIO, R. et al. Lack of benefit of gluten-free diet on autoimmune hepatitis in a boy with celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Philadelphia, v.39, n.2, p.207-210, 2004.
- 22 SBARBATI, A. et al. Gluten sensitivity and "normal" histology: is the intestinal mucosa really normal? *Dig. Liver Dis.*, Amsterdam, v.35, p.768-773, 2003.
- 23 USTA, Y. et al. An overlap syndrome involving autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus in childhood. *World J.*

- Gastroenterol.*, Beijing, v.13, 19, p.2764-2767, 2007.
- 24 BITTENCOURT, P.L. Definição das síndromes de imbricamento. *Gaz. Méd. Bahia*, Salvador, v.76, p.23-24, 2006. Suplemento 1.
- 25 ALVAREZ, F. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.*, Oxford, v.31, p.929-938, 1999.
- 26 LABERGE, G. et al. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res.*, Copenhagen, v.18, n.4, p.300-305, Aug. 2005.
- 27 BRIDOUX-HENNO, L. et al. A case of celiac disease presenting with autoimmune hepatitis and erythroblastopenia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Philadelphia, v.33, n.5, p.616-619, 2001.
- 28 KRAWITT, E.L. Autoimmune hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.354, n.1, p.54-66, 2006.
- 29 TEUFEL, A. et al. Genetic association of autoimmune hepatitis and human leucocyte antigen in German patients. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v.12, n.34, p.5513-5516, Sept. 2006.
- 30 LEONARDI, S. et al. Autoimmune hepatitis associated with celiac disease in childhood: report of two cases. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, Melbourne, v.18, p.1324-1327, 2003.
- 31 ARVOLA, T. et al. Celiac disease, thyrotoxicosis and autoimmune hepatitis in child. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Philadelphia, v.35, p.90-92, 2002.

Recebido em / *Received*: 17/06/2007
Aceito em / *Accepted*: 24/08/2007