

**APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE
HEPATITE AUTOIMUNE**

**ATYPICAL PRESENTATION OF
AUTOIMMUNE HEPATITIS – CASE REPORT**

Sarah Cascaes **ALVES**¹, Gilberto **PASCOLAT**², Paula **RIGO**¹, Hevelliny **MARÇAL**¹.

Rev.Méd.Paraná/1337

Alves SC, Pascolat G, Rigo P, Marçal H. Apresentação Atípica de Hepatite Autoimune. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2013;71(1):40-3.

RESUMO - A hepatite autoimune (HAI) é uma hepatite crônica de caráter autoimune, geralmente apresentando autoanticorpos circulantes e alta concentração de globulina sérica. Na infância é considerada uma entidade rara, correspondendo a cerca de 10% dos pacientes com doença hepática crônica. Relatar um caso de hepatite autoimune tipo 1 em uma criança de sete anos do sexo masculino e discutir sua forma de apresentação atípica com uma revisão da literatura. As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com a responsável pelo paciente e revisão da literatura. O caso descrito neste artigo foi de difícil diagnóstico pela sua apresentação clínica atípica. O caso exigiu estudo de diversas patologias e mostrou como a abordagem ampla dos diagnósticos diferenciais é mandatória no manejo dos casos clínicos difíceis.

DESCRITORES - Hepatite Autoimune, Autoanticorpos, Doença Hepática Crônica.

INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune (HAI) é uma hepatite crônica que ocorre em crianças e adultos de todas as idades. É uma doença de caráter autoimune, geralmente apresentando autoanticorpos circulantes e alta concentração de globulina sérica¹. É mais comum no sexo feminino na proporção de 3,6 para 1, com uma incidência em estudos europeus de 0,9 a 2 casos para cada 100.000 pessoas por ano²⁻⁵. Na infância é considerada uma entidade rara, correspondendo a cerca de 10% dos pacientes com doença hepática crônica⁶.

A classificação atual da HAI baseia-se em qual tipo de autoanticorpos circulantes é encontrado^{1,7}. Duas formas maiores têm sido descritas, HAI tipo 1 e HAI tipo 2. A primeira forma, também chamada de hepatite autoimune clássica, é caracterizada pela circulação de basicamente anticorpos antinucleares (FAN) e/ou antímúsculo liso (AAML), particularmente para anticorpo antiactina (AAA). A HAI tipo 2 é definida pela presença de anticorpo antimicrosomal fígado-rim-1 (AA-MFR1) e/ou anticorpos dirigidos contra o citosol (anti-LC1)^{8,9,10}. Ocasionalmente a HAI tipo 2 pode ser marcada exclusivamente pelo

anti-LC1. Embora esta classificação baseada em autoanticorpos tenha sido proposta ao longo do tempo, nunca foi provado ser uma classificação válida, clinicamente útil para prever a evolução da doença ou resposta a um tratamento. Em adicional, existem poucas evidências que suportam um papel destes autoanticorpos na patogênese da doença. Portanto seu principal papel é o de identificar os pacientes com HAI e, assim, apontar o caminho para a terapêutica adequada¹¹.

As manifestações clínicas da HAI são de natureza heterogênea e flutuante, com uma grande variabilidade de sintomas^{11,12}. Os pacientes podem ser assintomáticos, manifestar alguns sintomas inespecíficos ou podem apresentar uma falência hepática aguda. Além disso, longos períodos de doença subclínica podem ocorrer antes ou depois da apresentação. O exame físico varia de normal até a presença de hepatomegalia, esplenomegalia, estigmas de doença hepática crônica e icterícia¹³. O diagnóstico é baseado em características sorológicas, achados histológicos e na exclusão de outras formas de doença hepática crônica. Porém, muitas vezes, suspeita-se

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba-PR, Brasil.

1 - Médicos residentes de pediatria

2 - Coordenador da residência de pediatria

fortemente do diagnóstico com base em características clínicas e laboratoriais e, assim, a biópsia hepática pode não ser necessária em pacientes com achados típicos em exames não invasivos¹⁴.

Neste artigo será relatado um caso de hepatite autoimune e discutido sua forma de apresentação com uma revisão da literatura atual.

RELATO DE CASO

Escolar do sexo masculino, sete anos, foi atendido no pronto-socorro pediátrico do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) com queixa principal de dor abdominal. Mãe relatava que a criança havia iniciado com queixa de dor abdominal difusa três dias antes do atendimento, associada à icterícia com piora progressiva e aumento do volume abdominal. Apresentou também diarreia aquosa amarelada nesse mesmo período, de moderada quantidade. Negava perda ponderal, febre, náuseas ou vômitos, inapetência e alterações urinárias.

Quanto à história mórbida pregressa, a mãe referiu que a criança estava em investigação de comportamento agressivo que se manifestava desde a idade pré-escolar. Relatou episódio de derrame pleural aos quatro anos de idade associado à pneumonia com necessidade de internação hospitalar. Negou qualquer outra comorbidade, sinais ou sintomas prévios e cirurgias prévias. História perinatal sem particularidades. Negava doenças familiares, exceto irmão com toxoplasmose congênita.

O paciente residia com os pais e dois irmãos em casa de madeira sem saneamento básico na cidade de Itaperuçu-PR. Possuía um cão de estimação, o qual a criança mantinha contato direto. O pai e a mãe eram tabagistas. História social de mãe com atraso neurológico, baixo nível socioeconômico. O pai da criança se suicidou durante o internamento. O paciente tinha história de ser tabagista, porém não soube quantificar. Havia atraso escolar e seus outros irmãos estavam sob a guarda da avó materna por ordem do conselho tutelar.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, hidratado, hipocorado leve, icterico, eupneico, afebril, ativo e orientado. Ausência de flapping. Ausência de linfonodos palpáveis. Otoscopia sem alterações. Orosopia apresentava dentes em mau estado, hálito fétido, sem demais particularidades. Rinoscopia com presença de sangramento contido. Avaliação pulmonar com murmúrios vesiculares diminuídos em base esquerda, sem ruídos adventícios, sem esforço respiratório. Avaliação cardíaca com ritmo regular em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. Abdome globoso e distendido, com ruídos hidroaéreos presentes, tenso, doloroso à palpação difusa com maior intensidade em flanco e fossa ilíaca esquerda, onde havia massa palpável sugerindo uma esplenomegalia até fossa ilíaca esquerda. Fígado não palpável. A percussão abdominal presença de som maciço difusamente, e si-

nal de piparote presente. Genitais com edema de bola escrotal simétrico discreto. Membros inferiores com pulsos palpáveis bilateralmente e simétricos. Presença de edema com cacifo e equimoses.

A primeira hipótese diagnóstica que foi levantada foi de leishmaniose visceral tanto pela epidemiologia da região em que o paciente residia, como pelo contato com cão, hábitos de vida do paciente e a esplenomegalia importante. Esta hipótese foi afastada após uma biópsia de medula óssea normal, além da ecografia e tomografia abdominal com contraste que mostraram sinais de hepatopatia crônica, hipertensão portal, esplenomegalia acentuada (27,1 x 13,4 x 6,8cm) e ascite moderada. Radiografia de tórax solicitada pela diminuição do murmúrio vesicular a esquerda se apresentou normal. Os exames laboratoriais de entrada também sugeriam hepatopatia crônica; hemograma com anemia normocrômica e normocítica, desvio nuclear a esquerda com número de leucócitos normais e plaquetopenia de quarenta e um mil e quinhentos/mm³, tempo de protombina (TP) de 47,1 segundos, RNI 3,97, tempo de tromboplastina parcial (TTP) 59 segundos. Apresentava provas de função renal normais, parcial de urina com presença de urobilinogênio, metabólitos normais, exceto o potássio de 2,8mmol/L e cálcio de 7mg/dL. Transaminase oxalacética (TGO) de 72 U/L, transaminase pirúvica (TGP) de 92 U/L, gama glutamil transferase (GGT-GAMA) de 59 U/L, fosfatase alcalina 268 U/L, bilirrubinas totais 13,6mg/dL, indireta 3,7mg/dL e direta de 9,9mg/dL. Proteínas totais 5,8g/dL sendo albuminas 1,6g/dL e globulinas 4,2g/dL, com uma relação A/G de 0,38. Amônia de 86 ug/dL. Parasitológico de fezes com presença de *Ascaris lumbricoides* e *Trichuris trichiura*. A partir dos laudos de imagem e dos exames laboratoriais foi iniciada investigação de causas de hepatopatia crônica.

Para pesquisa de doença de Wilson foi solicitado cobre sérico com o valor de 67,56 ug/dL, dentro do valor normal de referência, ceruloplasmina com o valor de 17 mg/dL que estava diminuída segundo valor de referência para a idade de 24 a 41mg/dL. Avaliação oftalmológica normal, ausência de sintomas neurológicos motores, ausência de anemia hemolítica. Com estes achados não se pôde descartar a doença de Wilson, portanto ela foi afastada apenas após biópsia hepática. As sorologias para hepatites virais foram negativas, exceto anti-HVA IgG. Pensando em hepatite autoimune, foi então solicitado fator anti-nuclear com resultado reagente de 1/640, anticorpo antímúsculo também reagente >1/80, e anti-citoplasma de neutrófilo com resultado não reagente. Solicitado também uma eletroforese de proteínas que mostrou hipoalbuminemia, aumento policlonal na região das gamaglobulinas, relação A/G de 0,42. Os exames laboratoriais eram muito sugestivos de hepatite autoimune, sendo solicitada a biópsia hepática para confirmação diagnóstica e exclusão de outros possíveis diagnósticos. O laudo anatomopatológico foi descrito como cirrose hepática macro e micronodular

com infiltrado inflamatório septal linfoplasmocitário e atividade de interface moderada a acentuada, colestase acentuada, quadro histológico sugestivo de hepatite autoimune.

O paciente permaneceu internado por vinte e dois dias até a elucidação diagnóstica. Durante este período, enquanto o caso era investigado, foi realizado manejo da ascite e hipertensão portal com espirolactona, propranolol e antibioticoprofilaxia com amoxicilina, evoluindo com diminuição da ascite e da colestase, melhora completa da dor abdominal e da icterícia. Realizada reposição de vitamina K em dias alternados com controle satisfatório do TP e do RNI. Houve progressão da plaquetopenia chegando a 23.500/mm³, não chegando a níveis seguros para realização de biópsia guiada por imagem mesmo após transfusão. Portanto a biópsia foi realizada por laparotomia com transfusão de plasma e plaquetas no pré e intra-operatório, sem intercorrências.

O paciente recebeu alta hospitalar com diagnóstico de hepatite autoimune, em tratamento com prednisona 1,5mg/kg/dia associada a medicações para controle da hipertensão portal. Solicitado retorno semanal ao hospital para reposição de vitamina K e encaminhamento ao ambulatório de gastropediatria. No ambulatório foi acrescentada ao tratamento a Azatioprina, com plano de transplante hepático após estabilização do quadro.

DISCUSSÃO

No Brasil, a HAI acomete cerca de 5 a 10% das doenças hepáticas em todas as idades nos principais centros de gastroenterologia do país^{15,16}. O fato de a criança relatada neste caso ser do sexo masculino discorda da literatura que mostra ser acima de três vezes mais prevalente no sexo feminino.

Em relação à classificação baseada na presença dos autoanticorpos, o paciente do presente relato de caso se classificou como portador de HAI tipo 1, com FAN e AAML reagentes. Como já citado, a criança apresentou um título de 1/640 de FAN, sendo que em crianças, títulos de 1/20 ou maiores são considerados positivos. Este é o anticorpo circulante mais comumente encontrado na HAI tipo 1 e raramente na HAI tipo 2¹¹. O AAML, que também teve resultado reagente >1/80 no paciente, é o segundo anticorpo mais utilizado para diagnóstico de HAI tipo 1, embora ele seja menos prevalente que o FAN, ele é mais específico principalmente em títulos iguais ou maiores que 1/80. Até o momento, não está disponível na maioria dos laboratórios a mensuração do AAA, porém títulos de AAML de 1/320 ou maiores geralmente refletem a presença de AAA¹¹. Em nosso serviço também não está disponível a pesquisa de AAA, portanto não foi realizado este exame no paciente deste relato de caso.

Os pacientes com HAI podem ser assintomáticos e descobrir a doença através de exames de rotina, os níveis elevados de aminotransferases podem ser a úni-

ca pista de que existe uma doença hepática. Outra forma de descobrir a doença em pacientes assintomáticos ocorre quando estes são submetidos a cirurgias abdominais por outros motivos e o cirurgião se depara com um fígado de aparência cirrótica¹³. No outro extremo, incomunmente, estão os pacientes que se manifestam agudamente, algumas vezes com falência hepática aguda, icterícia importante, TP aumentado e valores de aminotransferases acima de 1000U/L¹⁷. Muitos pacientes com apresentação aguda tem cirrose estabelecida quando biopsiados, portanto provavelmente eles apresentam doença subclínica por algum período de tempo. A duração deste curso anictérico geralmente é difícil de estabelecer, em alguns casos um curso flutuante prévio pode ser identificado, o qual tinha sido pensado ser manifestação de alguma outra doença¹³. Em adicional, outra forma de apresentação clínica de HAI é a manifestação de sintomas inespecíficos moderados a severos, como fadiga, letargia, mal-estar, anorexia, náusea, dor abdominal e artralgia em pequenas articulações¹³.

Dentre as formas de apresentação clínica descritas na literatura e citadas anteriormente, o paciente do presente relato de caso chegou para atendimento médico, sem se enquadrar completamente em nenhuma delas. Ele não era assintomático, também não apresentava predomínio de sintomas inespecíficos. Porém também não apresentava aminotransferases aumentadas para se pensar em apresentação aguda. Além disso, a esplenomegalia muito importante e a epidemiologia do caso se destacaram na primeira avaliação levando a se pensar na leishmaniose visceral como primeira hipótese diagnóstica. Após diagnóstico de cirrose hepática acentuada, provas de função hepática significativamente alteradas como RNI 3,97 e albumina de 1,6g/dL, foi iniciada investigação de causas de doença hepática crônica. Nas hepatites crônicas, em geral, o aumento das enzimas TGO e TGP é de 2 a 40 vezes o limite superior da normalidade, porém podem estar normais em pacientes com cirrose hepática, levando os especialistas a subestimar atividade necroinflamatória na hepatite autoimune¹⁸. A elevação das aminotransferases é mais notável na HAI do que a de bilirrubinas e fosfatase alcalina. Entretanto em alguns casos, como o presente, a HAI tem uma imagem colestática marcada por níveis elevados de bilirrubina conjugada e fosfatase alcalina. Obstrução extrahepática, formas colestáticas de hepatites virais, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária devem ser consideradas neste cenário¹³. Através da tomografia computadorizada contrastada de abdômen e da biópsia hepática, estes diagnósticos foram afastados neste caso relatado.

Um indício para o diagnóstico de HAI pode ser a coexistência de outras doenças autoimunes, as mais frequentemente encontradas são anemia hemolítica, trombocitopenia autoimune, diabetes melitus tipo 1, tireoidites, doença celíaca e colite ulcerativa¹³. A criança relatada neste artigo não apresentou até o momento nenhuma característica clínica ou laboratorial destas patologias.

Os Guidelines publicados pela associação americana de estudos de doenças do fígado em 2010 sugerem que o diagnóstico de HAI deve ser feito em pacientes com sinais clínicos, sintomas e anormalidades laboratoriais compatíveis⁷. As anormalidades laboratoriais e histológicas compatíveis incluem testes bioquímicos hepáticos anormais, aumento de imunoglobulina G (IgG) ou de níveis de gamaglobulinas, marcadores sorológicos e hepatite por interface. Outras condições que causam hepatite crônica devem ser excluídas. Em casos atípicos, um sistema de escore padronizado deve ser usado para avaliação. O escore mais aceito atualmente inclui; autoanticorpos, onde é assinado 1 ponto se o FAN ou AAML são 1/40, 2 pontos se maiores ou iguais a 1/80 ou se AA-MFR1 maior ou igual a 1/40 ou se anti-LC1 é positivo; IgG, onde é assinado 1 ponto se maior que o limite superior normal ou 2 pontos se maior que 1/10 vezes o limite; histologia, onde é assinado 1 ponto se as características são compatíveis com HAI ou 2 pontos se as características são típicas de HAI; ausência de

hepatites virais assina 2 pontos. O diagnóstico é provável se são somados 6 pontos, enquanto é definitivo se maior ou igual a 7 pontos¹⁹. O estudo que validou este escore envolveu 11 centros internacionais, e mostrou 88% de sensibilidade e 97% de especificidade quando o ponto de corte é maior ou igual a seis, e 81 % e 99%, respectivamente, quando o ponto de corte subiu para maior ou igual a sete¹⁹. No presente relato de caso o paciente apresentou escore seis, porém justifica-se por não ter sido mensurado o valor de IgG. Apesar disso, o valor de gamaglobulina do paciente foi duas vezes maior que o limite superior da normalidade, o que sugere fortemente HAI.

O caso descrito neste artigo foi de difícil diagnóstico pela sua apresentação clínica atípica. Neste paciente, os exames complementares foram essenciais para a elucidação diagnóstica. O caso exigiu estudo de diversas patologias e mostrou como a abordagem ampla dos diagnósticos diferenciais é mandatória no manejo dos casos clínicos difíceis.

Alves SC, Pascolat G, Rigo P, Marçal H. Atypical Presentation of Autoimmune Hepatitis – Case Report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2013;71(1):40-3.

ABSTRACT - Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic autoimmune hepatitis character, usually presenting circulating autoantibodies and high concentration of serum globulin. In childhood is considered a rare disease, accounting for about 10 % of patients with chronic liver disease. Report a case of autoimmune hepatitis type 1 in a seven year old male and discuss their form of atypical presentation with a review of the literature. Data were obtained by review of medical records, interview with the responsibility for the patient and review of the literature. The case described in this article was difficult to diagnose by its atypical clinical presentation. The case required study of several pathologies and showed how the broad approach of the differential diagnosis is mandatory in the management of difficult clinical cases.

KEYWORDS - Appendicitis, Early Diagnosis.

REFERÊNCIAS

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354-54.
2. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, et al. incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99.
3. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1232.
4. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:1681.
5. Primo J, Maroto N, Martinez M, et al. Incidence of adult form of autoimmune hepatitis in Valencia (Spain). *Acta Gastroenterol Belg* 2009; 72:402.
6. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MU, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(2): 158-64.
7. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51:2193.
8. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 1987; 7:1333.
9. Lapiere P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999; 116:643.
10. Bridoux-Henno L, Maggiore G, Johanet C, et al. Features and outcome of autoimmune hepatitis type 2 presenting with isolated positivity for anti-liver cytosol antibody. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:825.
11. Uptodate. Marcadores sorológicos de hepatite autoimune. Agosto, 2013.
12. Muratori P, Granito A, Quarneti C, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* 2009; 50:1210.
13. Uptodate. Manifestações clínicas e diagnóstico de hepatite autoimune. Agosto, 2013.
14. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:57.
15. Cançado ELR, Farias AQ, Bittencourt PL. Hepatite auto-imune. In: Gayotto LCC, Alves VAF. Doenças do fígado e das vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001.p.565-87.
16. Cançado ELR, Porta G. Autoimmune hepatitis in South América. In: Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U. Immunology and liver. Falk Foundation 114. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2000.p.82-92.
17. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, et al. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:625.
18. Porta G. Avaliação laboratorial dos pacientes com doença hepática. In: Porta G, Koda YKL. Gastroenterologia e hepatologia. Manole, 2011.p. 16-29.
19. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48:169.