



# Recomendações de Orientação Clínica da EASL: hepatite autoimune<sup>☆</sup>

Associação Europeia para o Estudo do Fígado\*

## Introdução

A hepatite autoimune (HAI) foi a primeira doença hepática para a qual foi demonstrada de forma convincente a existência de uma intervenção terapêutica eficaz – o tratamento com corticosteroides – em ensaios clínicos controlados. No entanto, 50 anos depois, a HAI continua a ser um grande desafio diagnóstico e terapêutico. Há duas razões principais para esta aparente contradição: em primeiro lugar, a HAI é uma doença relativamente rara. Em segundo lugar, a HAI é uma doença muito heterogênea. Tal como em outras doenças raras, os estudos clínicos estão dificultados pelo número limitado de doentes que podem ser incluídos nos ensaios. Possivelmente, e mais importante, o interesse da indústria farmacêutica em desenvolver terapêuticas específicas eficazes para doenças raras é limitado devido ao mercado muito restrito para tais produtos. A grande heterogeneidade dos doentes afetados e das manifestações clínicas da doença afeta o diagnóstico e os posteriores estudos terapêuticos. O espectro de idade da HAI é extremamente amplo. Pode afetar crianças pequenas e pode manifestar-se pela primeira vez em octogenários. A HAI pode ter uma fase subclínica muito moderada ou ser muito aguda, raramente resultando em insuficiência hepática fulminante. Por vezes, a HAI demonstra flutuações bastante dramáticas com períodos de remissões espontâneas aparentes, episódios agudos e/ou doença latente. A HAI pode ser associada a várias outras condições hepáticas, em particular as doenças hepáticas colestáticas; colangite biliar primária (CBP) ou colangite esclerosante primária (CEP), mas também a lesão hepática induzida por fármacos (LHIF), esteatohepatite alcoólica ou não alcoólica (NASH) ou hepatite viral. Cada condição proporciona desafios diagnósticos e terapêuticos especiais. Apesar destes desafios e complexidades, o diagnóstico e o tratamento da HAI têm tido um impressionante progresso e atualmente os doentes em centros especializados têm um excelente prognóstico, tanto no

que diz respeito à sobrevida como à qualidade de vida.

O objetivo da presente Recomendação de Orientação Clínica (CPG) é fornecer orientação a hepatologistas e médicos de clínica geral no diagnóstico e tratamento da HAI, a fim de melhorar os cuidados dos doentes afetados. Tendo em conta os dados limitados de grandes estudos e ensaios controlados, muitas recomendações baseiam-se no consenso entre os especialistas. Esta é, em certa medida, uma limitação desta CPG da EASL, mas ao mesmo tempo a sua força especial: o consenso nesta recomendação de orientação baseia-se em debates intensivos entre especialistas de grandes centros de tratamento. O grupo de consenso principal tem experiênciam com mais de mil doentes com HAI tratados de forma pessoal, e as recomendações foram revistas pelo Conselho Diretivo da EASL e por especialistas externos, com uma vasta experiência pessoal semelhante. Portanto, as guias de orientação são um recurso de informações e recomendações com base na maior experiência disponível até agora. Ao mesmo tempo, formulamos perguntas científicas essenciais que resultam dos debates de consenso sobre as limitações do nosso conhecimento. Todas as recomendações desta CPG foram acordadas por unanimidade (100%) de consenso. A classificação das recomendações baseia-se no sistema GRADE para evidências (Tabela 1) [1].

## Epidemiologia da HAI

A HAI é uma doença hepática crónica, que afeta principalmente mulheres e é caracterizada por hipergamaglobulinemia, mesmo na ausência de cirrose, circulação de autoanticorpos, associação com antígenos de leucócitos humanos (HLA) DR3 ou DR4, hepatite de interface na histologia do fígado, e uma resposta favorável à imunossupressão [2–5]. Quando não tratada, a doença resulta frequentemente em cirrose, insuficiência hepática e morte.

A HAI é considerada relativamente rara, dado que a sua prevalência varia entre 16 e 18 casos por 100 000 habitantes na Europa [6–11]. Até há pouco tempo, a incidência e prevalência de HAI a nível epidemiológico tinha sido avaliada em apenas dois estudos [6,9]. No entanto, curiosamente, foram relatadas taxas de prevalência mais elevadas em áreas com populações mais estáveis. Por exemplo, foram relatadas taxas de prevalência de 42,9 casos por 100 000 habitantes e 24,5 casos por 100 000 habitantes entre os nativos do Alasca [12] e da Nova Zelândia [9], respetivamente. Além disso, um grande estudo epidemiológico dinamarquês a nível nacional avaliou a incidência e a prevalência da HAI na Dinamarca durante um período de quase 20 anos, de 1994 a 2012, incluindo 1721 doentes com HAI [13]. A observação mais surpreendente nesse estudo foi o aumento marcado na incidência de HAI ao longo do tempo, o que não podia ser atribuído a uma modificação na investigação da doença. Na verdade, a taxa de incidência da HAI na Dinamarca quase que duplicou entre 1994 e 2012, atingindo uma prevalência pontual em 2012 de 24/100 000 (35/100 000 para o sexo feminino) [13].

Recebido em 30 de junho de 2015; aceite em 30 de junho de 2015

Presidente: Ansgar W. Lohse.

Membros do painel: Olivier Chazouillères, George Dalekos, Joost Drenth, Michael Heneghan, Harald Hofer, Frank Lammert, Marco Lenzi.

\*Correspondência: EASL office, 7 Rue Daubin, CH 1203 Genebra, Suíça. Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.

Endereço de correio eletrónico: easloffice@easloffice.eu.

Abreviaturas: ACG, American College of Gastroenterology; AGA, American Gastroenterological Association; ANCA, anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos; APECED, distrofia ectodérmica autoimune com poliendocrinopatia e candidíase; AS, autoimune aguda grave; CNL, inibidor de calcineurina; CPG, Norma de Orientação Clínica; DEXA, absorciometria radiológica de dupla energia; LHIF, lesão hepática induzida por fármacos; IAH, índice de atividade da hepatite; VHB, vírus da hepatite B; HLA, antígenos de leucócitos humanos; QVRS, qualidade de vida relacionada com a saúde; DII, doença intestinal inflamatória; IgG, imunoglobulina G; LBR, taxa de nascimentos com vida; TH, transplante de fígado; MME, micofenolato de mofetil; MRCP, colangiopancreatografia por ressonância magnética; NAFLD, doença hepática não alcoólica; NASH, esteatohepatite não alcoólica; CBP, cirrose biliar primária; PROM, medidas de resultado comunicado pelo doente; CEP, colangite esclerosante primária; SCBU, unidade de cuidados especiais neonatais; SMA, anticorpos do músculo liso; TPMT, tiopurina metiltransferase.



## Disclaimer:

The Portuguese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Tabela 1. Classificação das recomendações.

I	Ensaio controlado, aleatorizados
II-1	Ensaio controlado sem aleatorização
II-2	Estudos analíticos de caso-controle ou de coorte
II-3	Séries temporais; experiências não controladas
III	Opiniões de peritos na área, epidemiologia descritiva

Adaptado de: [1].

A prevalência e a expressão clínica da HAI parecem variar de acordo com a etnia. Os nativos do Alasca parecem ter uma elevada frequência de doença icterícia aguda no início da clínica [12] e a doença é mais comum e mais grave nas populações aborígenes/das Primeiras Nações norte-americanas, em comparação com populações predominantemente caucasianas e não das Primeiras Nações [14]. Os doentes afro-americanos têm mais comumente cirrose, maior frequência de insucesso terapêutico e maior mortalidade do que os doentes americanos caucasianos [15,16]. Os mestiços mexicanos apresentam frequentemente cirrose na avaliação inicial [17] e os doentes de origem hispânica são caracterizados por uma apresentação agressiva, tanto bioquímica como histológica, com prevalência muito alta de cirrose e alterações colestáticas [18,19]. Já os doentes de origem asiática ou caucasiana não europeia têm normalmente evolução clínica desfavorável [18,20]. Apesar de a maioria dos estudos supracitados serem retrospectivos e terem sido realizados em centros terciários, estas observações levaram à suposição de que a HAI tem fenótipos clínicos e evolução diferentes nos diferentes grupos étnicos dentro de um país e entre países. Estas diferenças podem refletir predisposições genéticas, agentes etiológicos indígenas, e/ou mecanismos farmacogenômicos, mas também podem ser principalmente devido a razões socioeconômicas complexas, tais como variações na prestação de cuidados de saúde, diagnóstico tardio, ou fatores de risco concorrentes [21].

1. A prevalência de HAI varia de 15 a 25 casos por 100 000 habitantes na Europa e está a aumentar tanto nos homens como nas mulheres (II 2)  
A HAI pode afetar todas as populações e todos os grupos etários (II 2)

## Espectro clínico

### As características clínicas da HAI

No início da década de 1950, um novo tipo de hepatite crônica com várias características particulares, tais como uma predileção por mulheres jovens, uma evolução progressiva e geralmente fatal acompanhada por artralgia, disfunção endócrina, estrias cutâneas e acne, e níveis muito elevados de imunoglobulinas no soro que se correlacionavam com um excesso de plasmócitos no fígado, foi relatado inicialmente pelo médico sueco Jan Waldenström [22] e depois por Kunkel et al. [23]. Em 1955, demonstrou-se o fenómeno celular do lúpus eritematoso nestes doentes e, por conseguinte, o termo "hepatite lupoide" foi introduzido pelo grupo de Ian Mackay em 1956 [24], mas dez anos mais tarde este termo foi substituído por "hepatite autoimune" [25] que, depois de uma variedade de termos diferentes, foi aceite na década de 1990 pelo International AIH Group (GIHAI) como o termo final [26].

Está agora bem estabelecido que a HAI é uma síndrome clinicamente distinta, caracterizada por uma grande heterogeneidade de manifestações clínicas, histológicas e laboratoriais (Tabela 2).

Portanto, a HAI deve ser considerada em qualquer doente com doença do fígado aguda ou crônica, especialmente com presença de hipergamaglobulinemia e se o doente apresenta características de outras doenças autoimunes (Tabela 3) [2–4,26–28]. A doença também pode afetar o sexo masculino (aproximadamente 25–30% de todos os doentes com HAI) e pode surgir em qualquer idade e em todos os grupos étnicos [8–13,29–33]. Na maioria dos estudos, foi relatado um padrão de idade bimodal na apresentação, com um pico durante a infância/adolescência e outro na meia-idade entre a 4.<sup>a</sup> e a 6.<sup>a</sup> década de vida [8,11,13,33,34]. Estudos recentes mostraram que um número crescente de doentes é diagnosticado também em idades mais avançadas (mais de 65 anos) [30–32,35]. Recentemente, tem sido demonstrado que também deve ser dada a devida atenção aos parâmetros de qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS), uma vez que há uma elevada taxa de deterioração mental, não reconhecida anteriormente, com sintomas de depressão e ansiedade nos doentes com HAI [36]. O espectro de manifestações clínicas varia desde a ausência de sinais ou sintomas óbvios de doença hepática a uma forma grave e quase idêntica a um episódio agudo ou mesmo fulminante de hepatite viral (Tabela 2) [3,4,37]. De facto, aproximadamente 25% dos doentes apresentam-se com um início agudo de HAI, fenotipicamente semelhante aos casos de hepatite aguda de outras causas [33,38]. No entanto, a apresentação aguda da HAI pode conter, na verdade, duas entidades clínicas diferentes. Uma delas é a exacerbação aguda da HAI crônica (forma de exacerbação aguda de casos de HAI não diagnosticados ou mal diagnosticados) e o outro é a HAI aguda genuína sem alterações histológicas crônicas (forma aguda da HAI; tabela 2) [33,37–39]. É de notar que, em alguns doentes com forma aguda de HAI, os níveis de imunoglobulina G (IgG) podem estar dentro do intervalo normal e os níveis de anticorpos antinucleares (ANA) e/ou anticorpos de músculo liso (SMA), como primeiro rastreio, podem ser negativos e, assim, o médico pode não considerar HAI [3,4,34,40,41]. Nesses casos, poderia ser útil um teste serológico autoimune ao fígado, mais extenso e sensível. Além disso, em alguns doentes, os autoanticorpos podem tornar-se positivos apenas alguns meses mais tarde no curso da doença. Alguns destes casos agudos de HAI podem progredir para insuficiência hepática aguda (ainda que seja raro), facto que deve ser mantido em mente. A identificação da HAI como a etiologia da hepatite aguda e/ou insuficiência hepática fulminante é muito importante, porque um atraso no diagnóstico e, por conseguinte, um atraso do início da terapêutica resulta num pior prognóstico de HAI, ao passo que a administração de imunossupressão com corticoides pode evitar a necessidade de transplante de fígado (TH) [33,37–39,41–43].

Frequentemente (cerca de um terço dos doentes), o quadro clínico é caracterizado pela presença de um ou mais sintomas não específicos listados na tabela 2 [8,11,13,18,21,29,33, 44,45]. A amenorreia também é comum, ao passo que a erupção cutânea maculopapular e febre baixa inexplicável são características raras. Achados físicos podem ser normais, mas às vezes podem ocorrer hepatomegalia (ocasionalmente dolorosa), esplenomegalia e, nos casos em que se desenvolve cirrose franca, sinais e sintomas de doença hepática crônica, como eritema palmar e aranhas vasculares. Em estádios avançados, o quadro clínico de hipertensão portal domina, incluindo ascite, varizes esofágicas e gastropatia hipertensiva portal, citopenias devido a hiperesplenismo, bem como encefalopatia hepática.

Até um terço dos doentes tem um início insidioso e progressão gradual, sem sintomas aparentes no momento do diagnóstico

Tabela 2. O espectro clínico da hepatite autoimune.

Característica	
Doentes afetados	<ul style="list-style-type: none"> <li>Qualquer idade (com uma distribuição bimodal normalmente com picos em torno da puberdade e entre a 4.<sup>a</sup> e a 6.<sup>a</sup> década, embora uma proporção significativa dos doentes sejam ainda mais velhos (mais de 65 anos de idade))</li> <li>Ambos os sexos (♀: ♂ ≈ 3:1)</li> <li>Todos os grupos étnicos</li> </ul>
Apresentação da doença no início	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ampla gama, desde assintomática a aguda/grave ou até mesmo fulminante</li> <li>O fenótipo clínico mais comum da doença (dois terços dos doentes) caracteriza-se por um início insidioso, sem qualquer sintoma aparente ou com um ou mais dos seguintes sintomas não específicos: fadiga, problemas de saúde geral, dor no quadrante superior direito, letargia, mal-estar, anorexia, perda de peso, náuseas, prurido, icterícia flutuante e poliartralgia envolvendo as pequenas articulações sem artrite, por vezes, com anos de pré-existência</li> <li>Existe um início agudo de HAI (em cerca de 25% dos doentes); existem duas entidades clínicas diferentes (a exacerbação aguda da HAI crónica e a HAI verdadeiramente aguda sem achados histológicos de doença hepática crónica); necrose da zona centrolobular 3 (perivenulite central) normalmente presente em doentes com apresentação aguda; autoanticorpos ou outras características clássicas podem estar ausentes; nem sempre responde a corticosteroides</li> <li>Um terço dos doentes no momento do diagnóstico já desenvolveu cirrose, independentemente da presença de sintomas devido ao atraso no diagnóstico</li> </ul>
Subclassificação	<ul style="list-style-type: none"> <li>HAI-1: o tipo mais frequente de HAI (representa quase 90% dos casos de HAI); deteção de ANA, SMA ou anti-SLA/LP; associação a HLA DR3, DR4 e DR13; qualquer idade de início e gravidade clínica e histopatológica variável; normalmente há resposta ao tratamento, mas taxas recidiva variáveis após a retirada do fármaco e necessidade variável de terapêutica de manutenção a longo prazo.</li> <li>HAI-2: representa até 10% dos casos de HAI; deteção de anti-LKM1, anti-LC1 e raramente de anti-LKM3; associação a HLA DR3 e DR7; início geralmente na infância e na idade adulta jovem; gravidade clínica e histopatológica comumente aguda e avançada; frequente falta de tratamento e taxas de surto frequentes após a retirada do fármaco; a necessidade de terapêutica de manutenção a longo prazo é muito comum</li> <li>HAI-3: positivo a SLA/LP positivo, ou então muito semelhante à HAI-1; muitas vezes positivo a anticorpo Ro52. Possivelmente mais grave</li> </ul>
Achados físicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dependem do estado clínico da doença, variam de completamente normal a sinais e sintomas de doença hepática crónica e/ou hipertensão portal</li> </ul>
Complicações	<ul style="list-style-type: none"> <li>O desenvolvimento de CHC em HAI é menos comum do que noutras doenças do fígado, mas ocorre; está estritamente associada à cirrose, sugerindo vigilância em todos os doentes cirróticos com HAI</li> <li>Complicações relacionadas com os fármacos também são significativas em até 25% dos doentes; estas estão mais comumente relacionadas ao uso de corticosteroides a longo prazo ou à toxicidade da azatioprina e/ou intolerância ao fármaco</li> </ul>

HAI, hepatite autoimune; CHC, carcinoma hepatocelular; HLA, antígenos leucocitários humanos; ANA, anticorpos antinucleares; SMA, anticorpos do músculo liso; anti-SLA/LP, anticorpos antiantigénio solúvel de fígado/pâncreas e fígado; anti-LKM1, anticorpo microssomal do tipo 1 para fígado/rim; anti-LKM3, anticorpo microssomal do tipo 3 para fígado/rim; anti-LC1, anticorpos antiantigénio citosol do fígado de tipo 1.

(assintomática) e o diagnóstico final é geralmente estabelecido durante a investigação da elevação inexplicável das aminotransferases séricas em análises de rotina ou análises realizadas por outras razões [8,11,13,29,31,32,44,45]. No entanto, aproximadamente um terço dos doentes adultos e cerca de metade das crianças no momento do diagnóstico já desenvolveram doença avançada com presença de cirrose, o que na maioria dos estudos está associada a sobrevida global mais baixa, independentemente da presença ou não de sintomas [8,13,29,44–47]. O último achado, juntamente com a presença de evidência histológica de doença crónica em biópsia do fígado numa proporção de doentes com apresentação aguda implica que, provavelmente, tais doentes tiveram doença subclínica por um longo período de tempo [37,38,42]. Na verdade, este é um desafio diagnóstico importante, porque a doença subclínica muitas vezes precede o aparecimento dos sintomas da doença, ao passo que longos períodos de doença subclínica podem também ocorrer após a apresentação.

De acordo com o padrão de autoanticorpos detetados, propôs-se uma subclassificação da doença em dois ou três subtipos.

Inicialmente, foram propostos dois tipos principais, HAI-1 e HAI-2 (Tabela 2). A HAI-1 caracteriza-se pela presença de ANA e/ou SMA [3,4,27,28,34,40]. A HAI-2 caracteriza-se pela deteção de anticorpo antimicrossomal específico do fígado/rim do tipo 1 (anti-LKM1) ou, menos frequentemente, anti-LKM do tipo 3 (anti-LKM3) e/ou anticorpos antiantigénio do citosol do fígado do tipo 1 (anti-LC1) [3,4,27,28,34,40]. Esta distinção baseou-se inicialmente apenas em autoanticorpos circulantes, mas, posteriormente, foram relatadas outras diferenças (Tabela 2). Do mesmo modo, a descoberta de anticorpos antiantigénios solúveis do fígado (anti-SLA), que mais tarde se verificou serem idênticos aos anticorpos anteriormente descritos contra pâncreas e fígado (anti-LP) e, portanto, chamados anticorpos anti-SLA/LP, levou à definição de um terceiro subtipo, HAI-3 (Tabela 2) [48]. As di-

ferenças entre HAI-1 e HAI-3 pareciam menos pronunciadas do que entre HAI-1 e HAI-2, mas alguns autores postularam doença mais grave e a necessidade de imunossupressão ao longo da vida na maioria, se não em todos os doentes com HAI-3 [48–50]. A validade destas subclassificações, no entanto, é questionável e é objeto de um debate em curso [3].

Tabela 3. Diagnóstico diferencial de hepatite autoimune.

Outras doenças hepáticas autoimunes
- Colangite biliar primária
- Colangite esclerosante primária (incluindo colangite esclerosante primária de pequenos ductos)
- Colangite associada a IgG4
Hepatite viral crónica
- Hepatite B crónica com ou sem hepatite delta
- Hepatite C crónica
Colangiopatia devido a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana
Doença hepática associada ao álcool
Lesão hepática induzida por fármacos
Hepatite granulomatosa
Hemocromatose
Esteatose hepática não alcoólica
Deficiência de α1-antitripsina
Doença de Wilson
Lupus eritematoso sistémico
Doença celíaca

### Características clínicas e apresentações específicas de HAI

#### Formas variantes de HAI e doença hepática colestática

Alguns doentes dentro do espectro da HAI apresentam, simultaneamente ou consecutivamente, características clínicas, bioquímicas, sorológicas e/ou histológicas de CBP ou CEP [51]. E vice-

versa, alguns doentes com diagnóstico de CBP ou CEP mostram ou desenvolvem características de HAI. Até agora, são utilizados vários termos para descrever estes fenómenos, em particular "síndromes de sobreposição", mas também "formas hepáticas de CBP", "hepatite autoimune secundária", "colangite autoimune", "colangite esclerosante autoimune" ou "síndromes hepáticas/colestatáticas combinadas" para descrever doentes com características de HAI e CBP ou de CEP [51–54]. Uma terminologia descritiva destas variantes (por exemplo, CBP com características de HAI) é provavelmente a terminologia mais apropriada na ausência de uma compreensão patogénica clara destas variantes.

Faltam critérios estabelecidos internacionalmente para definir estas condições variantes, e, portanto, as características dessas entidades variam entre os estudos, tornando-se difícil dar recomendações uniformizadas. Recentemente, em nome do GIHAI, um grupo de trabalho internacional analisou criticamente as "síndromes de sobreposição" e encontrou uma baixa sensibilidade dos sistemas de pontuação para o diagnóstico de HAI (quer seja o revisto ou simplificado) em doentes com "sobreposição" clinicamente definida [51], o que está de acordo com resultados de estudos anteriores (Tabela 4) [55]. Como consequência, o uso destes sistemas de pontuação de HAI não é geralmente recomendado para a distinção desses doentes em particular. A hepatite de interface é um componente fundamental da hepatite e da histologia e, portanto, é vital na avaliação de doentes com apresentação de sobreposição. O grau de hepatite de interface pode ser considerado uma medida de atividade de doença semelhante a HAI, independentemente de doença hepática colestatática coexistente ou subjacente [51].

Está a ser debatida a patogénese dessas "formas variantes" e ainda não é claro se esta síndrome forma uma entidade distinta ou uma variante de CBP, CEP ou HAI. Foi sugerido que as características de HAI se desenvolvem em doentes com doença hepática colestatática imunomediada e uma suscetibilidade genética para a HAI, como mostra a alta prevalência dos genes de HLA DR3 ou DR4 em doentes com CBP e com características de HAI, resultando no termo "HAI secundária" em doentes com CBP e características de HAI que se sobrepõem [56]. A este respeito, o nome "sobreposição" - que sugere fortemente a presença de duas doenças distintas - pode ser um nome impróprio. Deve-se manter em

mente que "formas variantes" de HAI não devem ser sobrediagnosticadas, para não expor desnecessariamente os doentes com CBP ou CEP ao risco de efeitos secundários dos corticoides.

**Características de HAI e CBP.** Sem uma abordagem de diagnóstico codificada, os números de prevalência relatados são variáveis, mas é geralmente aceite que a prevalência da variante HAI-CBP é de cerca de 8-10% dos doentes adultos com CBP ou HAI [57,58]. Os "critérios de Paris" são atualmente a ferramenta mais comumente usada para diagnosticar a forma variante HAI-CBP, tal como atestado pela presença de, pelo menos, dois dos três critérios-chave aceites de cada doença ou seja, para CBP: 1) fosfatase alcalina (ALP)  $\geq 2 \times$  limite superior do normal (LSN) ou  $\gamma$ -glutamil-transpeptidase ( $\gamma$ -GT) ( $\geq 5 \times$  LSN); 2) presença de anticorpos antimitocondriais (AMA); 3) uma amostra de biópsia do fígado mostrando lesões tipo floridas dos canais biliares; e para HAI: 1) alanina aminotransferase (ALT)  $\geq 5 \times$  LSN; 2) níveis de IgG séricas  $\geq 2 \times$  LSN ou presença de SMA, 3) uma biópsia do fígado mostrando necrose parcial linfocítica periportal ou periseptal moderada ou grave [57]. Na verdade, um estudo recente [59] demonstrou que os critérios estritamente definidos anteriormente por Chazouilleres et al. [57] poderiam identificar doentes com diagnóstico clínico da "variante" HAI-CBP com alta sensibilidade (92%) e especificidade (97%). Além disso, as recomendações de orientação da EASL de 2009 sobre a gestão de doenças hepáticas colestatáticas aprovaram esses critérios de diagnóstico, mas especificaram que era obrigatória a evidência histológica de necrose parcial linfocítica moderada a grave (hepatite de interface). Afirmou-se que essas "variantes" deveriam ser sempre consideradas se tiver sido diagnosticado CBP e o doente responder mal ao ácido ursodesoxicólico (AUDC) por causa de potenciais implicações terapêuticas (ou seja, a necessidade de imunossupressão) [60]. Presença simultânea de características de ambas as doenças é a apresentação usual, mas deve ter-se em atenção que, ocasionalmente, o aparecimento de HAI e CBP é temporalmente dissociado, geralmente com a apresentação de CBP ocorrendo primeiro. Curiosamente, na maioria dos casos, é possível definir um distúrbio primário (doença "dominante"), geralmente CBP [51].

Tabela 4. Características específicas de hepatite autoimune.

Característica	
Características clínicas em condições especiais	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alguns doentes dentro do espectro de HAI têm características de CBP ou de CEP (sobreposição ou formas variantes); embora estas condições realmente existam, o diagnóstico geralmente é difícil e problemático pela falta de critérios acordados internacionalmente; achados colestatáticos simultâneos exigem investigação quanto a AMA e colangiografia (particularmente em crianças - colangite esclerosante autoimune)</li> <li>Pode ocorrer apresentação de HAI em mulheres grávidas ou, com maior frequência, após o parto; a doença geralmente desaparece durante a gravidez, mas são comuns exacerbações pós-parto; complicações maternas e fetais são semelhantes às da população em geral</li> <li>Podem surgir doenças HAI <i>like</i> após o transplante de fígado por outras doenças hepáticas (AIH <i>de novo</i>)</li> </ul>
Características específicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Foi descrito o início da doença após infeções virais (por exemplo, hepatite A, vírus de Epstein-Barr, herpes humano 6, sarampo); a HAI deve ser considerada como um diagnóstico "emergente" alternativo em casos de infeções virais anteriores seguido por hepatite inexplicada e prolongada</li> <li>Desenvolvimento após a administração de medicamentos, suplementos ou ervas (HAI induzida por fármacos - difícil de diferenciar de LHIF); nitrofurantoína e minociclina implicadas na maioria dos casos; o tratamento com agentes biológicos foi implicado (bloqueio TNF-<math>\alpha</math>), bem como depois de interferon-<math>\alpha</math> para VHC</li> <li>Doenças autoimunes ou imunomediadas simultâneas no doente ou parentes de primeiro grau são comuns (tireoidite de Hashimoto - a associação mais forte, doença de Graves, vitiligo, alopecia, artrite reumatoide, diabetes mellitus tipo-1, doença intestinal inflamatória, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, doença celíaca, paniculite, mononeurite, urticária pigmentosa, síndrome de Sweet, púrpura trombocitopénica idiopática, polimiosite, anemia hemolítica, uveíte)</li> <li>Uma forma incomum de HAI ocorre em 10-18% dos doentes com APECED - também conhecido como APS-1</li> </ul>

HAI, hepatite autoimune; CBP, cirrose biliar primária; CEP, colangite esclerosante primária; AMA, anticorpos antimitocondriais; GIHAI, Grupo Internacional de HAI; LHIF, lesão hepática induzida por fármacos; TNF, fator de necrose tumoral; VHC, vírus da hepatite C; APECED, distrofia ectodérmica autoimune com poliendocrinopatia e candidíase; APS-1, síndrome poliglandular autoimune do tipo 1.

*Características de HAI e CEP.* A coexistência de características de HAI e características de CEP tem sido descrita tanto em crianças como em adultos e parte-se do princípio que exista numa parte considerável de doentes com doença hepática autoimune (principalmente em jovens) [51–54,61]. Infelizmente, os critérios de diagnóstico para essas condições são ainda menos bem definidos do que nos casos da variante HAI-CBP. Como resultado, os números de prevalência relatados variam muito, mas geralmente presume-se uma prevalência aproximada de 7-14% [51]. O diagnóstico de CEP de grandes ductos deve ser sempre estabelecido em achados típicos de colangiografia, tendo em mente que também é possível observar uma árvore biliar intra-hepática a simular um padrão esclerosante, em qualquer doença hepática com fibrose ampla e regeneração nodular ou na cirrose [62]. Além disso, a colangiopancreatografia por ressonância magnética (MRCP) pode levar a um diagnóstico falso positivo devido à sua especificidade limitada. Também foram relatados alguns casos da variante CEP-HAI de pequenos ductos (colangiografia normal), mas pode-se argumentar que aproximadamente 10% dos doentes com HAI típica, com ou sem colite ulcerativa, podem ter características histológicas de lesão dos canais biliares, o que torna este diagnóstico particularmente incerto [63]. Na prática clínica, o diagnóstico de "variantes" de HAI-CEP é feito em doentes com características colangiográficas ou histológicas evidentes de CEP, juntamente com características bioquímicas, serológicas e histológicas robustas de HAI. Parece que os doentes com características de HAI e CEP também requerem imunossupressão [64,65].

Deve ter-se em atenção que em crianças com HAI, foi descrita uma entidade específica em quase metade dos doentes caracterizada por lesões tanto de HAI como de colangite esclerosante. Assim, o termo "colangite esclerosante autoimune (CEAI)" foi introduzido pelo grupo de Mieli-Vergani [52] sugerindo também a necessidade de uma investigação da árvore biliar, pelo menos, com MRCP em todas as crianças com diagnóstico de HAI (Tabela 4) [52,54]. Atualmente, esta variante parece ser exclusiva das crianças, visto que um estudo prospetivo em adultos com HAI foi negativo e, portanto, na ausência de índices colestatícos, o rastreio com MRCP não parece justificar-se no início de HAI em adultos [62]. No entanto, especialmente em adultos jovens com HAI e características colestatícas e em doentes com HAI e colestatose persistente apesar de imunossupressão adequada, recomenda-se MRCP para a deteção de possível CEP subjacente ou coexistente.

*HAI relacionada com IgG4.* B Na era emergente de doenças relacionadas com IgG4, investigou-se o papel da resposta a IgG4 em doentes com HAI [66,67]. Normalmente, doenças de IgG4 no fígado manifestam-se como um diagnóstico diferencial de CEP com características de colangiopatia e icterícia. Apesar de relatos anedóticos do Japão, falta confirmação. Por isso, é difícil avaliar se existe uma doença IgG4 semelhante a HAI apresentando-se como uma entidade nosológica distinta.

Em resumo, com base no conhecimento atual, muito limitado sobre a etiopatogenia da HAI, CBP, e CEP, a definição de critérios de diagnóstico para estas "formas variantes" da HAI é muito difícil de ser estabelecida e só pode ser arbitrária. Consequentemente, doentes com doenças hepáticas autoimunes devem antes ser classificados de acordo com a manifestação clínica e histológica primária da doença como HAI, CBP, ou CEP, e características adicionais de outra doença hepática imunomediada devem ser listadas como tal (por exemplo, CBP com características de HAI). Além disso, a baixa prevalência destas variantes tornou

impraticável a realização de ensaios controlados aleatorizados para a sua gestão. No entanto, como essas condições variantes ocorrem com bastante frequência, podem ser necessárias considerações terapêuticas específicas em doentes com CBP ou CEP com características de HAI [68]. Em geral, as características de HAI devem ser geridas como HAI, visto que a HAI não tratada tem um mau prognóstico, mas a resposta à terapêutica é geralmente muito boa.

#### LHIF e HAI

A relação entre LHIF e HAI é complexa e não totalmente compreendida. Em princípio, são possíveis três cenários [69,70]:

1. LHIF com forte componente imunoalérgica que mimetiza a HAI
2. HAI que mimetiza LHIF devido à exposição a fármacos nas últimas semanas e melhoria espontânea depois de cessar a exposição a fármacos
3. HAI desencadeada por um fármaco agressor (HAI induzida por LHIF)

Parece que todos os três cenários ocorrem. Como tanto a LHIF imunoalérgica como a HAI são presumivelmente mediadas por reações imunológicas específicas aos antígenos em hepatócitos, não é surpreendente a sobreposição clínica e histológica entre estas condições. No entanto, tanto o diagnóstico diferencial entre estas condições como as implicações para a patogénese da HAI são importantes.

A HAI induzida por fármacos tem sido particularmente bem descrita para fármacos que já não são utilizados, tais como ácido tienílico e diidralazina [71,72]. Metabolitos reativos criados através do metabolismo hepático dos fármacos têm mostrado ligar-se a proteínas celulares, tais como componentes de CYP450, como o CYP2C9, no caso de ácido tienílico e CYP1A2 no caso de diidralazina. Estes podem, então, ser reconhecidos pelo sistema imunitário como neoantígenos [71,72]. Entre os fármacos ainda amplamente utilizados, a HAI induzida por fármacos tem sido bem documentada para a nitrofurantoína e a minociclina [73]. Ao comparar os doentes com HAI induzida por fármacos com aqueles com HAI genuína, os dois grupos demonstram ter padrões clínicos e histológicos bastante semelhantes, embora o primeiro tenha menor atividade histológica e não pareça exigir imunossupressão a longo prazo [74].

Distinguir histologicamente a LHIF da HAI continua a ser um desafio. Um estudo recente sugeriu que existem diferenças suficientes para que os patologistas possam usar o padrão de lesão para sugerir um diagnóstico correto em muitos casos [75]. No entanto, a diferenciação é frequentemente muito difícil, porque a LHIF não tem um teste diagnóstico confiável e, tal como na HAI, o diagnóstico baseia-se principalmente em alterações clínicas e serológicas [76]. Apesar de a frequência da HAI induzida por fármacos ser difícil de avaliar, ela pode representar cerca de 9-12% dos casos com características clássicas de HAI [74,77]. Um elemento importante na identificação desta síndrome é a história do doente, que deve concentrar-se na recente exposição a fármacos que podem induzir HAI-LHIF [74]. Em 30% dos casos, pode ser associada a características de hipersensibilidade, tais como febre, erupção cutânea e eosinofilia [78]. A ausência de cirrose na apresentação pode também constituir um elemento a favor de HAI-LHIF [78]. A HAI-LHIF normalmente responde a doses elevadas de corticoides da mesma forma que a HAI grave, se o tratamento começar o mais rapidamente possível. Às vezes, apenas o seguimento pode diferenciar entre HAI e LHIF: o tratamento com corticoides pode ser suspenso sem recaída para

## Recomendações de Orientação Clínica

LHIF, ao passo que na HAI genuína a recaída ocorrerá universalmente, se a imunossupressão for interrompida alguns meses após início. Portanto, é recomendável uma tentativa de tratamento com corticoides e observação atenta em caso de redução gradual e possível retirada de esteroides em casos duvidosos (ver algoritmo de tratamento Fig. 1).

### HAI e gravidez

A doença é muito raramente diagnosticada durante a gravidez, mas, tal como outras doenças autoimunes, pode manifestar-se de forma notável no período pós-parto. Em doentes com HAI reconhecida, pode observar-se melhoria ou até mesmo remissões espontâneas durante a gravidez, ao passo que após o parto são frequentemente observadas agudizações [79–84]. Isto deve-se provavelmente à reconstituição imunológica após o parto. Portanto, a possibilidade de HAI deve ser fortemente considerada no diagnóstico diferencial de disfunção hepática, especialmente acompanhada de hipergamaglobulinemia com elevação de IgG seletiva, no período pós-parto, mas, também durante a gravidez, uma vez que os episódios podem ocorrer em qualquer altura durante a gravidez. A imunossupressão eficaz permitiu a ocorrência de gravidez em mulheres jovens com HAI inicialmente com amenorria, e quase sempre a imunossupressão deve ser mantida durante a gravidez geralmente com boa evolução desta.

### Hepatite viral e HAI

Foi sugerido que, em indivíduos suscetíveis, a HAI pode ser induzida por infeções virais, e foram relatados alguns casos possíveis [3,4,85,86]. O mimetismo molecular entre epítomos virais e epítomos de autoantígenos tem apoiado o conceito de HAI induzida por vírus. Por outro lado, os poucos casos relatados podem também representar um viés de diagnóstico em duas formas: em primeiro lugar, os doentes com HAI subclínica previamente negligenciada podem ser diagnosticados ao sofrer de hepatite viral aguda incidental; em segundo lugar, os doentes com HAI aguda e hipergamaglobulinemia marcada podem exibir resultados falsos positivos na serologia de marcadores virais. Por outro lado, o desenvolvimento de HAI, ou de características de HAI, também tem sido relatado em alguns doentes com vírus da hepatite C (VHC) após tratamento com interferão-alfa [87,88] e raramente na infeção aguda pelo VHC, mesmo após eliminação viral [89]. A diferenciação entre HAI e VHC crónico foi um desafio no passado, principalmente por causa dos efeitos secundários imunostimuladores do interferão-alfa, mas devido ao advento de regimes de tratamento livre de interferão, isso já não representa um problema clínico difícil: a infeção pelo VHC deve ser tratada primeiramente, e caso a doença hepática inflamatória persista, deve ser considerado o diagnóstico de HAI.

### HAI de novo em recetores de transplante de fígado

A HAI, ou uma síndrome similar a HAI, pode desenvolver-se após TH realizado por outras doenças hepáticas, tanto em adultos como em crianças. Esta situação foi designada de "HAI de novo" [90,91], embora tenha sido sugerido que nomenclaturas alternativas tais como "hepatite imune pós-transplante" ou "disfunção do enxerto a imitar HAI" ou "hepatite de células plasmáticas pós-transplante" possam ser mais apropriadas, visto que os hepatócitos transplantados não são estritamente "auto" e, por isso, as condições não são estritamente "autoimunes" [5,92]. No entanto, o reconhecimento atempado desta entidade parece ser útil para evitar a rejeição do enxerto e a necessidade de outro TH, bem como para melhorar a sobrevida a longo prazo, uma vez que estes doentes beneficiam do aumento de imunossupres-

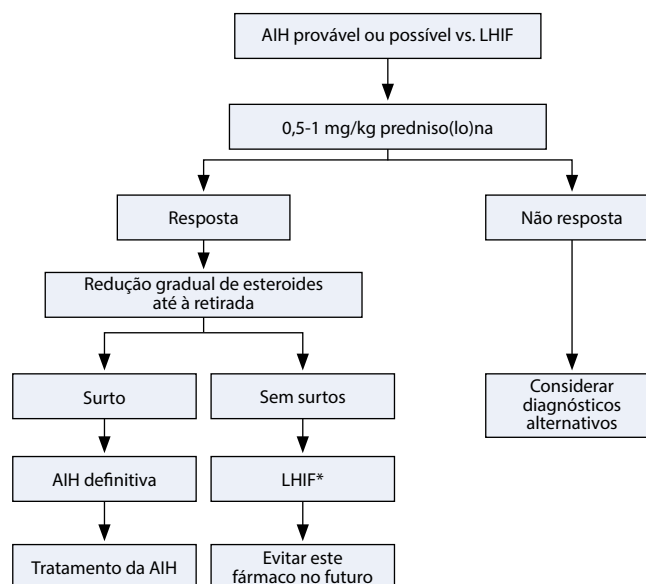


Fig. 1. Algoritmo de diagnóstico sugerido para hepatite autoimune utilizando a análise de rotina de autoanticorpos por imunofluorescência indireta (IFL) e análise por ensaio de imunoadsorção ligado a enzima (ELISA) com um conjunto de quatro autoanticorpos.

A biópsia hepática é sempre necessária para a demonstração de hepatite inflamatória, bem como para o estadiamento e a classificação da doença hepática. \*É aconselhável o seguimento a longo prazo, para que não se deixe de detetar uma recorrência tardia de HAI (por exemplo, semestralmente durante 3 anos).

são incluindo corticoides e azatioprina como na HAI genuína [90].

### Doenças autoimunes associadas

A HAI está associada à presença de uma grande variedade de outras doenças autoimunes ou imunomediadas (Tabela 4) [8,13,29,45,93–96]. Na verdade, as doenças autoimunes simultâneas são comuns em doentes com HAI e refletem toda a gama de doenças autoimunes conhecidas. Portanto, uma triagem de diagnóstico alargada para outras doenças autoimunes, especialmente tiroidite autoimune, parece ser razoável em doentes com HAI, tanto ao diagnóstico como em intervalos regulares durante o seguimento [95]. Além de o doente ser afetado por doenças imunomediadas, a sua ocorrência também é mais frequente em parentes de primeiro grau de doentes com HAI e, portanto, deve ser realizada história familiar cuidadosa. Uma história pessoal e familiar cuidadosa também pode ajudar na identificação de variantes raras de HAI devido a aberrações genéticas autossómicas recessivas, como a síndrome de distrofia ectodérmica autoimune com poliendocrinopatia e candidíase (APECED), também conhecida como síndrome de poliendocrinopatia autoimune de tipo 1 (APS-1), que é causada por mutações no gene regulador autoimune (AIRE) e caracterizada por candidíase mucocutânea crónica, distrofia ectodérmica e destruição autoimune de vários órgãos endócrinos, resultando, principalmente, em hipoparatiroidismo, insuficiência adrenocortical e insuficiência gonadal nas mulheres (Tabela 4) [8,13,29,45,93–96].

### Complicações da HAI

Em princípio, as complicações da HAI são as mesmas que em qualquer outra doença hepática aguda ou progressiva crónica. Nas apresentações agudas, o risco de insuficiência hepática e as complicações infecciosas são predominantes e podem ser agrava-

das pelo tratamento imunossupressor. Na doença crônica, principalmente em doentes não diagnosticados ou insuficientemente tratados, podem ocorrer complicações de cirrose. Em particular, o carcinoma hepatocelular (CHC) é uma consequência conhecida da cirrose relacionada à HAI, embora a sua ocorrência em associação com HAI seja significativamente menos frequente em comparação com a maioria das outras causas de cirrose hepática (Tabela 2) [3,11,13,97,98]. Um estudo epidemiológico recente mostrou que o risco de malignidade hepática e extra-hepática era significativamente elevado em doentes com HAI [99]. Estudos na Dinamarca, Alemanha, Holanda, Reino Unido, EUA e Japão identificaram o sexo masculino como um fator de risco particular, e a presença de cirrose foi um pré-requisito universal para o desenvolvimento de CHC, o que foi observado na população cirrótica com uma taxa de 1-2% por ano [11,13,97,98,100-102]. Não foram validadas recomendações de vigilância em HAI e cirrose, mas como o risco de CHC parece ser significativo, uma ecografia ao fígado a cada seis meses nos doentes com cirrose parece razoável.

Além de complicações da doença hepática, têm de ser consideradas complicações da imunossupressão a longo prazo, e os dois riscos podem ocorrer associados. É de salientar que doenças malignas extra-hepáticas de diversos tipos celulares ocorrem de maneira imprevisível em 5% dos doentes, sendo os cânceros de pele não melanoma os mais comuns [99,103]. É provável que este risco seja principalmente devido à imunossupressão de longo prazo, necessária na maioria dos doentes. Ainda há poucos estudos sobre em que medida o risco de malignidade extra-hepática é diferente do da população normal. No entanto, parece sensato aplicar medidas de rastreio de saúde de rotina para outras doenças malignas em doentes com HAI.

**Testes e critérios de diagnóstico**

O diagnóstico de HAI baseia-se geralmente na presença do fenótipo típico da doença, juntamente com a exclusão de outras causas de doenças hepáticas crônicas (Tabelas 2 e 4). Os critérios de diagnóstico para HAI e um sistema de pontuação foram codificados por um grupo de especialistas no GIHAI em 1993 [26], revistos em 1999 [27] e mais recentemente propostos num formato simplificado para uso clínico de rotina (Tabela 6) [28].

Características óbvias levantam a suspeita de HAI e a aplicação dos critérios publicados (Tabelas 5 e 6) permite um diagnóstico imediato [26]. Infelizmente, numa proporção considerável de casos, o diagnóstico é um desafio e o encaminhamento para hepatologistas com experiência clínica específica em HAI pode ser justificado. Em doentes com um início insidioso e progressão gradual sem sintomas aparentes, o diagnóstico baseia-se predominantemente em achados laboratoriais. Portanto, o diagnóstico depende de elementos centrais como autoanticorpos circulantes não específicos de órgão, associados a hipergamaglobulinemia policlonal e histologia típica ou compatível na ausência de marcadores de hepatite viral. A histologia também é essencial para fazer o diagnóstico.

*Achados laboratoriais*

Um padrão predominantemente citolítico, com concentrações de bilirrubina e aminotransferases que vão desde logo acima dos limites superiores do normal até mais de 50 vezes estes níveis, com enzimas colestáticas geralmente normais ou apenas moderadamente elevadas, é o perfil bioquímico típico da doença [4,26-28]. No entanto, o grau de elevação de ALT não reflete de

2. A HAI deve ser considerada em qualquer doente com doença hepática aguda ou crônica, particularmente no contexto de hipergamaglobulinemia (II-2)
3. O diagnóstico precoce e oportuno é crucial, pois a HAI não tratada tem uma elevada taxa de mortalidade (EU)
4. Cerca de 1/3 dos doentes adultos e cerca de 1/2 das crianças com HAI tem cirrose na apresentação (II-2)
5. A apresentação aguda de HAI pode ocorrer e pode manifestar-se como uma forma de exacerbação aguda de HAI previamente não diagnosticada ou novo episódio de HAI aguda sem alterações histológicas sugestivas de doença crônica (II-2)
6. A HAI está associada a uma ampla variedade de outras doenças autoimunes (II-2)
7. Todas as crianças com diagnóstico de HAI devem ser submetidas a colangiografia (MR) para excluir colangite esclerosante autoimune (II-2)
8. Os doentes com HAI e com cirrose devem ser submetidos a ultrassonografia hepática em intervalos de seis meses para o rastreio de CHC (II-2)
9. Deve ser considerado o aconselhamento de medidas de proteção UV para doentes a tomar imunossuppressores. Pode ser considerado o acompanhamento dermatológico quanto a cancro da pele não melanoma após tratamento imunossupressor a longo prazo (III)

forma fiável a gravidade da HAI ao nível histológico.

**Tabela 6. Critérios de diagnóstico simplificados do Grupo Internacional de Hepatite Autoimune [28].**

Característica/parâmetro	Discriminador	Pontuação
ANA ou SMA+	≥1:40	+1*
ANA ou SMA+	≥1:80	+2*
ou LKM+	≥1:40	+2*
ou SLA/LP+	Qualquer titulação	+2*
Nível de IgG ou γ-globulinas	>limite superior do normal	+1
	>1,1x limite superior	+2
Histologia hepática (evidência de evidência de hepatite é condição necessária)	Compatível com HAI	+1
	Típico de HAI	+2
	Atípico	0
Ausência de hepatite viral	Não	0
	Sim	+2

Hepatite autoimune definitiva: ≥7; provável hepatite autoimune: ≥6.

\* Somatório de pontos alcançados para todos os autoanticorpos (no máximo, dois pontos). Histologia hepática típica para hepatite autoimune = cada uma das seguintes características tem de estar presente, ou seja, hepatite de interface, infiltrados linfocíticos/linfoplasmáticos em espaços portais e estendendo-se para o lóbulo, emperipolose (penetração ativa de uma célula para dentro de uma célula maior), e formação de roseta hepática. Histologia hepática compatível para hepatite autoimune = hepatite crônica com infiltração linfocítica, sem todas as características consideradas típicas. Atípico = que mostra sinais de outro diagnóstico, como a esteatohepatite.

É importante referir que estudos recentes têm demonstrado que, juntamente com as elevações das aminotransferases, os níveis de γ-GT, mas não de ALP, também podem aumentar na HAI e, além disso, podem ser usados como preditores independentes do resultado do tratamento [29,45]. De acordo com a natureza flutuante da doença, os níveis de aminotransferases e de γ-GT podem até mesmo normalizar espontaneamente (remissão bioquímica espontânea) apesar de evidência histológica de atividade inflamatória persistente, às vezes até inflamação grave. Essas

Recomendações de Orientação Clínica

Tabela 5. Resumo dos critérios para o diagnóstico de hepatite autoimune, em que se baseou a pontuação de diagnóstico do Grupo Internacional de Hepatite Autoimune de 1999 (GIHAI) [27].

HAI definitiva	HAI provável
Fenótipo $\alpha$ -1AT normal	Deficiência de $\alpha$ -1AT parcial
Nível normal de ceruloplasmina	Níveis de ceruloplasmina/cobre não diagnósticos
Níveis normais de ferro e ferritina	Alterações de ferro e/ou ferritina não diagnósticas
Sem infecção por hepatite A, B, C ativa	Sem infecção por hepatite A, B, C ativa
Álcool diariamente <25 g/dia	Álcool diariamente <50 g/dia
Sem fármacos hepatotóxicos recentes	Sem fármacos hepatotóxicos recentes
AST/ALT anómala predominante	AST/ALT anómala predominante
Nível de $\gamma$ -globulinas ou IgG > 1,5 vezes o limite normal superior	Hipergamaglobulinemia de qualquer grau
ANA, SMA anti-LKM1 > 1:80, em adultos e > 1:20 em crianças	ANA, SMA, anti-LKM1 > 1:40 em adultos
AMA negativo	Outros autoanticorpos
Histologia hepática	Histologia hepática
Hepatite de interface moderada a grave	Hepatite de interface moderada a grave
Sem lesões biliares, granulomas ou alterações proeminentes sugestivas de outra doença	Sem lesões biliares, granulomas ou alterações proeminentes sugestivas de outra doença

remissões bioquímicas aparentes espontâneas são um problema crítico que às vezes pode resultar em atraso e/ou subestimação do diagnóstico, já que o reaparecimento da doença clínica pode tornar-se evidente somente vários meses ou anos mais tarde, ou pode até mesmo ser completamente assintomático. Este comportamento da doença pode, por vezes, explicar a presença de cirrose já estabelecida em quase um terço dos doentes no momento do diagnóstico inicial.

O aumento dos níveis de  $\gamma$ -globulina ou de IgG no soro ocorre em cerca de 85% dos doentes com HAI, mesmo na ausência de cirrose [29,104,105]. Esta prevalência tende a ser menor em doentes com um início agudo da doença, em que foi relatada uma maior proporção de doentes (25% a 39%) com níveis normais de IgG [106,107]. A presença de níveis elevados de IgG é uma característica muito distintiva (os níveis de IgA e IgM são geralmente normais) [28]. O aumento dos níveis de IgA ou IgM sugerem diferentes doenças, tais como esteatohepatite alcoólica e CBP, respetivamente.

É importante sublinhar que o intervalo dentro do qual as  $\gamma$ -globulinas e IgG são consideradas normais é amplo. Isto pode explicar porque uma proporção de doentes pode mostrar níveis de IgG aparentemente “normais” no momento do diagnóstico. Muitos, se não mesmo a maioria, destes doentes têm níveis de IgG na faixa acima do normal e mostram uma queda acentuada no início da terapêutica, às vezes até mesmo para níveis abaixo da faixa normal. Estes doentes têm um aumento dos seus níveis de IgG com a doença, mas tendo em conta os seus níveis de IgG de base muito baixos ainda se encontram dentro da normalidade estatística, dificultando o diagnóstico inicial. A queda nos níveis de IgG, observada durante o tratamento, parece confirmar esta hipótese. De facto, o nível de imunoglobulinas é um marcador importante e útil para monitorizar a resposta ao tratamento e a obtenção de remissão. A obtenção de níveis normais de imunoglobulinas tem mostrado correlacionar-se bem com a melhoria da atividade inflamatória, mesmo que às vezes coexista uma ligeira atividade inflamatória (índice de atividade da hepatite (IAH) 5-6) com níveis normais de IgG [108]. A normalização de ambos os níveis de transaminase e de IgG foi, portanto, acordado como marcador diagnóstico de remissão bioquímica completa [34].

A ausência de marcadores virais é um dos quatro elementos incluídos nos critérios de diagnóstico simplificados para HAI [28], mas em países com uma alta prevalência de hepatite viral, pode existir a coexistência de HAI e hepatite viral [109–111]. Nestes

casos, o diagnóstico de HAI pode ser negligenciado e a HAI permanecer sem tratamento, se a ausência de hepatite viral for considerada um pré-requisito para fazer o diagnóstico de HAI. Normalmente, a HAI tem um curso mais agressivo e um prognóstico mais grave do que a hepatite viral (B ou C) e uma avaliação cuidadosa da biópsia do fígado, juntamente com serologia autoimune do fígado pode ajudar a identificar a coexistência de um duplo mecanismo de lesão hepática. Com o advento de regimes sem interferão para o tratamento da infecção pelo VHC, a possibilidade de tratar tanto a HAI como a hepatite viral tornou-se muito mais fácil, e em casos de doença pouco severa, a infecção por VHC deve ser tratada primeiro e, em seguida, a doença hepática deve ser reavaliada.

### Autoanticorpos

Os autoanticorpos são a marca distintiva da HAI e representam uma parte importante dos testes de diagnóstico. A imunofluorescência indireta (IFL) é a técnica preferida e principal para a análise de rotina de todos os autoanticorpos exceto os anticorpos anti-SLA/LP (Fig. 2). Deve ser realizada em substrato de roedor recém-congelado que, geralmente, inclui rim, fígado e estômago. Esta combinação permite a deteção de ANA, SMA, anti-LKM1, bem como os raros anticorpos anti-LC1 e anti-LKM3, em caso de ausência de anti-LKM1. Ao mesmo tempo, os AMA também são detetados de forma fiável por triagem por IFL inicial e, portanto, podem ajudar a detetar formas coexistentes ou variantes de HAI-CBP. Os soros positivos devem ser titulados até ao desaparecimento do anticorpo. Nos adultos, títulos significativos são a diluição  $\geq 1:40$  por IFL. Nas crianças, títulos de 1:20 para ANA ou SMA e 1:10 para anti-LKM1 já apoiam fortemente o diagnóstico de HAI quando usados em combinação com outras características laboratoriais e clínicas sugestivas da doença [54]. Estão disponíveis outras técnicas imunológicas, como ELISA ou imunoblotting, para a pesquisa de anticorpos tais como anti-LKM1, anti-LKM3, anti-LC1 e são os únicos testes de diagnóstico para anticorpos anti-SLA/LP, cujos antígenos-alvo exatos foram identificados a um nível molecular e são utilizados em ensaios de fase sólida [4,112,113].

ANA e SMA são marcadores de HAI-1, que representam cerca de 75% dos doentes [8,11,29], mas não são específicos da doença e mostram uma ampla heterogeneidade em termos de especificidade antigénica, em conjunto com um amplo espectro de títulos. O padrão de fluorescência de ANA na HAI é geralmente homogéneo utilizando células Hep2, mas o padrão pontilhado



não é infrequente. O anticorpo encontra-se em 43% dos doentes com HAI-1 [29] e está associado a uma variedade de especificidades antigénicas, incluindo histonas, ADN de cadeia dupla (15%), cromatina e complexos de ribonucleoproteína. No entanto, nenhum padrão único ou em combinação é patognomónico da HAI, ao passo que a investigação de diferentes padrões de coloração de ANA não parece ter implicações clínicas práticas nem relevância no diagnóstico na prática clínica de rotina e, portanto, não é recomendado o uso de células Hep2 na fase de triagem de HAI [112–114]. O SMA reage a vários elementos do citoesqueleto, incluindo a F-actina, com uma prevalência de anticorpos antiactina relatada em 41% dos doentes. Quando se utilizam secções de rim como substrato para IFL SMAvg (vaso/glomérulos) e SMAvgt (vaso/glomérulos/túbulos), podem ser identificados padrões que são frequentemente associados, mas não são patognomónicos de HAI, correlacionando-se com antigenicidade à F-actina [112]. Nos testes de diagnóstico para HAI, o teste de anticorpos SMA/antiactina é apropriado e pode também ser feito por ELISA [114,115]. No entanto, a IFL continua a ser superior ao ELISA e oferece melhor relação de especificidade/sensibilidade para testes de SMA. Na verdade, a actina não é o único antígeno-alvo de reatividade de SMA específica da HAI e, por isso, o ELISA pode falhar o diagnóstico em cerca de 20% dos casos [4,112,113,116–118]. As reatividades a ANA e SMA coexistem frequentemente no mesmo soro, o que melhora a força do diagnóstico.

Anti-LKM1 e/ou anti-LC1 são os marcadores serológicos de HAI-2. Os dois anticorpos muitas vezes coexistem e numa série de 38 doentes com HAI-2, a prevalência relatada foi de 66% para anti-LKM1 e 53% para anti-LC1, respetivamente [29]. Ao contrário da heterogeneidade de antígenos observada para ANA e SMA, o principal autoantígeno-alvo do anti-LKM1 foi claramente identificado como o citocromo P450D6 (CYP2D6) e a formiminotransferase ciclodeaminase (FTCD) para o anti-LC1.

Apesar de um antígeno-alvo bem caracterizado, nem o anti-LKM1 nem o anti-LC1 são específicos da doença, tendo sido descritos numa pequena percentagem (5-10%) de doentes adultos e pediátricos com infeção crónica por VHC [87,88,119–123]. A presença de sequências de homologia entre o VHC e proteínas CYP2D6 é a base para o aparecimento do anticorpo anti-LKM1 em doentes com VHC que sejam geneticamente suscetíveis a HAI (principalmente DRB1/07 positivo) por meio de um mecanismo de mimetismo molecular [124]. Também foram observadas homologias do antígeno-alvo de anticorpos anti-LKM1 com outras proteínas virais [5]. Além disso, foram descritos anticorpos anti-LKM1 num recetor de transplante de fígado, transplantado para a doença de Wilson, na sequência de episódios de rejeição [125].

Anti-SLA/LP é o único autoanticorpo específico da doença e, portanto, tem alto valor diagnóstico. O antígeno-alvo foi identificado como uma sintase (S) que converte o ARN transportador de O-fosfoseril (Sep) em ARN transportador de selenocisteinil (Sec), cujo rótulo terminológico correto é SepSecS [126,127]. Isto levou ao desenvolvimento de ensaios comerciais fiáveis para a deteção de anti-SLA/LP (ELISA e dot-blot) [126,128]. O anti-SLA/LP é detetado em aproximadamente 30% dos doentes com HAI mais comumente associado a autoanticorpos convencionais e é muitas vezes associado a anticorpos antiRo52 [128–132], mas às vezes é a única reatividade a autoanticorpos detetável. A sua presença pode identificar doentes com doença mais grave e pior resultado [49,50,133,134] embora essas associações de prognósticos sejam controversas [129,132]. Mais testes de autoanticorpos podem ser úteis, em particular para os doentes cujo teste inicialmente dê negativo nos ensaios supracitados. Os anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) são detetados utilizando neutrófilos humanos fixados em etanol com soro diluído 1:20. Anticorpos pANCA atípicos, originalmente considerados específicos de CEP e da doença intestinal inflamatória,

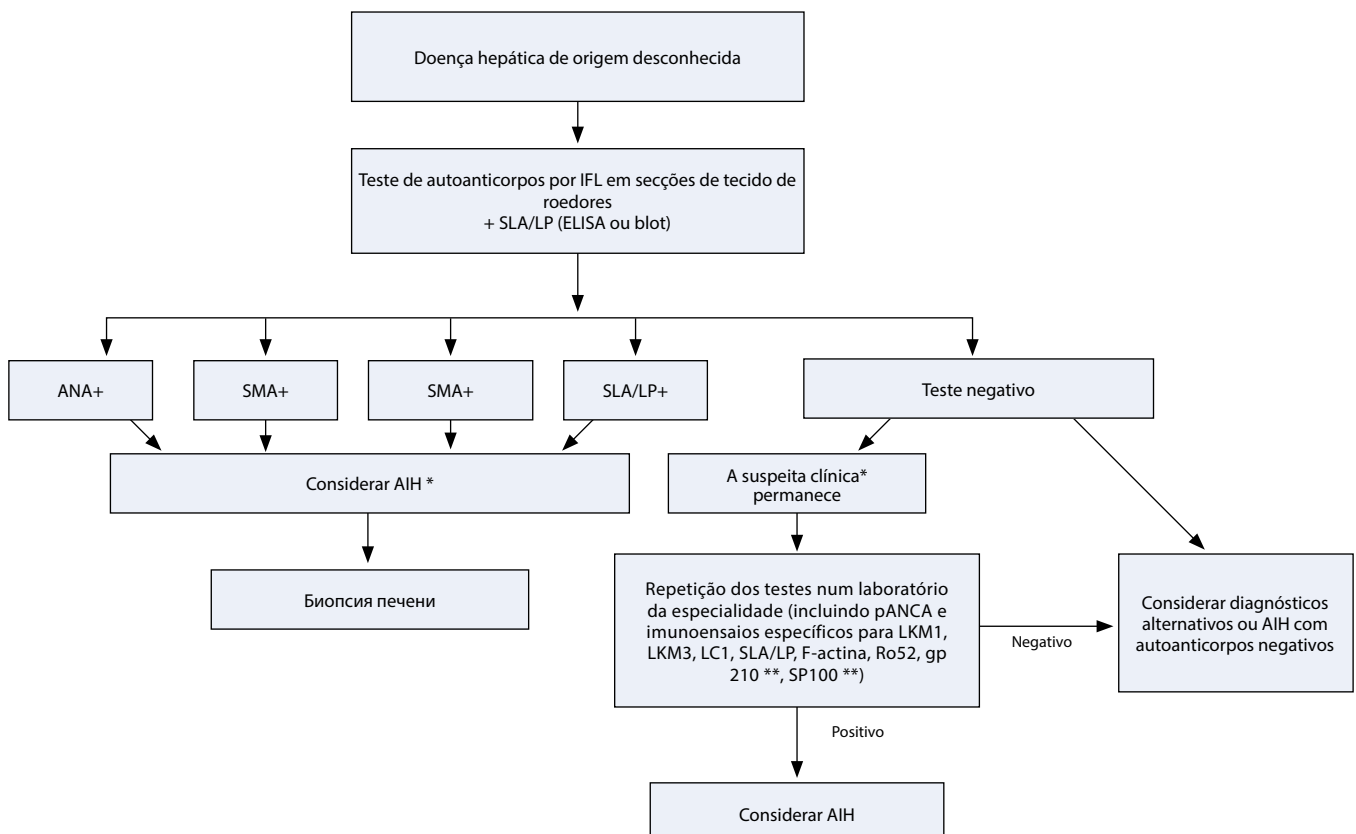


Fig. 2. Um algoritmo com base caso a caso para doentes com suspeita de hepatite autoimune ou lesão hepática induzida por fármacos (LHIF), utilizando uma abordagem de resposta guiada.

\* Teste também para níveis elevados de IgG. \*\* Estes anticorpos são altamente específicos para o diagnóstico de CBP.

também estão frequentemente presentes em doentes com HAI-1 [135,136]. Evidências recentes indicam que o antigénio-alvo está localizado na membrana nuclear e, por esse motivo, alguns autores descrevem estes anticorpos como anticorpos nucleares anti-neutrófilos perinucleares (p-ANNA) [137,138]. A sua positividade pode ser um elemento adicional utilizado para o diagnóstico de HAI, particularmente se outros autoanticorpos são negativos [27,112]. AMA, o marcador serológico específico de diagnóstico de CBP, pode ser ocasionalmente detetado (8-12%) [139,140] em doentes com o fenótipo clássico de HAI, sem qualquer outra evidência de CBP, e pode sugerir CBP coexistente ou subjacente.

No entanto, estes doentes devem ser classificados e tratados de acordo com o seu fenótipo clínico.

A serologia autoimune permanece o calcanhar de Aquiles nos testes de diagnóstico para a HAI. Na verdade, a IFL utilizando tecidos de roedores, indicado pela comissão para serologia autoimune do GIHAIGIHAI como a melhor técnica para a deteção de autoanticorpos, é uma técnica morosa que requer técnicos experientes e não está suficientemente uniformizada. Com efeito, na vida real, o desenvolvimento de secções validadas internamente para IFL não parece ser exequível. Também estão disponíveis substratos comerciais; no entanto, a sua qualidade é variável. Estes são tratados com fixativos, de modo a aumentar a vida útil, mas isso também faz com que a coloração de fundo seja reforçada, o que pode potencialmente causar dificuldades na interpretação de padrões de fluorescência.

Portanto, outros métodos além da IFL, como o ELISA, estão a ganhar popularidade. Esta mudança tem sido apoiada pela introdução de ensaios com base em antigénios-alvo recombinantes/purificados (CYP2D6, FTCD, SLA/LP e F-actina).

No entanto, a utilização de ELISA como o único teste de rastreio primário para autoanticorpos relacionados com HAI é inadequada porque não há uma combinação útil de especificidades moleculares para uma deteção confiável de ANA e SMA, ao passo que os resultados são intercambiáveis com IFL para os autoanticorpos (anti-LKM1, anti-LC1) cujo antigénio-alvo tenha sido identificado ao nível molecular [141]. A Fig. 2 fornece um algoritmo para o teste de autoanticorpos na HAI.

Os títulos e especificidade dos autoanticorpos podem variar durante o curso da doença, e indivíduos seronegativos na altura do diagnóstico podem expressar os anticorpos convencionais mais tarde no curso da doença [142,143]; de facto, a repetição dos testes pode permitir a deteção de autoanticorpos e, assim, o diagnóstico e a classificação da doença corretamente [27,112,113]. Em adultos, os títulos de autoanticorpos correlacionam-se apenas aproximadamente com a atividade da doença, curso clínico e resposta ao tratamento [144] e, portanto, não necessitam de ser monitorizados regularmente, a menos que ocorra uma mudança significativa no fenótipo clínico. No entanto, em doentes pediátricos, os títulos de autoanticorpos podem ser biomarcadores úteis da atividade da doença e podem ser utilizados para monitorizar a resposta ao tratamento [145]. Em particular, os anticorpos anti-LC1 têm mostrado correlacionar-se bem com a atividade da doença, mostrando uma diminuição significativa no título (> 50%) ou desaparecimento durante a remissão e reaparecimento durante a recorrência [146].

A deteção de autoanticorpos desempenha um papel importante no diagnóstico de HAI. O pessoal do laboratório e os médicos têm de aumentar os seus conhecimentos relativamente à expressão da doença e à interpretação da serologia autoimune do fígado a fim de obter o máximo de benefício para os doentes. Os tes-

tes devem ser requisitados especificamente com base em dados clínicos de confiança e os resultados dos testes não devem ser interpretados fora do contexto clínico específico. Apenas aí podem ser tomadas decisões sensatas com base em evidências e o potencial de testes serológicos pode ser explorado em benefício do doente. Finalmente, os testes completos para serologia autoimune não estão disponíveis em todos os laboratórios; é importante identificar laboratórios que sejam capazes de caracterizar completamente o soro dos doentes, o qual deve ser enviado para esses laboratórios de referência para uma avaliação completa, especialmente nos casos de incerteza de diagnóstico.

### Histologia

A biópsia hepática é considerada um pré-requisito para o diagnóstico de HAI [26–28]. Além do diagnóstico, é utilizada para orientar as decisões de tratamento e deve ser realizada antes de se iniciar o tratamento, desde que não haja contra-indicações [27,28]. Quando está presente uma coagulopatia grave, pode ser utilizada a abordagem transjugular, em particular, no caso de início agudo/fulminante da doença. Em alternativa, a biópsia sob controlo visual por minilaparoscopia também mostrou ser segura [147] mesmo em casos de coagulopatia avançada [148] e pode fornecer informação adicional [147,149]. A hepatite de interface (hepatite no interface portal-parênquima) com plasma denso de infiltrados linfoplasmocíticos ricos em células, a formação de roseta hepatocelular, emperipolese (penetração ativa de uma célula para dentro de uma célula maior) e inflamação dos hepatócitos e/ou necrose picnótica são as características típicas da HAI [28,150,151]. Os plasmócitos são tipicamente abundantes na interface e ao longo do lóbulo, mas a sua escassez no infiltrado inflamatório (34% dos casos) não exclui o diagnóstico [150,152,153]. No entanto, não há nenhuma característica morfológica que seja patognomónica da HAI. A hepatite de interface não é específica da doença e os doentes com doença relacionada com fármacos, viral ou imunomediada podem apresentar características semelhantes.

A hepatite panlobular, a necrose em ponte e a necrose massiva – todas sinais de grave atividade inflamatória – estão presentes menos comumente, mas são parte do espectro histológico [27] e podem ocorrer em caso de início agudo da doença. A hepatite panacinar (colapso do parênquima) é o padrão histológico característico, especialmente em biópsias realizadas durante um início agudo, e é muito semelhante a uma hepatite induzida por fármacos [154,155]. Em alternativa, pode estar presente uma necrose pericentral (Rappaport, zona 3), a qual também se assemelha a lesão tóxica aguda [107,156,157]. Estas lesões histológicas foram recentemente propostas pelo Grupo de Estudo de Insuficiência Hepática Aguda NIH dos EUA como um conjunto de critérios de diagnóstico de HAI que se apresenta como insuficiência hepática aguda [37]. As características adicionais em casos de insuficiência hepática aguda devido a HAI incluem a presença de folículos linfóides peri-portais, um infiltrado de plasma rico em células e perivenulite central [37,107]. A transição da hepatite pericentral para a hepatite de interface tem sido demonstrada em biópsias sequenciais de doentes com início agudo da doença [158]. Estas observações sugerem que o padrão perivenular de lesão pode ser uma manifestação histológica precoce de HAI que não é detetada em biópsias obtidas no final do curso da doença. Podem ser vistas outras lesões, como granulomas, colangite, esteatose ou esteatohepatite, mas se forem proeminentes, elas reduzem a probabilidade de se estabelecer o diagnóstico da HAI. Um infiltrado linfocítico inflamatório das vias biliares foi descrito em

10% dos casos, mas tais indivíduos geralmente não têm características clínicas, serológicas e imunológicas de CBP e respondem à terapêutica com corticosteroides como doentes na HAI clássica [63,159]. No momento do diagnóstico estão presentes diferentes estádios de fibrose e cerca de um terço dos doentes já apresenta cirrose estabelecida [150,151,160]. A avaliação macroscópica por minilaparoscopia aumenta a taxa de detecção de cirrose em até um terço, visto que a natureza macronodular da cirrose da HAI pode levar a resultados falsos negativos de biópsia ao não detetar os septos fibrosos entre nódulos regenerativos [147,161]. É interessante que as características histológicas de atividade necroinflamatória e gravidade da HAI, muitas vezes não ocorrem em paralelo com a atividade bioquímica da doença [27,28,34,40]. Portanto, a biópsia ao fígado fornece informações sobre o prognóstico e gestão, dado que, por exemplo, a presença de cirrose pode influenciar a escolha e a dose dos agentes imunossuppressores prescritos, sugerindo a necessidade de rastreio regular quanto a complicações, tais como varizes esofágicas e CHC. É altamente recomendável a revisão da histologia por um histopatologista hepático experiente, o qual deve discutir os casos mais difíceis com o clínico. O patologista deve ponderar a atividade inflamatória com o auxílio da pontuação IAH, para dar uma avaliação quantitativa do processo inflamatório a ser monitorizado durante o tratamento e o seguimento. Apesar do crescente interesse por métodos não invasivos para a avaliação da fibrose e da inflamação, a maior parte dos estudos com estas técnicas têm sido realizados no campo da hepatite C viral e há muito poucos dados disponíveis sobre a HAI. Os limites para o uso clínico destes métodos na HAI, em particular o Fibroscan, estão relacionados com a interferência de atividade necroinflamatória na fase tipo florida da doença e com a sobreposição de estádios adjacentes de fibrose [162]. Uma pontuação de diagnóstico não invasivo proposta recentemente para prever a atividade inflamatória e a gravidade da fibrose, com base em parâmetros laboratoriais de rotina na HAI, fornece uma ferramenta útil para monitorizar a atividade da doença durante o tratamento, mas não pode, atualmente, substituir a necessidade de uma biópsia, especialmente no momento do diagnóstico [163].

#### *Critérios de pontuação de diagnóstico*

Em 1999, um sistema de pontuação abrangente que classifica todas as características clínicas, laboratoriais e histológicas da HAI, incluindo a resposta ao tratamento com corticosteroides foi publicado pelo GIHAI [27]. Este sistema de pontuação foi inicialmente desenvolvido para definir coortes homogêneas de doentes com HAI para os ensaios clínicos, e não para diagnosticar HAI em doentes individuais. Este sistema de pontuação foi validado em vários trabalhos [164–166] e, apesar de ter sido desenvolvido como uma ferramenta de pesquisa para proporcionar comparabilidade entre as populações em ensaios clínicos, tem sido amplamente utilizado na prática clínica para a avaliação de doentes com características mínimas ou atípicas da doença, não prontamente captadas pelos critérios descritivos [167]. As características típicas, nas quais se baseia a pontuação de diagnóstico, estão resumidas na tabela 5. As desvantagens deste sistema de pontuação como uma ferramenta clínica são a sua complexidade e incapacidade de se distinguir consistentemente a HAI de síndromes colestatáticas. Em 2008, um sistema de pontuação simplificado projetado para a prática clínica diária foi proposto pelo GIHAI [28]. Este baseia-se em quatro parâmetros: presença e titulação de anticorpos detetados por IFL ou ELISA (para anti-SLA/LP), concentração de IgG no soro, presença de histologia típica ou compatível, e ausência de marcadores de hepatite viral

(Tabela 6). Em comparação com o sistema de pontuação original revisto, a pontuação simplificada tem uma sensibilidade relativamente menor (95% vs. 100%), mas uma maior especificidade (90% vs. 73%) e precisão (92% vs. 82%) [55,166,168,169] e, de acordo com alguns estudos, parece funcionar bem em doentes com a variante HAI-CBP [168,170]. Não classifica a resposta à terapêutica com corticosteroides [169] cuja inclusão tem sido defendida como um critério adicional, mas é principalmente utilizado para servir como um guia para o início do tratamento, momento em que, naturalmente, as informações sobre a resposta não podem estar disponíveis. O sistema de pontuação simplificado é útil na exclusão de HAI em doentes com outras condições e características imunológicas concomitantes [166,170], mas é mais provável que resulte na exclusão de casos atípicos [166,169,171]. É necessária avaliação prospetiva destes critérios para corroborar estas observações.

Em conclusão, os critérios simplificados são fáceis de utilizar e uma boa ferramenta para a prática clínica diária, mas sem um “gold standard” de diagnóstico, os médicos devem considerar qualquer pontuação de diagnóstico apenas como uma ajuda ao diagnóstico de HAI [172] e os critérios devem ser utilizados juntamente com a avaliação clínica. Neste contexto, um subgrupo de doentes, especialmente aqueles com início agudo ou fulminante de HAI podem não ser detetados por critérios de diagnóstico padrão e, portanto, requerem uma atenção especial. A HAI aguda ou fulminante é caracterizada por um início abrupto dos sintomas e frequentemente com insuficiência hepática aguda. O desafio no diagnóstico está relacionado com a falta de uma definição amplamente aceite [173] e do fenótipo característico da HAI. De facto, 25% a 39% dos doentes com início agudo de HAI têm níveis normais de IgG [106,107] enquanto 9% a 17% apresentam um teste negativo quanto a autoanticorpos circulantes [39,106]. A percentagem mais elevada dos doentes com IgG normal neste cenário pode ser explicada pela curta duração do processo inflamatório. A biópsia ao fígado é essencial, embora as lesões clássicas patognomónicas da HAI estejam frequentemente em falta e a lesão mais proeminente seja a necrose pericentral [37,156–158]. Até agora, há poucos dados publicados disponíveis sobre o uso dos sistemas de pontuação no início agudo de HAI [169,174]. Em 70 doentes com insuficiência hepática fulminante, o sistema de pontuação revisto apoiou o diagnóstico de HAI em 40% dos casos, enquanto apenas 24% foram identificados pelo sistema de pontuação simplificado [169].

Numa outra série de 55 doentes com início agudo/fulminante, 91% tiveram uma pontuação compatível com HAI com o sistema de pontuação revisto vs. 40% com a versão simplificada [174]. A utilização dos sistemas de pontuação de diagnóstico neste cenário de doentes deve ser também avaliada de forma prospetiva.

10. A HAI é um diagnóstico clínico. O diagnóstico de HAI depende principalmente da presença de autoanticorpos, hipergamaglobulinemia e histologia típica ou compatível (II-2)
11. A presença de níveis elevados de IgG, especialmente na ausência de cirrose, é uma característica distintiva de HAI. Níveis de IgG seletivamente elevados para a ausência de elevação de IgA e IgM são particularmente sugestivos de HAI (II-3)
12. Níveis normais de IgG ou  $\gamma$ -globulina não excluem o diagnóstico de HAI. A maioria destes doentes demonstra uma queda dos níveis de IgG após tratamento (III)
13. Anticorpos circulantes não específicos de órgão estão presentes na grande maioria dos doentes com HAI. Perfis de autoanticorpos têm sido utilizados para a subclassificação da HAI.
  - HAI-1 (ANA e/ou SMA positivo)
  - HAI-2 (LKM1, LKM3 e/ou LC-1 positivo)
  - HAI-3 (SLA/LP positivo).
 As implicações clínicas decorrentes desta subclassificação são incertas (II-2)
14. A imunofluorescência indireta é o teste de eleição para a detecção de ANA, SMA, LKM e LC-1. Os imunoenaios (ELISA/Western blotting) são os testes de eleição para a detecção de SLA/LP. Métodos e valores de corte devem ser relatados pelo laboratório (III)
15. A demonstração histológica da hepatite é um pré-requisito para o diagnóstico de HAI e tem de fazer parte dos testes de diagnóstico inicial (II-2)
16. Não há características morfológicas que sejam patognomônicas da HAI, mas hepatite de interface, necrose periportal, emperipolese e formação de rosetas de hepatócitos são sugestivas de HAI. Essas características devem ser relatadas pelo patologista, além da classificação (índice de atividade da hepatite) e do estadiamento da doença (II-2)
17. Em caso de início agudo de HAI, pode estar presente uma necrose pericentral histologicamente indistinguível de LHIF (II-3)
18. O sistema de pontuação simplificada (2008) do GIHA é uma ferramenta útil para a prática clínica diária (II-2)
 

Ao considerar a resposta ao tratamento, o sistema de pontuação revisto (1999) do GIHA pode ser útil no diagnóstico de casos difíceis (II-2)
19. Doentes adultos com HAI e alterações laboratoriais colestatísticas devem ser considerados para colangiografia (MR), para o reconhecimento de colangite esclerosante (II-3)
20. Pode observar-se a coexistência de características de HAI e doenças hepáticas colestatísticas, tanto no momento do diagnóstico como durante o seguimento. Devem ser realizados testes de diagnóstico para CBP e CEP nos doentes que apresentam características de colestase (II-2)

## Tratamento da HAI

O objetivo do tratamento na HAI é a obtenção de remissão completa da doença e evitar a progressão da doença hepática. Isso requer principalmente tratamento de manutenção permanente, ou (apenas possível numa minoria de doentes) indução de uma remissão sustentada após a retirada do tratamento.

Os atuais regimes de tratamento imunossupressores são baseados em estudos que foram publicados principalmente nas décadas de 1970/80 [175-179]. Estes estudos revelaram que a HAI moderada a severa e não tratada (necrose confluyente na biópsia hepática, níveis de AST > 5 vezes os níveis de LSN,  $\gamma$ -globulina > 2 x LSN) teve um prognóstico muito pobre e demonstraram que a terapêutica imunossupressora melhora os testes de funções hepáticas, melhora os sintomas e prolonga a sobrevida. Como estes estudos foram realizados antes da descoberta do VHC, é possível que tenham incluído doentes com hepatite C viral.

Os benefícios do tratamento imunossupressor em doentes idosos assintomáticos com ligeira atividade necroinflamatória na biópsia hepática não estão bem estabelecidos em termos de objetivos clínicos e a sua gestão permanece controversa (Fig. 3). Efeitos secundários relacionados com o tratamento devem ser contrabalançados com o risco de progressão da doença subclínica e evolução para doença sintomática, bem como a perspectiva de uma resposta completa e sustentada ao tratamento. Foi relatada uma taxa de sobrevida a dez anos de 67-90% [180,181] em doentes não tratados com doença ligeira e num estudo não controlado os doentes assintomáticos não tratados apresentaram sobrevida semelhante aos doentes a receber imunossupressão [44]. Assim, a decisão de não tratar pode ser justificada, especialmente se existem contraindicações relativas ao uso de corticoides. Além disso, pode ocorrer resolução espontânea da HAI [182]. No entanto, também é necessário reconhecer que a HAI não tratada tem um comportamento imprevisível e flutuante e que uma proporção substancial dos doentes assintomáticos tornam-se sintomáticos no decorrer do seguimento da doença [44,183], e é possível a progressão para doença hepática de fase terminal com insuficiência hepática e desenvolvimento de CHC [181].

Além disso, como a HAI é uma doença para toda a vida e a fibrose progressiva pode levar muitos anos para se tornar clinicamente aparente, os estudos observacionais publicados podem ter sido demasiado breves e podem ter incluído muito poucos doentes para demonstrar o benefício da terapêutica imunossupressora em doença mais ligeira. O curso flutuante da doença e o perigo de progressão da doença subclínica fazem com que seja de importância crítica que se os doentes com doença ligeira forem deixados sem tratamento, eles devam ser submetidos a um acompanhamento posterior regular, incluindo biópsia hepática de seguimento, em caso de aumento ou flutuação dos níveis de ALT e/ou IgG (Fig. 3). Nos doentes sintomáticos e doentes com fibrose ou cirrose avançada deve ser sempre iniciado tratamento, pois representa um preditor de bom prognóstico [44,104,160,184]. Além disso, mesmo em caso de fibrose e cirrose avançada, foi relatada uma regressão substancial da cicatriz. Tendo em vista a natureza progressiva da HAI e a eficácia da terapêutica imunossupressora, o grupo de consenso recomenda

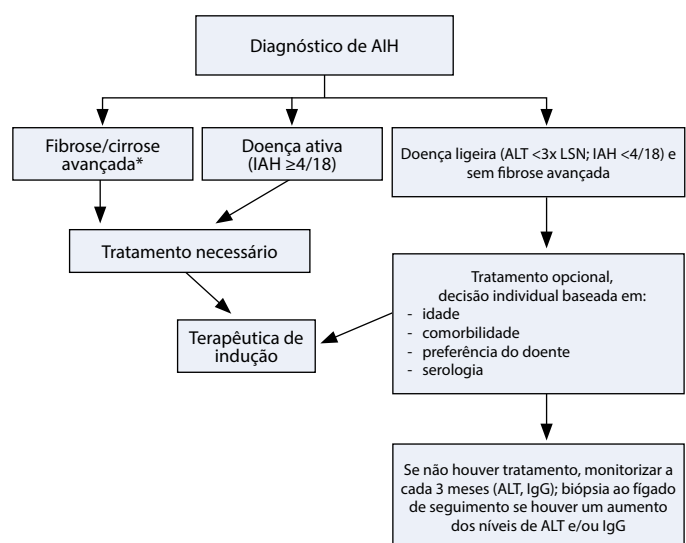


Fig. 3. Algoritmo terapêutico com decisões caso a caso sobre o início do tratamento com corticoides, informado por avaliações basais. Por exemplo, um doente com doença ativa (transaminases elevadas >3 valores normais e índice de atividade da hepatite (IAH) >4/18) exige tratamento. \*O tratamento provavelmente deixa de ser indicado em caso de cirrose descompensada, resolvida, a menos que haja pontuação inflamatória elevada na biópsia hepática.

que todos os doentes com doença ativa devem receber tratamento.

21. O tratamento da HAI deveria ter como objetivo obter a resolução bioquímica e histológica completa da doença, a fim de impedir a progressão da doença hepática (II-2)
22. O tratamento de doentes com HAI também deve incluir o reconhecimento precoce de manifestações e sintomas extra-hepáticos e de doenças autoimunes associadas, bem como a vigilância quanto a complicações associadas ao tratamento, específicas da doença (III)
23. Todos os doentes com HAI ativa devem ser tratados (I) A posologia da terapêutica deve ser adaptada à atividade da doença (III)  
Somente os doentes em remissão (espontânea) podem não necessitar de terapêutica, mas devem ser seguidos de perto (trimestral a semestralmente) (III)

#### Indução da remissão (Fig. 4)

Foi demonstrado benefício na sobrevida com terapêutica corticosteroide com ou sem azatioprina numa série de ensaios controlados realizados as décadas de 1960 e 1970 [175–179]. Em 1971, Cook et al. demonstrou os benefícios nasobrevida com terapêutica imunossupressora, comparando monoterapia com prednisolona (15 mg/dia) e placebo. As taxas de mortalidade diferiram acentuadamente (14% vs. 56%) [175]. Os resultados foram confirmados num estudo da Clínica Mayo um ano depois. Este estudo comparou a monoterapia com prednisona (começando com 60 mg/dia e reduzindo para 20 mg ao longo de quatro semanas), monoterapia com azatioprina (100 mg/dia), a terapêutica de combinação (prednisona a começar com 30 mg/dia e reduzindo para 10 mg/dia de manutenção, em combinação com azatioprina a 50 mg/dia) e placebo, [176]; o efeito benéfico na sobrevida foi semelhante com a monoterapia com prednisona e a terapêutica de combinação de prednisona/azatioprina (taxa de mortalidade infantil: 6% vs. 7% vs. 41% no grupo de placebo) [179]. No entanto, o regime de terapêutica combinada foi associado a menos efeitos secundários (10% vs. 44%) [185]. Foi obtida remissão histológica em 75% dos doentes ao fim de 18 meses de tratamento ativo com base em prednisona, mas houve um atraso da remissão clínica e bioquímica durante vários meses. Este ensaio ilustrou também que a monoterapia com azatioprina, utilizada como terapêutica de indução, resultou numa elevada taxa de mortalidade (36%). Murray-Lyon et al. também relataram uma maior taxa de mortalidade da monoterapia com azatioprina como terapêutica de indução, em comparação com prednisona (24% vs. 5%) [177].

Comparando outra estratégia com doses tituladas de prednisona (começando também a 60 mg/dia) para manter a atividade da transaminases séricas em menos do que duas vezes o limite superior do normal, Summerskill et al. mostraram que isso levou a efeitos secundários menos graves em comparação com o regime de dose fixa (começando com 60 mg/dia e reduzindo para 20 mg ao longo de quatro semanas), com efeitos comparáveis nos sintomas clínicos e bioquímicos. No entanto, a remissão histológica foi obtida em apenas 25% e 30% após 24 e 36 semanas, respetivamente, [186]. Em 1982, Tage-Jensen et al. demonstraram mais uma vez a superioridade da monoterapia com prednisona, em relação à monoterapia com azatioprina, em induzir a remissão [187].

Apesar das limitações desses estudos iniciais (não haviam testes de VHC disponível naquela altura), eles fornecem evidên-

cias convincentes de que o uso de um regime de combinação de prednis(ol)ona/azatioprina tem o melhor perfil combinando elevada eficácia com efeitos secundários mínimos. Embora a monoterapia com prednisolona e a terapêutica de combinação de prednisolona/azatioprina sejam consideradas igualmente eficazes [34], a terapêutica de combinação de primeira linha com a utilização da azatioprina pode ser preferível, particularmente em doentes com uma elevada expectativa de efeitos secundários, tais como em mulheres na pós-menopausa, indivíduos com instabilidade emocional, osteoporose pré-existente, diabetes instável, hipertensão lábil ou obesidade. Da mesma forma, muitas vezes as doentes jovens do sexo feminino preocupam-se com o ganho de peso e os efeitos secundários cosméticos devido a tratamento com corticoides, o que pode prejudicar a adesão e o resultado. É necessária uma abordagem pragmática a esta questão para garantir os melhores resultados a longo prazo. Na tabela 7 é mostrado um regime posológico proposto. É aconselhável ter cuidado no uso de azatioprina em doentes com doença maligna, citopenia e deficiência de tiopurina metiltransferase estabelecida (TPMT) (ver abaixo), bem como gravidez, e nestas situações, a análise do risco-benefício deve ser realizada a um nível de doente individual (ver abaixo).

Além dos regimes clássicos de prednisolona/azatioprina que também são recomendados nas recomendações de orientação da AASLD [34] e da BSG, [40] várias ligeiras alterações foram propostas e estão a ser utilizadas na prática clínica em muitos centros especializados. Uma dose mais elevada de predniso(lo) na (até 1 mg/kg/dia) em combinação com azatioprina mostrou resultar numa normalização mais rápida das transaminases séricas em doentes sem cirrose [188]. Embora a ausência de uma queda precoce das transaminases [185,189] e a ausência de normalização [190–192] sejam preditores negativos do sucesso ao tratamento, esta estratégia parece promissora. É necessária a confirmação de que isso se traduz em melhores resultados a longo prazo e que é realmente adequado para todos os doentes.

Outra estratégia razoável é atrasar a instituição da azatioprina e começar com a monoterapêutica com prednisona. Retardar a introdução da azatioprina (geralmente por cerca de duas semanas) pode ser pragmaticamente útil no tratamento de doentes com HAI, pois, por um lado, pode ajudar a resolver incertezas diagnósticas, mas, por outro lado, evita o dilema diagnóstico de discriminação entre hepatotoxicidade induzida pela azatioprina e não resposta primária. Embora a hepatotoxicidade da azatioprina seja incomum, a sua frequência é maior nos doentes com doença hepática avançada [3]. Em geral, o tratamento da HAI deve ser guiado pela resposta e os regimes de tratamento devem ser individualizados de acordo com a resposta do doente e a tolerância ao tratamento. Uma estratégia de indução sugerida é mostrada na Fig. 4.

A terapêutica tem como objetivo obter remissão bioquímica e histológica completa. Em doentes que apresentem uma resposta rápida com normalização completa das transaminases e IgG dentro dos limites normais no seguimento, normalmente não é necessária a biópsia de fígado para demonstrar também a remissão histológica, visto que as possibilidades de atividade inflamatória significativa que exijam o aumento da imunossupressão são muito baixas. Sendo um procedimento invasivo, a biópsia de seguimento é recomendada, se o procedimento puder resultar numa mudança da abordagem terapêutica; isto é particularmente importante no caso de doentes com resposta subótima à imunossupressão, e em doentes com efeitos secundários ao tratamento.

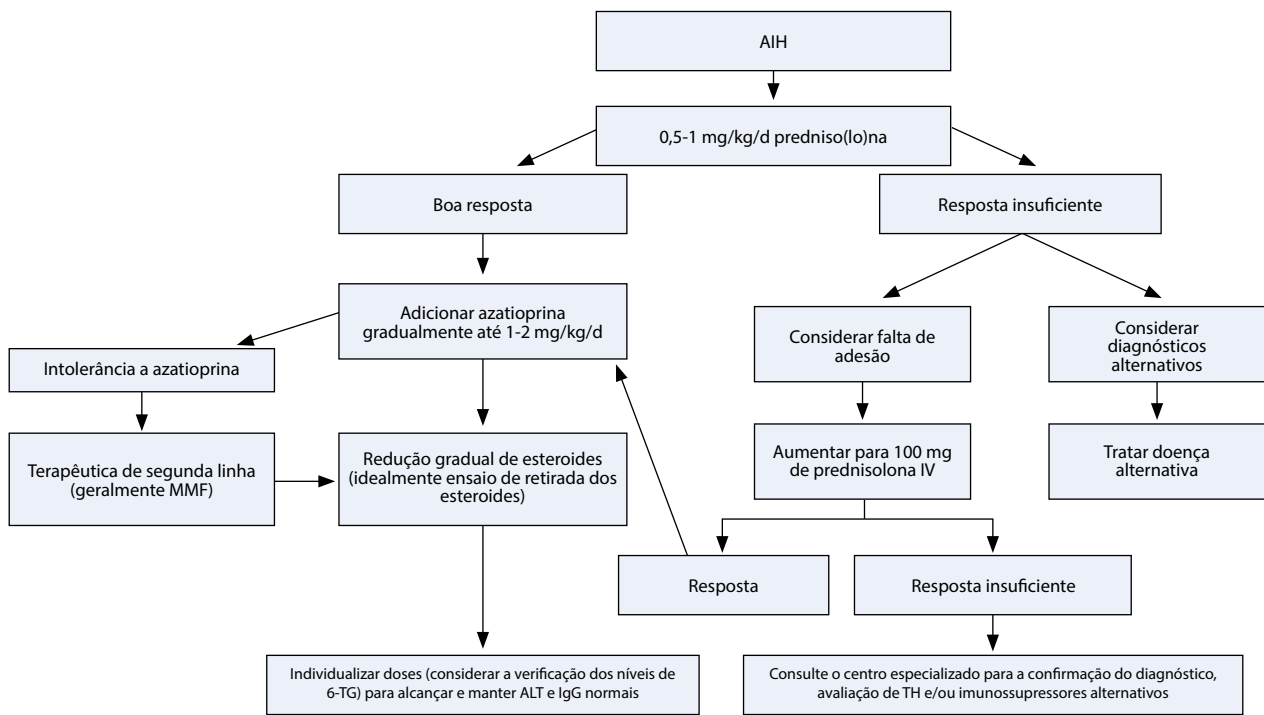


Fig. 4. Estratégia terapêutica em hepatite autoimune. O tratamento requer indução de remissão e terapêutica de manutenção prolongada. A indução é feita por esteroides e são adicionadas tiopurinas como estratégia de poupança de esteroides. Objetivos laboratoriais são a normalização dos níveis de IgG e ALT. MMF, micofenolato de mofetil.

Nestes casos, tem de ser ponderada a avaliação de risco individual de progressão da doença versus (possíveis) efeitos secundários ao tratamento e a avaliação da classificação da doença pode ajudar neste processo. Os estudos em curso sugerem que o Fibroscan também pode ser usado no seguimento. O aumento na rigidez hepática pode ser devido a reativação da doença com um aumento de infiltrados inflamatórios e edema ou devido a fibrose progressiva (ou ambas).

Num recente estudo prospetivo, duplo-cego, aleatorizado, de fase IIb de doentes sem cirrose [193] fez-se a comparação entre terapêutica com budesonido (9 mg/dia) associado a azatioprina (1-2 mg/kg/dia) – administradas durante seis meses – e a imunossupressão convencional à base de prednisona e azatioprina. A budesonida/azatioprina mostrou normalizar as transaminases mais comumente e apresentou menos efeitos secundários, em comparação com a combinação de prednisona (40 mg/dia reduzida para 10 mg/dia) e azatioprina (1-2 mg/kg/dia), sendo superior num end-point pré-estabelecido. A remissão bioquímica completa sem efeitos secundários específicos dos corticoides foi obtida em 47% dos doentes a quem se administrou budesonida vs. 18,4% a quem se administrou prednisolona. No entanto, não estão disponíveis dados de seguimento sobre os parâmetros histológicos e de longo prazo. As taxas de remissão no braço de controlo neste ensaio foram muito baixas e claramente menores do que na série de casos publicados anteriormente, presumivelmente devido ao plano de redução de dose fixa no grupo de prednisona e uma dose de prednisona utilizada bastante baixa. Ao passo que o budesonido neste ensaio foi administrado numa dose elevada até que se observasse uma resposta e o tratamento foi guiado pela resposta, o que não foi caso do braço de controlo, introduzindo um viés no ensaio. No entanto, este ensaio demonstrou a eficácia do budesonido na HAI. O sucesso do uso de budesonido em HAI também foi relatado noutra pequena série de casos [194–196], existindo uma outra série em que se descre-

veu insucesso terapêutico.[197].

A decisão de usar budesonido num determinado doente deve balancear o melhor perfil de efeitos secundários face às incertezas na eficácia a longo prazo. O budesonido tem uma clearance hepática de primeira passagem de 90% e não deve ser utilizada em doentes cirróticos, ou em doentes com shunt peri-hepático, devido ao elevado risco de efeitos secundários nos doentes não protegidos do metabolismo de primeira passagem eficaz [198,199]. Além disso, a decisão deve ser influenciada pela presença de doenças imunomediadas extra-hepáticas simultâneas, visto que é possível que ocorram exacerbações de tais doenças [197,200].

Tabela 7. Proposta de tratamento para doentes adultos com HAI (por exemplo, 60 kg).

Semana	Prednisolona (mg/dia)	Azatioprina (mg/dia)
1	60 (= 1 mg/kg de peso corporal)	-
2	50	-
3	40	50
4	30	50
5	25	100*
6	20	100*
7 + 8	15	100*
8 + 9	12,5	100*
Desde a semana 10	10	100*

Redução de prednisolona para 7,5 mg/dia se as aminotransferases atingirem níveis normais e depois de três meses para 5 mg/dia, reduzindo gradualmente em intervalos de três a quatro meses, dependendo de fatores de risco e da resposta do doente. \*Dose de azatioprina de 1-2 mg/kg de acordo com o peso corporal.

Portanto, a terapêutica de budesonida (9 mg/dia) com azatioprina pode ser considerada em doentes não cirróticos sem trata-

mento prévio com doença em fase inicial e nos quais se prevêem grandes efeitos secundários desagradáveis, específicos dos corticoides. No entanto, temos poucas informações sobre a melhor abordagem em relação à redução da dose no tratamento com budesonido. Devido à curta semivida da budesonido, não é claro se a redução para a dosagem duas vezes por dia (6 mg) e uma vez por dia (3 mg) é razoável, ou se a dosagem três vezes por dia deve ser continuada, reduzindo a dose individual de 3 mg para 2 mg e 1 mg.

24. A predniso(lo)na como terapêutica inicial seguida pela adição de azatioprina após duas semanas é o tratamento de primeira linha da HAI (I)

A dose inicial de predniso(lo)na deve situar-se entre 0,5 e 1 mg/kg/dia. Doses iniciais mais elevadas podem induzir a remissão mais rapidamente, mas à custa de efeitos secundários relacionados com esteroides (II-2)

25. A azatioprina pode ser iniciada sempre que os níveis de bilirrubina sejam abaixo de 6 mg/dl (100 µmol/l) e, idealmente, duas semanas após o início do tratamento com esteroides. A dosagem inicial deve ser de 50 mg/dia, e aumentada, dependendo da toxicidade e da resposta, até uma dose de manutenção de 1-2 mg/kg (II-2)

26. O tratamento da HAI deve ser guiado pela resposta e os regimes de tratamento devem ser individualizados (III)

27. Uma falta de resposta adequada deve levar a uma reconsideração do diagnóstico ou reavaliação da adesão ao tratamento (II-2)

28. Em doentes com resposta subótima, apesar de reconfirmação do diagnóstico e da adesão, a dosagem de prednisolona e azatioprina deve ser aumentada ou devem ser utilizados medicamentos alternativos (consultar a secção de "doentes difíceis de tratar") (II-2)

29. Os doentes com HAI aguda grave devem ser tratados com doses elevadas de corticosteroides intravenosos (≥1 mg/kg) o mais cedo possível. A falta de melhorias no prazo de sete dias deve levar a inclusão na lista de transplante hepático de urgência (III)

A remissão clínica, bioquímica e histológica completa com uma resposta sustentada após a suspensão do tratamento é o objetivo mais desejável do tratamento. No entanto, este não pode ser alcançado na maioria dos doentes. Em 80 a 90% dos doentes, as transaminases melhoram imediatamente após a instituição de tratamento imunossupressor. Em aproximadamente 20% dos doentes, a remissão sustentada após a suspensão do tratamento imunossupressor pode ser conseguida através de terapêutica de tratamento finito (com um período de seguimento mediano de mais de seis anos) [201], o que pode ser melhorado pela aplicação de critérios de objetivos rigorosos antes da suspensão do tratamento (ver abaixo). A ausência de resposta primária ao tratamento imunossupressor verifica-se em apenas uma pequena proporção de doentes com HAI. Por conseguinte, a não resposta (ou resposta muito lenta) deve sempre levar a uma reconsideração cuidadosa do diagnóstico e/ou reavaliação da adesão ao tratamento. Em particular, doentes jovens, não caucasianos com uma apresentação aguda ou fulminante e o achado de necrose confluyente no tecido hepático têm um maior risco de insucesso do tratamento [20,202–205]. Doentes com insuficiência hepática e falta de melhoria da bilirrubina sérica e do score MELD durante o tratamento devem ser encaminhados logo para um centro de transplante e deve ser considerado TH, uma vez que este fenótipo da doença tem uma alta mortalidade sem TH [42,202–206]. Em doentes sem insuficiência hepática e que não respondem ao tratamento inicial, pode aplicar-se um regime de dose aumentada ou estratégias de tratamento alternativas (como discutido em detalhes na secção "populações de doentes especiais") [207].

*Suspensão do tratamento (Fig. 5)*

A maioria dos doentes com HAI respondem bem ao tratamento imunossupressor com base em corticoides e as transaminases séricas melhoram para níveis dentro da normalidade [190,208–210]. A completa normalização das transaminases, bem como a normalização dos níveis de IgG deve ser o objetivo do tratamento em doentes com hepatite autoimune, visto que elevações persistentes das transaminases são preditivas de: (i) uma recorrência após a suspensão do tratamento; (ii) atividade em biópsia hepática; (iii) progressão para cirrose; e (iv) má evolução clínica [185,190–192,208,211,212].

A resolução histológica da doença geralmente fica atrasada depois de se ter atingido o objetivo bioquímico [176]. Não há nenhuma evidência clara de duração adequada do tratamento. No entanto, o tratamento deve ser continuado por tempo suficiente para alcançar a remissão histológica, visto que ainda se encontra hepatite de interface residual em doentes com níveis normalizados de ALT, o que é preditivo de recorrência da doença [212]. Juntamente com as transaminases séricas normalizadas, a normalização de IgG no soro parece também ser preditiva de resolução histológica [108].

O tratamento deve ser continuado durante, pelo menos, três anos e durante, pelo menos, 24 meses após a completa normalização das transaminases séricas e dos níveis de IgG (remissão bioquímica). Tratamentos mais longos podem diminuir a frequência de recorrências e podem, portanto, ser considerados. Para doentes com apresentação inicial grave e baixa tolerância do tratamento de indução, é aconselhável a realização de uma biópsia hepática antes da suspensão do tratamento, visto que achados histológicos são preditivos de progressão da fibrose e de recorrência [108]. Em doentes com continuação da atividade histológica da doença (IAH >3), o tratamento imunossupressor não deve ser descontinuado, visto que é quase certa a ocorrência de recorrência. Um estudo recente mostrou que os níveis de ALT inferiores a metade do limite superior do normal juntamente com níveis de IgG abaixo de 12 g/l foram altamente preditivos de suspensão bem-sucedida do tratamento [213]. Deve ser realizado um ensaio para avaliar a suspensão do tratamento por redução gradual dos agentes imunossupressores, e os doentes devem ser monitorizados de perto. Episódios de atividade de HAI durante a terapêutica de manutenção ou após a redução do tratamento requerem aumento das doses de imunossupressão e impedem a suspensão completa do fármaco (Fig. 5).

Após a retirada do fármaco, é frequente a recorrência da doença (50-90%), o que normalmente ocorre nos primeiros 12 meses após a interrupção do tratamento [201,214–216]. No entanto, também pode ocorrer recorrência mais tarde, o que ressalta a necessidade de monitorização regular dos doentes ao longo da vida, mesmo sem terapêutica imunossupressora [217]. Recorrência é definida como o reaparecimento de elevação de ALT >3 vezes o LSN, de acordo com

## Recomendações de Orientação Clínica

os critérios do GIHA1, mas também pode ocorrer com elevações de ALT mais ligeiras e/ou aumento dos níveis de IgG. A biópsia hepática não é normalmente necessária para confirmar a recorrência, visto que as elevações de ALT são altamente preditivas. Relatou-se uma maior frequência de recorrência associadas a: (i) resposta lenta ao tratamento imunossupressor; (ii) elevação persistente das transaminases séricas e/ou globulinas e IgG no soro; (iii) inflamação residual na biópsia hepática; e (iv) a menor duração do tratamento [191,209,211,218,219]. Em doentes com uma causa despoletante da clínica inicial identificável (e evitável) a recorrência parece ser mais incomum [74].

O tratamento da recorrência corresponde ao tratamento com prednis(ol)ona e azatioprina e é igualmente eficaz na indução de remissão como na terapêutica de indução primária. Contudo, a monitorização de perto após a suspensão do tratamento com deteção precoce da recorrência permite que doses menores de imunossupressores reinduzam a remissão completa. É importante ressaltar que doentes com múltiplas recorrências ou exacerbações mostraram sofrer mais efeitos secundários e ter resultados adversos [201,208,216,220]. Portanto, o tratamento de manutenção nos doentes que tiveram uma exacerbação de doença deve ser mantido de forma permanente.

30. A remissão bioquímica é definida como a normalização da IgG e das transaminases. A remissão histológica é definida como histologia normal ou hepatite mínima (IAH <4 ou equivalente) (II-2)
31. O tratamento imunossupressor deve ser continuado durante, pelo menos, três anos e durante, pelo menos, dois anos após a completa normalização das transaminases e de IgG (II-2)
32. Em doentes sem remissão bioquímica, o tratamento não deve ser descontinuado. Em doentes que tenham estado em remissão bioquímica por mais de dois anos, deve ser considerada uma biópsia hepática antes da suspensão do tratamento. Em doentes com manutenção da atividade histológica da doença (IAH >3), o tratamento também não deve ser descontinuado (II-2)
33. Apenas uma pequena minoria dos doentes fica em remissão, sem terapêutica de manutenção. Um ensaio de suspensão do tratamento requer uma estreita cooperação entre o doente e o médico. A recorrência ocorre mais comumente no prazo de 12 meses após a suspensão do tratamento. No entanto, pode ocorrer recorrência até mesmo muitos anos depois. Por isso, os doentes devem ser monitorizados de perto após a suspensão do tratamento e a vigilância deve ser contínua ao longo da vida. Um aumento de IgG pode preceder o aumento das transaminases na recorrência (II-2)
34. O tratamento da recorrência ou exacerbação pode exigir doses de corticoides semelhantes às do regime de indução.  
A deteção precoce da recorrência permite doses menores de imunossupressores para reinduzir a remissão completa (II-2)
35. Doentes que tenham recebido imunossupressão adequada e que tiveram recorrência durante a suspensão do fármaco, ou que tiveram uma exacerbação durante a terapêutica de manutenção adequada devem ser mantidos em imunossupressão permanentemente (II-2)

### Tratamento de manutenção

Após a reinstituição da terapêutica e a obtenção de resolução clínica e laboratorial, a dose de azatioprina deve ser aumentada para 2 mg/kg/dia à medida que a dose de predniso(lo)na é gradualmente retirada. A azatioprina deve ser posteriormente continuada indefinidamente como terapêutica de manutenção contínua. Os dados sobre a terapêutica de manutenção com monoterapia com azatioprina numa dose de 2 mg/kg/dia são encorajadores em termos de

prevenção de efeitos secundários específicos dos corticoides e de recorrência, sem ocorrência de exacerbações durante a terapêutica de manutenção com azatioprina após um ano e uma taxa de remissão de 83% ao longo de um período de seguimento mediano de 67 meses [179,221,222]. Durante a terapêutica de manutenção com azatioprina, os doentes devem ser monitorizados quanto a citopenias. É possível um risco aumentado de doenças malignas, embora, tal como discutido, isso seja controverso [223]. Numa pequena série de casos de suspensão da azatioprina após uma mediana de cinco anos, 50% dos doentes teve recorrência após uma mediana de sete anos [35]. A principal vantagem do regime com azatioprina evitar o uso de corticoides e os seus possíveis efeitos secundários prejudiciais a longo prazo.

Uma estratégia alternativa é a administração de prednisolona na dose mais baixa possível para manter os níveis de transaminase sérica dentro dos limites normais. As principais vantagens do esquema de dose baixa de prednisolona são evitar a terapêutica com azatioprina a longo prazo em jovens adultos férteis e a eliminação dos riscos teóricos de oncogenicidade e teratogenicidade. O benefício e os potenciais riscos de uma terapêutica de manutenção com azatioprina ou prednisolona possivelmente ao longo da vida devem ser discutidos com os doentes e a escolha da estratégia a aplicar nos doentes que atingiram remissão deve ser individualizada. Os fatores tidos em consideração incluem o estágio da doença hepática e a gravidade da apresentação inicial, a tolerância do tratamento de indução, medições de densidade óssea, doenças associadas e fatores de risco, bem como a idade do doente.

36. Em doentes com doença ligeira e intolerantes à azatioprina, pode ser considerada a monoterapia com prednisolona (II-2)
37. Em todos os outros doentes, a monoterapia livre de esteroides com azatioprina (ou MMF) deve ser o objetivo da terapêutica de manutenção. A dose do tratamento de manutenção deve ser adaptada para sustentar a remissão estável com níveis normalizados de transaminases e IgG. A taxa de recorrência após a suspensão da prednisolona pode ser reduzida por aplicação de azatioprina, numa dose de até 2 mg/kg/dia (II-2)

### Monitorização durante o tratamento

Os parâmetros clínicos e laboratoriais basais dos doentes que tenham iniciado terapêutica de combinação com prednisolona/azatioprina devem ser monitorizados durante as primeiras quatro semanas. À medida que a dose de esteroide é gradualmente reduzida, os intervalos de monitorização podem ser alargados para um a três meses. Os doentes com HAI exigem um acompanhamento ao longo da vida, visto que são frequentes a recorrência e exacerbações mesmo após a remissão completa. A recorrência após a suspensão do tratamento ocorre normalmente dentro de 12 meses. Os doentes devem ser monitorizados de perto após a suspensão do tratamento. Durante o tratamento de manutenção, os doentes devem ser observados em intervalos de três a seis meses.

### Deficiência de TPMT

TPMT é uma enzima envolvida no metabolismo da azatioprina. A azatioprina é convertida em 6-mercaptopurina (6-MP), e este metabolito intermediário é subsequentemente convertido no fígado para 6-tioguanina, ácido 6-tioúrico ou 6-metil mercaptopurina. [224] A genotipagem ou medição da atividade da enzima TPMT, que catalisa a conversão de 6-mercaptopurina em produtos inativos, pode em certa medida prever a toxicidade da



azatioprina [225–227].

Os nucleótidos de 6-tioguanina (6-TGN) que são responsáveis pelas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias da azatioprina também podem causar toxicidade mielossupressiva [228]. Uma conversão deficiente de 6-MP em ácido 6-tioúrico pode aumentar a conversão de 6-MP em a 6-TGN e pode, por conseguinte, aumentar a toxicidade da azatioprina de dose fixa [229]. A baixa atividade de TPMT está associada a vários alelos sendo o mais comum o alelo \*3A. A homozigotia com total deficiência de TPMT é rara (0,3%) e está associada a uma atividade enzimática muito baixa, podendo ser encontrada toxicidade grave devido a uma acumulação de metabólitos 6-MP ativos, embora a genotipagem de TPMT tenha mostrado resultados bastante variáveis na previsão da toxicidade [230,231]. Isto é provavelmente devido a percursos alternativos do metabolismo, penetrância variável e possível indução de substrato da atividade de TPMT [232]. Assim, os doentes que desenvolvem efeitos secundários relacionados com a azatioprina não podem ser seguramente identificados medindo a atividade de TPMT ou genotipagem e os doentes com intolerância à azatioprina mostraram ter atividade de TPMT normal ou quase normal [230,233].

Além disso, tem sido demonstrado em doentes com doença intestinal inflamatória que esta toxicidade pode ser evitada pela utilização de doses baixas, com monitorização cuidadosa de metabólitos no sangue [234–236]. A heterozigotia para o alelo de baixa atividade com atividade enzimática intermediária ocorre em cerca de 10% dos doentes. Em doentes com hepatite autoimune, nem a heterozigotia nem os níveis de metabólitos 6-MP mostraram ser indicadores fiáveis da eficácia ou da toxicidade da azatioprina [231,233,237] e além disso frequentemente encontra-se citopenia devido a cirrose.

No entanto, dada a potencialmente grave consequência do tratamento com azatioprina em doentes com deficiência de TPMT, o benefício em termos de segurança e confiança pode superar os argumentos contra os testes universais, de modo que, se estiverem disponíveis, os testes de TPMT podem ser realizados antes do início da terapêutica com azatioprina nos doentes com HAI. Em doentes com deficiência de TPMT, pode ser utilizado o regime de monoterapia com prednisolona ou uma dose mais baixa de prednisolona em combinação com micofenolato mofetil (MMF). No entanto, como a toxicidade da azatioprina é mais frequentemente encontrada na ausência de deficiência de TPMT, é obrigatório acompanhar de perto todos os doentes que iniciaram a terapêutica com azatioprina, mesmo depois dos testes de atividade de TPMT.

38. Medições de TGN podem ajudar a orientar a dosagem de azatioprina e a detetar possíveis faltas de adesão. Níveis de TGN indetetáveis podem ser devido ao metabolismo alterado ou falta de adesão. Níveis de TGN elevados podem sugerir toxicidade (II-2)

## Populações de doentes especiais

### Gravidez

Para doentes com HAI estável, a questão da concepção e da gravidez surge frequentemente. Já existe uma literatura em evolução na qual se pode basear as recomendações.

Numa grande série de doentes atendidos no Hospital Kings

College entre 1983 e 1998, 18 doentes tiveram 35 gestações; foram relatados 31 nados vivos. Anomalias congénitas foram observadas em apenas dois casos [82]. Ocorreram exacerbações na atividade da doença durante quatro gestações e em outras quatro nos três meses após o parto. Numa série expandida da mesma instituição, foram relatadas 81 gestações em 53 mulheres com 41% das gestações ocorridas no contexto de cirrose [81]. No momento da concepção, 61 gestações (75%) estavam em terapêutica para HAI e 75% das doentes estavam a receber terapêutica farmacológica. Destas, 27 doentes estavam em monoterapia com prednisolona (dose média de 10 mg/dia, intervalo de 2,5 mg-40 mg), sete estavam em monoterapia com azatioprina (intervalo de 1 mg/kg/dia-2 mg/kg/dia) e 25 doentes estavam com terapêutica combinada de azatioprina (intervalo de 1-2 mg/kg/dia) e prednisolona (dose média de 5 mg/dia, intervalo de 2,5-20 mg). Além disso, uma doente recebeu tacrolimus (2 mg/dia) em conjugação com prednisolona [81]. Entre as doentes que tomavam medicamentos, 46 (74%) mantiveram-se estáveis no seu regime de medicação durante mais de um ano antes da concepção.

A taxa de nados vivos (LBR) foi de 73% (59/81). A prematuridade ocorreu em 12/59 (20%) e seis crianças (11%) tiveram de ser admitidas na unidade de cuidados especiais neonatais (SCBU). Nas mães que tinham cirrose no momento da concepção, a LBR foi menor e a necessidade de admissão na SCBU foi maior. A taxa global de complicações maternas foi de 31/81 (38%) concepções. Ocorreu uma exacerbação na atividade da doença em 26/81 (33%) gestações. Um acontecimento adverso materno grave (morte ou necessidade de transplante de fígado) durante ou até 12 meses após o parto, ou a descompensação hepática durante ou até três meses após o parto, ocorreu em nove gravidezes (11%) e foi significativamente mais comum nas mulheres com cirrose. A terapêutica materna não teve impacto significativo na LBR, na taxa de terminação, na taxa de aborto ou no período gestacional. A propensão para recorrência de HAI subjacente foi maior em doentes que estavam sem tratamento ou que tiveram um recorrência da doença no ano anterior à concepção. Nas doentes que tiveram uma exacerbação associada à gravidez era maior a propensão a descompensação do ponto de vista hepático. É importante ressaltar que não foram relatadas outras anomalias congénitas além das relatadas no relatório original [81].

Em uma série alemã, foram relatadas 42 gestações em mulheres com HAI e 11 resultados adversos com complicações maternas graves em quatro [238]. Os resultados adversos inexplicáveis estavam associados à presença de anticorpos anti-SLA/LP e anti-Ro/SSA. Ocorreram episódios durante a gravidez em 21% das doentes, enquanto 52% das doentes tiveram episódios pós-parto. Numa pesquisa com 63 gestações em doentes com HAI, foi observada uma maior taxa de cesariana, mas nenhum aumento na taxa de nados-mortos ou de malformação fetal [239].

Em todas estas grandes séries, não existiu nenhuma relação aparente entre o uso de azatioprina durante a gravidez e um resultado adverso. Em grandes estudos de doentes com doença inflamatória intestinal (DII), a segurança relativa da azatioprina ou 6-MP durante a gravidez também foi bem estabelecida [240]. Com efeito, os resultados de uma meta-análise a avaliar o resultado em mulheres com DII expostas a tiopurinas, as taxas de probabilidade combinadas para baixo peso ao nascer, nascimento prematuro e anormalidades congénitas foram de 1,01 (IC (intervalo de confiança) de 95% 0,96, 1,06), 1,67 (IC de 95% 1,26, 2,20), e 1,45 (IC de 95% 0,99, 2,13), respetivamente. Nos homens, a taxa de probabilidade combinada para anomalias congénitas foi de 1,87 (IC de 95% 0,67, 5,25) [241].

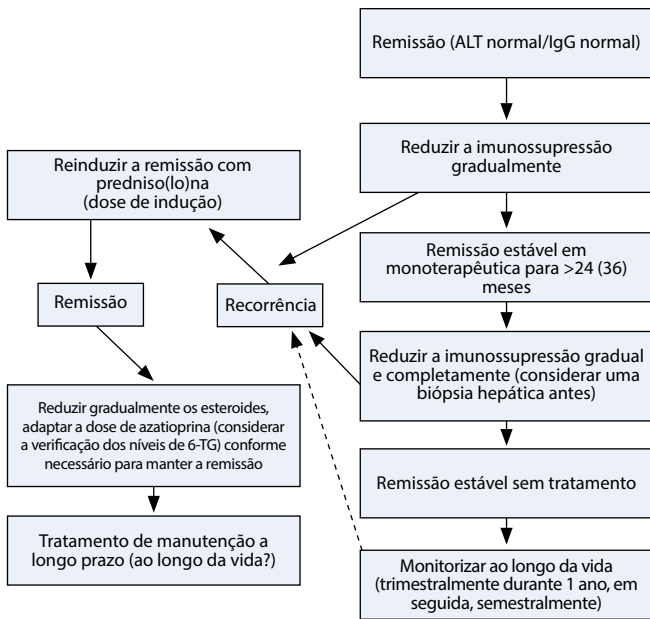


Fig. 5. Seguimento de doentes com hepatite autoimune que atingiram remissão. Note-se que a remissão livre de fármacos da hepatite autoimune é pouco frequente e não pode ser conseguida na maioria dos doentes.

Portanto, a continuação deste fármaco durante a gravidez parece ser justificada. Além disso, numa pequena série de casos, 14 doentes nas quais a imunossupressão foi reduzida durante a gravidez, após o parto (ou nado-morto numa doente), 12/14 doentes tiveram um episódio rápido de HAI [79].

A HAI também pode aparecer pela primeira vez durante a gravidez ou (mais frequentemente) no período pós-parto imediato [80,242]. Apresentações de doença nestas fases devem ser tratadas da mesma forma que nas doentes que não estão grávidas. Em geral, as grandes séries disponíveis suportam uma estratégia de ajuste mínimo para imunossupressão padrão (prednisolona/azatioprina) no decorrer da gravidez, para que o risco de exacerbações possa ser minimizado durante a gravidez e o pós-parto. De modo semelhante, deve ser dada a devida consideração à terapêutica com inibidor da calcineurina (CNI), embora os dados exatos respeitantes à utilização contínua de CNI durante a gravidez possam apenas ser extrapolados de séries de transplante [79,80,243].

A decisão final de modificar a imunossupressão antes da concepção ou durante a gravidez deve ser baseada na perceção do risco para a doente e para a gravidez. Inquestionavelmente, as doentes com cirrose estabelecida estão em maior risco de ter resultados adversos durante a gravidez e no primeiro ano após o parto e, por conseguinte, este grupo deve receber o máximo de atenção durante este período. Não obstante o facto de a azatioprina ser considerada um fármaco de categoria D pela Food and Drug Administration dos EUA [244], tanto a azatioprina como a 6-MP demonstraram segurança relativa na gravidez. Em contraste, o MMF que é da mesma categoria, tem um risco significativamente maior de teratogenicidade e deve ser interrompido antes de se considerar a gravidez e evitado por completo [245].

No que diz respeito à amamentação no contexto de hepatite autoimune e imunossupressão, existem poucos dados. Os dados disponíveis são derivados do uso para outras condições, tais como DII ou patologias reumatológicas. Em geral, a azatioprina ou 6-MP é considerada segura para a amamentação, embora

possam ser detetadas pequenas quantidades de metabolito no leite materno. No entanto, isto não parece resultar em complicações para a alimentação do bebé [246,247].

39. A AIH controlada não é uma contraindicação nem para a gravidez nem para o aleitamento materno (II-2)  
 O tratamento de manutenção de azatioprina mais/menos predniso(lo)na deve ser continuado (II-2)  
 Podem ocorrer episódios ligeiros no primeiro trimestre da gravidez e, em particular, após o parto e pode ser necessário o aumento transitório da imunossupressão (II-2)  
 O MMF é contraindicado na gravidez (II-2)

## Crianças

Como discutido na seção "Epidemiologia da HAI", a HAI é observada em todas as idades e raças, e uma coorte considerável de doentes é cada vez mais derivada da transição desde hospitais pediátricos. Os princípios gerais da gestão da HAI que se apresenta na infância são semelhantes aos apresentados em doentes adultos, com algumas ressalvas. As indicações de terapêutica são semelhantes [248]. Várias séries de grandes dimensões têm demonstrado que a doença parece ser mais agressiva na apresentação do que o observado em adultos com HAI. Não é claro se isso se relaciona com a presença de outras doenças autoimunes, atrasos no diagnóstico ou suscetibilidade genética [249]. Da mesma forma, a potencial sobreposição com uma entidade de doença alternativa, especificamente CEAI (colangite esclerosante auto-imune), complica a via de diagnóstico [52,248,250,251].

Uma vez que no momento do diagnóstico, mais de 50% das crianças têm evidência de cirrose e as formas mais ligeiras da doença não são geralmente observadas, justifica-se o início do tratamento precoce após o diagnóstico [52,248,250,251]. O curso agressivo da doença e a evidência de que atrasos no diagnóstico podem afetar o prognóstico legitimam a terapêutica precoce com fármacos. Tal como acontece com a HAI nos adultos, o tratamento pode ser negado apenas em raras circunstâncias, a maioria especificamente no contexto de cirrose sem atividade inflamatória, e somente após consultar um hepatologista especializado.

## Regimes de tratamento de HAI na infância

Em comparação com a HAI nos adultos, os regimes de tratamento em crianças provêm principalmente de escassos grandes centros e refletem o viés de experiência dessas instituições [52,248,250–257]. Até recentemente, não tinha sido realizado nenhum estudo aleatorizado na gestão da HAI na infância [258]. No entanto, apesar da falta de estudos controlados em crianças com HAI, vários relatos documentaram a eficácia dos regimes de tratamento de indução a um nível semelhante ao dos doentes adultos com enzimas hepáticas normais em até 90% dos doentes após seis a nove meses de terapêutica [52,248,250–252].

Até agora, a prednis(ol)ona tem sido o esteio da terapêutica em praticamente todos os regimes relatados para crianças, e é tipicamente administrada inicialmente numa dose de 1-2 mg/kg por dia (até 60 mg por dia) [52,248,250,251]. Porém, existe variabilidade em relação à redução gradual da dose de corticoides. Os pareceres diferem em relação a este aspeto do tratamento, com algumas instituições a defender a rápida mudança para a terapêutica de corticoides em dias alternados, para minimizar os efeitos no atraso do crescimento. Em contraste, outros centros favorecem um esquema diário de dose baixa de prednis(ol)ona.

Visto que existe uma preocupação junto de médicos, pais e filhos relativamente ao efeito da terapêutica com doses elevadas no crescimento linear, crescimento ósseo e cosmese, é geralmente recomendada a introdução precoce da azatioprina (1-2 mg/kg por dia) ou 6-MP (1,5 mg/kg por dia) para todas as crianças, a menos que existam contraindicações [52,248,250,251].

Um estudo recente importante avaliou um regime de indução alternativo em crianças e adolescentes com HAI [258]. Representa atualmente o único ensaio controlado duplo-cego de terapêutica em HAI na infância. Usando o budesonido como uma alternativa à prednisona, 46 doentes foram incluídos num estudo prospetivo, duplo-cego, aleatorizado, controlado ativamente, multicêntrico de fase IIb, de seis meses, que comparou o budesonido em 19 doentes (administrada em doses de 3 mg duas ou três vezes ao dia) com 27 doentes que receberam prednisona (40 mg/dia reduzida para 10 mg/dia). Ambos os grupos receberam azatioprina (1-2 mg/kg/dia), seguido de mais seis meses de terapêutica com budesonida após os seis meses iniciais (aqui já sem ocultação)..

O objetivo de eficácia primária foi definido como remissão bioquímica completa (ALT e AST normal no soro), sem efeitos secundários específicos dos corticoides. Os resultados não identificaram diferenças estatisticamente significativas na percentagem de doentes que atingiu o objetivo primário entre os grupos de budesonida (3/19; 16%) e prednisona (4/27; 15%) após seis meses de tratamento, nem na percentagem de doentes com remissão bioquímica (budesonida, 6/19 [32%]; prednisona, 9/27 [33%]), ausência de efeitos secundários específicos dos corticoides (budesonida, 10/19 [53%]; prednisona, 10 de 27 [37%]). Em geral, houve significativamente menor ganho ponderal no grupo de budesonida ( $1,2 \pm 3,5$  kg vs.  $5,1 \pm 4,9$  kg no grupo de prednisona ( $p = 0,006$ )). No ramo subsequente sem ocultação de seis meses de duração do estudo, um total de 42 doentes recebeu budesonido e após este período 46% destes doentes atingiram remissão completa. Com base nestes dados, o budesonido oral com azatioprina pode induzir e manter a remissão em doentes pediátricos com HAI e pode ser considerada como terapêutica alternativa à prednisona em doentes não cirróticos. Os efeitos a longo prazo deste regime no crescimento ósseo e no crescimento linear ainda não foram avaliados.

O uso de azatioprina isoladamente como um regime de manutenção em crianças é limitado. Em cinco doentes elegíveis que foram retirados da terapêutica dos corticoides, 4/5 permaneceram em remissão [252]. A ciclosporina A também tem sido utilizada como regime alternativo de indução, embora não seja possível identificar nenhuma vantagem desta terapêutica em relação aos regimes de indução padrão [255]. O MMF tem sido utilizado em crianças como um regime de resgate em caso de falta de resposta da doença [253]. De 26 doentes com doença hepática autoimune, 18 responderam ao tratamento e, desses, 14 com total normalização das transaminases no seguimento [253]. Curiosamente, dos que não obtiveram resposta, seis tinham CEAI.

Como os doentes adultos, todas as crianças devem ser avaliadas quanto à evidência de imunidade contra infeção por hepatite A e hepatite B (VHB) e vacinadas em conformidade [259]. Da mesma forma, a avaliação da densidade óssea deve ser realizada no momento do diagnóstico e durante o seguimento, como descrito nos adultos.

40. As crianças com HAI necessitam de doses mais elevadas de esteroides no início da terapêutica. Fora isso, os princípios de gestão de HAI em crianças são semelhantes aos aplicáveis em adultos (II-2)

### Comorbilidade e velhice

A individualização da terapêutica pode ser apropriada para determinados grupos de doentes. Ao tomar a decisão de elaborar estratégias de gestão, é preciso considerar a presença de comorbilidade em conjunto com a gravidade da doença e os objetivos do tratamento. A este respeito, é possível identificar certas categorias de doentes, tais como: doentes com evidência de osteoporose no início da doença, doentes com diabetes mellitus e síndrome metabólica estabelecida, doentes com hepatite viral coexistente, tal como infeção por VHB ou VHC. De modo semelhante, devem ser consideradas as estratégias de tratamento de doentes que apresentem a doença em idades avançadas, que podem ter uma doença mais responsiva a terapêutica e que também terão menos sintomas no início da doença [35,44,260].

### Velhice

Os doentes com idade avançada são muitas vezes menos sintomáticos na apresentação da doença [35,44] e também terão melhor resposta bioquímica à terapêutica [35,260,261]. Além disso, influências genéticas, em particular, uma maior prevalência dos alelos HLA DR4 neste grupo parecem pelo menos contribuir em parte, nas populações ocidentais, para este fenótipo clínico de doença mais responsiva [260]. Na experiência de um único centro dos EUA, a prevalência de cirrose na avaliação inicial foi identificada como sendo de 33% em doentes >60 anos em comparação com uma prevalência de 10% no grupo de comparação de doentes que tinham idade <30 anos na apresentação inicial [260]. Foram relatados achados semelhantes em relação à prevalência de cirrose ou fibrose mais avançada (F3) no Japão [261]. Estes doentes também apresentaram maior prevalência de outras doenças autoimune concomitantemente [260,262]. Nestes estudos, os doentes >60 anos foram todos tratados com regimes padrão de corticosteroides e azatioprina.

Em contraste com o doente idoso com cirrose estabelecida ou inflamação marcada, uma questão não resolvida, particularmente entre doentes idosos, é a presença de atividade de interface ligeira, com baixa actividade necroinflamatórias na biópsia hepática [263]. Nesse contexto, uma pergunta não respondida é se estes doentes devem ser tratados, especialmente se existir outra comorbilidade. Numa série de doentes a partir da década de 1970, a sobrevida a dez anos foi de 90% [180], embora um estudo mais recente da Clínica Mayo tenha descrito uma série de resultados, incluindo insuficiência hepática progressiva, ascite e CHC durante um intervalo de seguimento de dez anos (intervalo, 2,7-19,9 anos) [181]. Estes doentes não tratados com doença ligeira também foram menos propensos a melhoria clínica (12% vs. 63%) e tiveram uma sobrevida a dez anos de 67% em comparação com um grupo de controlo tratado, cuja sobrevida foi de 98% [181]. É digno de nota, contudo, que estes resultados refletem apenas um pequeno número de doentes. Num estudo Canadano, a ausência de sintomas na apresentação não se traduziu em piores resultados em comparação com os doentes tratados, mas no seguimento 25% dos doentes desenvolveram sintomas [44]. Pragmaticamente, é necessária a avaliação clínica caso se pretenda embarcar numa estratégia de espera vigilante. O seguimento de perto desses doentes é essencial, visto que a ativação e os episódios podem ocorrer a qualquer momento, ocasionalmente décadas após a apresentação inicial. Se os testes de função hepática permanecem anormais ou piorarem, então é apropriado repetir a biópsia hepática e o tratamento deve ser iniciado.

Em doentes idosos ou em doentes com comorbilidades, a escolha da terapêutica com corticoides deve ser considerada com

## Recomendações de Orientação Clínica

cuidado. Para doentes sem cirrose, nos casos em que os efeitos secundários graves relacionados com corticoides forem suscetíveis de agravar diabetes mal controlada, osteoporose e psicose, a terapêutica de budesonida 9 mg/dia mais azatioprina 1-2 mg/kg/dia pode ser uma escolha apropriada [193]. Embora estes objetivos não tenham sido avaliados a longo prazo, o conhecimento atual favorece esta abordagem. Claramente, devem ser realizadas tentativas de retirada precoce da corticoterapia.

### *Presença de osteopenia/osteoporose*

Nos ensaios de imunossupressão clássicos em HAI, os efeitos secundários foram particularmente problemáticos nos regimes de monoterapia com corticoides. Foi relatada a presença de fácies cushingoide e pescoço de búfalo em até 50% dos doentes e diabetes mellitus em 15-20% dos doentes [176-178,186]. Os relatos de hipertensão, psicose, desenvolvimento de cataratas, osteoporose e fractura vertebral relacionada com osteoporose foram na ordem dos 5 a 10% e, embora menos frequentemente vistos em regimes combinados, a prevalência destes efeitos secundários é, no entanto, de aproximadamente 5% [176-178,186].

A nível mundial, estima-se que mais de 200 milhões de indivíduos sofram de osteoporose, sendo a maior complicação relacionada com o aumento da fragilidade do osso e a subsequente redução da qualidade de vida, morbidade e mortalidade [264]. Embora a osteoporose induzida por corticoides represente apenas uma fração da população osteoporótica, o seu impacto é importante em termos de complicações. Por exemplo, doentes com HAI, que podem receber vários cursos de corticoides de dose alta (dose diária  $\geq 15$  mg e exposição cumulativa  $> 1$  g), têm um risco substancialmente aumentado de fratura [265]. Há uma margem considerável para intervir em doentes suscetíveis usando medidas preventivas. Além disso, apesar de inúmeros dados que estão disponíveis em relação à intervenção na saúde óssea, estima-se que apenas entre 5 e 62% dos doentes em terapêutica de glucocorticoides nos Estados Unidos e na Europa recebam terapêuticas preventivas adequadas [266].

Em 2003, foram publicadas as normas de orientação combinadas do American College of Gastroenterology (ACG) e da American Gastroenterological Association (AGA), recomendando alterações de estilo de vida e terapêutica médica, incluindo cálcio suplementar, vitamina D e bifosfonatos, para prevenir ou tratar a perda óssea em doentes que recebem terapêutica com corticoides a longo prazo [267]. De facto, a implementação destas recomendações de orientação numa população de doentes com DII levou à deteção de osteopenia e osteoporose na maioria dos doentes que preenchiam critérios das recomendações de orientação para realização de densitometria radiológica de dupla energia (DEXA) [268]. Curiosamente, a avaliação de um tipo de estratégia semelhante de cada centro terciário de gastroenterologia e hepatologia com origem nos EUA sugeriu que os médicos de cuidados terciários eram mais propensos a recomendar medicamentos para a saúde óssea, alterações de estilo de vida ou exames DEXA aos doentes se eles tivessem HAI, DII, ou se fossem fumadores, tivessem doença hepática ou uma história de osteoporose ou osteopenia. Notavelmente, fratura prévia, idade avançada, uso de corticoides e índice de massa corporal reduzido não foram associados a recomendações de médicos de centros terciários para a saúde óssea no estudo [269].

Pragmaticamente, e consistente com as recomendações anteriores respeitantes à doença hepática colestática e, em particular CBP, para doentes com HAI, a avaliação da densidade mineral óssea (DEXA) é um guia útil para o tratamento e deve ser rea-

lizada, quando possível, em provavelmente todos os doentes na apresentação, juntamente com a avaliação de seguimento entre um e cinco anos, dependendo resposta a terapêutica e do risco geral de osteoporose, embora, não possam ser utilizados dados específicos para apoiar esta afirmação. O uso de suplementos de cálcio e vitamina D é apoiado por dados epidemiológicos com redução ou reversão comprovada na taxa natural de perda óssea, mas não há dados de ensaios que apoiem ou refutem esta abordagem na HAI, enquanto que uma terapêutica de reposição hormonal parece ser eficaz em doentes do sexo feminino pós-menopausa. Existem dados experimentais que sustentam o uso de bifosfonatos (particularmente alendronato) quando está presente osteoporose [270,271].

41. A medição da densidade óssea é recomendada no início da terapêutica com esteroides. A suplementação de vitamina D e toma adequada de cálcio devem ser recomendadas a todos os doentes a receber terapêutica com esteroides (II-2)

### **Doentes difíceis de tratar**

A maioria dos doentes, mas nem todos, respondem bem ao tratamento convencional, e aqueles que não respondem podem desenvolver efeitos secundários relacionados com o tratamento. Dependendo dos critérios de remissão utilizados (resposta completa com a atividade normal de aminotransferase, concentração normal de imunoglobulina e histologia normal ou apenas normalização bioquímica), pelo menos 10-15% dos doentes parecem ser refratários ao tratamento padrão, como resultado de falta de adesão, adesão parcial ou verdadeira não resposta. Além disso, alguns doentes podem ter síndromes variantes com características de CEP ou CBP, prejudicando a total normalização das enzimas hepáticas. Finalmente, as comorbilidades podem limitar as opções terapêuticas e, assim, alterar a gestão da doença.

A resposta bioquímica à imunossupressão padrão é a regra e é muitas vezes é vista como um critério de diagnóstico adicional. Como resultado, a não resposta deve fazer questionar o diagnóstico e a adesão ao tratamento. A ausência de resposta não está bem definida na HAI. A ausência de redução de transaminases em mais de 25% após duas semanas deve ser considerada como não resposta. Numerosas doenças podem assemelhar-se à HAI, incluindo doença de Wilson, NASH, LHIF e formas atípicas de CEP ou CBP (síndromes variantes). Estas condições podem não ser reconhecidas na apresentação e deve reconsiderar-se se é observada não resposta aparente. Além disso, a HAI pode sofrer transições durante o seu curso, com uma síndrome colestática emergente que pode ser refratária ao tratamento original (não resposta secundária). Por fim, outra condição pode sobrepor-se ao processo original durante o curso da HAI, tal como infeção viral, toxicidade do fármaco ou fígado gordo.

### *Não resposta*

Devem ser considerados diferentes graus de não resposta: resposta nula (insucesso do tratamento) com ou sem gravidade imediata e resposta incompleta (parcial) que requer gestão terapêutica individualizada. Em doentes com resposta subótima, apesar de reconfirmação de diagnóstico e adesão, a dosagem de prednisolona e azatioprina deve ser aumentada ou devem ser utilizados medicamentos alternativos.

### *Insucesso do tratamento*

## A) Com gravidade imediata

Um cenário particularmente desafiante é a apresentação aguda grave. De facto, é mais provável a observação de insucesso do tratamento nos doentes que apresentam doença (sub)fulminante. Infelizmente, há uma escassez de dados publicados sobre doentes com HAI aguda grave na apresentação; a maioria consiste principalmente de relatos de casos ou pequenas séries de casos com critérios de inclusão variados [42,206,272,273]. Como resultado, não fica claro se estes doentes devem receber corticosteroides, ser incluídos com prioridade na lista para LT, ou ambos; e se os corticosteroides forem de facto iniciados, como e em que momento deve ser definida a falha do tratamento médico [274]. No entanto, o prognóstico é mau, com uma mortalidade global que varia de 19% a 45% e uma taxa de necessidade de TH que varia de 9% a 81%. O maior estudo veio do Reino Unido e incluiu 32 doentes com HAI com apresentação aguda grave e com INR de  $\geq 1,5$  em qualquer momento, sem evidência histológica de cirrose [272]. Vinte e três doentes foram tratados com corticosteroides ( $\leq 40$  mg/dia), dos quais dez (48%) necessitaram de TH, enquanto todos os nove doentes não tratados necessitaram de TH ( $p = 0,01$ ). Os doentes não tratados demonstraram pontuações MELD mais elevadas na apresentação e uma diminuição não significativa em episódios de sepsis, mas não foi observada diferença na ocorrência de sepsis ou mortalidade entre doentes não tratados ou tratados. Entre os doentes tratados, não foi observada diferença nas pontuações MELD entre os que responderam ao tratamento e naqueles em que o tratamento falhou, e dois doentes que já demonstravam encefalopatia hepática foram resgatados de TH por corticosteroides. Ocorreram seis mortes (19%), todas pós-transplante. Em conjunto, os dados disponíveis sugerem (com um nível muito baixo de evidência) que todos os doentes devem ser considerados para uma tentativa terapêutica com corticosteroides o mais rapidamente possível e com doses elevadas o suficiente ( $\geq 1$  mg/kg), provavelmente por via intravenosa [275], mas deve manter-se em mente o risco de infeções em insuficiência hepática, o qual pode justificar o uso de antibióticos profiláticos e agentes antifúngicos [206]. O TH tem de ser considerado uma alternativa, mas o momento adequado para tal é desconhecido. Embora não tenha sido identificado nenhum cut-off demonstrou-se que a ausência de melhoria na bilirrubina sérica, MELD-Na ou UKELD, no prazo de sete dias, nas apresentações ictericas de HAI tem um forte valor prognóstico negativo e deve levar à consideração precoce de estratégias terapêuticas alternativas, incluindo TH [204].

## B) Sem gravidade imediata

Outros doentes podem apresentar insucesso do tratamento definido por uma falta de melhoria ou apenas uma melhoria mínima nos parâmetros clínicos e laboratoriais após várias semanas de tratamento padrão, mas sem insuficiência hepática. É um evento raro (provavelmente menos de 5%) desde que o diagnóstico original tenha sido corroborado e a adesão à terapêutica confirmada. Quando se suspeita de falta de adesão ou alteração do metabolismo da azatioprina, pode ser útil a medição de metabolitos TGN ativos, embora o intervalo-alvo não tenha sido inteiramente determinado na HAI. Normalmente, recomenda-se 235-450 pmol por  $8 \times 10^8$  eritrócitos, por analogia com a doença de Crohn [276,277]. Recentemente, concentrações de TGN

$>220$  pmol por  $8 \times 10^8$  eritrócitos mostraram estar associadas à remissão em doentes com HAI [278]. Nestes doentes que não respondem ao tratamento ou cuja resposta é muito lenta, muito lenta, a recomendação usual, com base em dados limitados [207], é aumentar a predniso(lo)na para cerca de 60 mg/dia (durante pelo menos um mês) e a azatioprina para 2 mg/kg/dia, se tolerado, tal como aprovado pelas recomendações de orientação da AASLD e da BSG [34,40]. As características clínicas e laboratoriais podem melhorar, mas a maioria dos doentes permanece em risco de efeitos secundários relacionados com o fármaco e/ou progressão da doença [207]. Na verdade, nos doentes sem resposta, pode ser necessária a imunossupressão alternativa (ver abaixo) e para esses doentes deve ser procurado aconselhamento especializado precocemente.

*Resposta incompleta*

A resposta incompleta é definida pela ocorrência de alguma melhoria nos parâmetros clínicos, bioquímicos e histológicos, mas sem atingir a resolução completa. Inclui enzimas hepáticas anormais ou presença de hepatite de interface numa biópsia hepática realizada em doentes com testes hepáticos normais. Ainda não está claro qual é a melhor estratégia. Em alguns doentes tratados com regime à base de budesonido, (9 mg/dia) e este é insuficiente para induzir e/ou manter a remissão deve ser considerada a substituição da budesonido pela predniso(lo)na ( $>20$  mg/dia inicialmente) [279]. Noutros doentes tratados com regime à base de predniso(lo)na, geralmente não se recomenda o aumento da dose de predniso(lo)na para  $>10$  mg/dia a longo prazo devido aos efeitos secundários [40]. O aumento da dose de azatioprina para 2 mg/kg/dia, a dose para prevenir recorrência sem corticosteroides [222], juntamente com 5-10 mg/dia de predniso(lo)na é uma opção mais atraente. Alternativamente, podem ser considerados outros fármacos imunossupressores (ver abaixo). Seja qual for o regime utilizado, é recomendada a repetição da biópsia hepática após mais 18-24 meses [40]. O objetivo ideal com resolução bioquímica e histológica completa pode não ser possível em alguns doentes e o objetivo deve ser a menor atividade bioquímica possível com um mínimo de efeitos secundários. Embora não tenha sido claramente identificado nenhum limite de transaminase, é geralmente aceite que os tratamentos devem ser ajustados para manter o nível de transaminase sérica inferior a três vezes o LSN para reduzir a probabilidade de hepatite de interface agressiva e progressão da doença [212,280]. Medidas histológicas da atividade da doença atenuada (por exemplo IAH $<5/18$ ) podem ser um guia mais fiável para estes casos difíceis de gerir.

*Terapêuticas medicamentosas alternativas para respostas insatisfatórias*

As escolhas atuais da terapêutica imunossupressora de segunda linha incluem MMF e CNI (ciclosporina ou tacrolimus). Têm sido utilizados muitos agentes com sucesso variável, mas nenhum deles foi testado num ensaio aleatorizado controlado. A sua utilização na HAI tem sido largamente extrapolada a partir da experiência em TH. Os seus maiores benefícios são a atividade imunossupressora potente com um rápido início de ação, mas esses agentes exibem os seus próprios efeitos secundários: hipertensão, disfunção renal, diabetes mellitus, hiperlipidemia e distúrbios neurológicos para CNI; diarreia, leucopenia e teratogenicidade para MMF, assim como aumento do risco de malignidade a longo prazo para ambos [281]. Infelizmente, a evidência disponível para a sua utilização na HAI baseia-se principalmente em pequenas séries de casos, predominantemente séries de casos

## Recomendações de Orientação Clínica

retrospectivos cuja interpretação é dificultada pela heterogeneidade dos resultados, dosagem e indicação de terapêutica (não resposta ou intolerância).

### MMF

O MMF é um inibidor de monofosfato de inosina com efeitos na proliferação de linfócitos T e B [45]. Um estudo prospectivo, não controlado, examinou o papel do MMF (1,5-2 g/dia) em combinação com prednisolona como terapêutica de primeira linha em 59 doentes com HAI e naíve ao tratamento e descobriu que 88% responderam ao tratamento (normalização das transaminases e  $\gamma$ -globulinas), 37% alcançaram a remissão sem prednisolona e apenas dois tiveram que interromper MMF devido a efeitos secundários graves [45]. Mesmo que estes resultados pareçam promissores, são necessários mais dados, incluindo resultados histológicos, para que o MMF possa ser recomendado como um tratamento de primeira linha alternativo. Várias séries de casos relataram experiência com MMF em doentes intolerantes à azatioprina ou com resposta insuficiente a este fármaco. A maioria dos estudos tem utilizado 2 g/dia em doses divididas e, embora geralmente seja bem tolerado, até um terço dos doentes interromperam o MMF devido a efeitos secundários em algumas séries [282]. Em doentes intolerantes à azatioprina, o MMF parece ser uma alternativa eficaz com taxas de resposta entre 43% (12/28) e 88% (8/9) [283,284]. Em doentes adultos com doença refratária, a eficácia parece ser muito menor, uma vez que apenas 0% (0/12) a 25% (08/02) dos doentes entra remissão bioquímica completa, apesar de a melhoria bioquímica ocorrer na maioria e a necessidade de corticoides também diminui [283,284]. A experiência em crianças é mais favorável, com uma taxa de resposta de 67% (14/20) [253]. Deve ter-se em mente que o MMF está contraindicado na gravidez, o que poderá tornar preferível outros fármacos nos doentes em idade fértil.

### CNI

Os CNI mostraram-se eficazes numa variedade de séries de casos em doentes refratários. No entanto, parece que uma vez o tratamento com CNI iniciado, é quase sempre impossível reduzir as doses destes fármacos.

#### a) Ciclosporina

A experiência da ciclosporina em HAI na população pediátrica é principalmente como tratamento primário em doença grave ou para evitar efeitos secundários dos corticoides. As séries relataram consistentemente uma boa eficácia com uma taxa de resposta bioquímica entre 84 e 100% [255,256,285]. A evidência para a ciclosporina em adultos com HAI não responsiva é muito menor, mas mais uma vez foi relatada uma alta taxa de resposta bioquímica ( $\geq 80\%$ ) a uma dose de 2-3 mg/kg/dia em pequenas séries (com um máximo de seis doentes) [286,287]. No entanto, o número de doentes é limitado e não há relatos a longo prazo disponíveis.

#### b) Tacrolimus

A situação é semelhante com o tacrolimus, que foi usado predominantemente como terapêutica de resgate em pequenas séries, com um máximo de 13 doentes ou relatos de casos, e uma dose de 1 a 6 mg/dia [288,289]. Na maior experiência de centro único com HAI refratária ou intolerância a outros fármacos imunossupressores, 12/13 doentes obtiveram normalização dos testes hepáticos sob tacrolimus (média de nível mínimo de 6 ng/ml) [290]. Além disso, o tacrolimus foi bem-sucedido em 7/9 casos bem

documentados de HAI grave não responsiva, como relatado recentemente por um outro centro [204]. Em conjunto, estes dados sugerem que o tacrolimus mostra ser promissor na HAI não responsiva e é provavelmente seguro, embora a limitação de todas as séries se relacione com o curto grau de seguimento.

### Outra terapêutica imunomoduladora

Têm sido utilizados outros agentes com evidência anedótica de eficácia, incluindo ciclofosfamida (1-1,5 mg/kg/dia) [291], metotrexato (7,5 mg/semana) [292], rituximab (1000 mg, com duas semanas de intervalo) [293] e infliximab (5 mg/kg no dia 0, semanas dois e seis, e posteriormente de quatro a oito semanas, dependendo do laboratório e do curso clínico) [294]. Anticorpos antifatores de necrose tumoral (TNF) também podem induzir uma doença hepática imunomediada semelhante a HAI. [295,296]. O uso e a eficácia do sirolimus foram inicialmente relatados no contexto de HAI pós-transplante [297] e, recentemente, para HAI refratária num cenário de não transplante (mediana de nível mínimo de 12,5 ng/ml): foi obtida uma queda sustentada  $>50\%$  na ALT em 4/5 doentes, incluindo normalização em dois [298]. Os principais efeitos secundários do sirolimus incluem hiperlipidemia, proteinúria e edema, mas o seu perfil de segurança relativamente bom faz com que seja uma opção interessante. Não é possível originar recomendações fortes a partir de tamanhos de amostra tão pequenos e deve-se ter em mente que a imunossupressão mais forte está associada a complicações infecciosas graves, especialmente em doentes cirróticos [294].

A decisão baseia-se na experiência local, na gravidade da HAI e nas circunstâncias do doente. A evidência disponível não permite uma recomendação a respeito de qual dos possíveis fármacos de segunda linha deve ser preferido num doente específico. Portanto, deve-se sempre procurar aconselhamento de especialistas para a aplicação dessas terapêuticas de segunda linha experimentais. Em geral, no início do tratamento com terapêuticas não padrão, as doses de fármacos de imunossupressão atuais são mantidas inalteradas (exceto conversão de azatioprina para MMF), mas depois são gradualmente reduzidas, em caso de resposta.

42. Em doentes que necessitam de terapêutica com corticoides em dose elevada a longo prazo ( $>20$  mg/dia), o tratamento convencional deve ser otimizado (doses elevadas de predniso(lo)na combinadas com azatioprina a 2 mg/kg/dia). Alternativamente, pode ser iniciado uma tentativa terapêutica com CNI (ciclosporina ou tacrolimus), infliximab, metotrexato ou ciclofosfamida. A eficácia relativa dos tratamentos segunda linha não foi examinada em ensaios clínicos. Portanto, esses medicamentos devem ser utilizados somente após consultar um centro especializado (II-3)
43. Em doentes com resposta incompleta sob regime à base de budesonido, deve ser considerada a substituição da budesonido por predniso(lo)na ( $> 20$  mg/dia inicialmente) (III)
44. Em doentes com resposta incompleta sob regime à base de azatioprina-predniso(lo)na, pode tentar-se o aumento da dose de azatioprina para 2 mg/kg/dia, juntamente com 5-10 mg/dia de predniso(lo)na, e repetição de biópsia hepática após mais 12-18 meses (II-3)
45. A resposta completa pode não ser possível em alguns doentes e o objetivo deve ser obter a menor atividade bioquímica possível com um mínimo de efeitos secundários. Pode ser necessário o controlo histológico do efeito do tratamento e/ou da progressão da doença (II-3)

*Falta de adesão*

Como em qualquer doença crônica, a adesão pode ser um problema durante o seguimento a longo prazo, especialmente em doentes pediátricos a entrar na puberdade [299]. Os adolescentes frequentemente exibem fraca adesão ao aconselhamento médico, juntamente com má adesão à terapêutica e a consultas. Isto pode ser exacerbado pelos efeitos secundários cosméticos dos corticoides. A doença pode ser até mesmo negada numa tentativa de ser "normal" num contexto de necessidade de se tornar autoconfiante. Como consequência, a falta de adesão nesta população desempenha um papel importante na recorrência [300]. É indicada a monitorização regular dos fármacos imunossuppressores. A gestão da falta de adesão é difícil e baseia-se numa abordagem de não julgamento. Os esforços para melhorar a educação, o funcionamento social e estratégias comportamentais para incentivar a automotivação são alcançados mais facilmente através de uma equipa multidisciplinar ativa, incluindo psicólogos, assistentes sociais e enfermeiros dedicados que podem fornecer informação e apoio durante este difícil período e a transição para o atendimento de adultos. Neste algoritmo, devem ser incluídos hepatologistas pediátricos e de adultos. [301,302]

46. A adesão ao tratamento de manutenção é de particular importância em adolescentes e adultos jovens (II-2) A gestão da transição para o atendimento de adultos é melhor alcançada em serviços de transição especializados com uma abordagem multidisciplinar (II-3)

*Intolerância ao fármaco e efeitos secundários*

A toxicidade dos fármacos obriga à redução da dose ou interrupção prematura do fármaco agressor. A prednisona ou prednisolona na HAI tem inúmeros efeitos adversos (até 80% após dois anos), incluindo mudanças cosméticas (ganho de peso, arredondamento facial e hirsutismo), diabetes, instabilidade emocional ou psicose, hipertensão e osteoporose. Os efeitos adversos graves ocorrem principalmente em doses >20 mg/dia por mais de 18 meses e levam à descontinuação do tratamento em cerca de 15% dos doentes. O regime de combinação com azatioprina está associado a uma ocorrência muito menor de eventos adversos relacionados com corticosteroides [179]. No grande estudo aleatorizado de Manns et al. (207 doentes não cirróticos), comparando a prednisona e o budesonido (9 mg/dia), a maior diferença entre os dois grupos aos seis meses foi uma redução de efeitos secundários dos corticoides no grupo de budesonido (51,5% vs. 26,0%, respetivamente) [193]. No final do ensaio de seis meses, o grupo de prednisona mudou para budesonido (6 mg/dia) e foi observada uma redução de 40% da incidência de efeitos secundários aos corticoides num período de seis meses. Como resultado, nos doentes que respondem a predniso(lo)na e apresentam efeitos secundários a corticoides, pode ser considerada uma mudança para a budesonido (6 mg/dia); em alternativa, devem ser aplicadas doses mais elevadas de azatioprina (2 mg/kg); além disso, pode-se tentar a conversão de azatioprina para MMF (2 g/dia), com subsequente redução gradual da predniso(lo)na, se a dose de azatioprina for limitada por toxicidade do fármaco ou efeitos secundários [283,284].

Até 25% dos doentes com HAI desenvolveram efeitos secundários à azatioprina exigindo a retirada do fármaco em cerca de 10% dos casos. Os efeitos secundários são mais comuns em doentes cirróticos. Cerca de 5% dos doentes desenvolvem uma reação grave e precoce com artralgias, febre, erupção cutânea ou pancreatite dentro de poucos dias ou semanas, o que deve levar

à suspensão imediata. A resolução dos sintomas ocorre geralmente em alguns dias. Como já foi discutido anteriormente, em doentes intolerantes à azatioprina, o MMF (2 g/dia) parece ser uma boa alternativa. A 6-MP pode ser experimentada mesmo em caso de aparente intolerância a azatioprina, visto que alguns doentes podem, tolerar este metabolito ativo [303]. Outras alternativas são a monoterapia com corticoides em doentes com doença ligeira e escassos fatores de risco para uso de corticoides, incluindo boa densidade óssea, ou fármacos que também são usados em caso de não resposta. A eficácia e a tolerância da monoterapia com budesonido a longo prazo não foram avaliadas.

- 47. Em doentes sem cirrose, a terapêutica de budesonido mais azatioprina pode ser utilizada como terapêutica de indução e pode ser considerada para doentes com comorbilidades que podem ser exacerbadas pelo tratamento com predniso(lo)na (II-2)  
Faltam dados de longo prazo sobre a segurança e a eficácia da budesonido na HAI (I)
- 48. Se a terapêutica com doses adequadas de azatioprina for insuficiente para manter a remissão em doentes com resposta a predniso(lo)na e com efeitos secundários graves aos corticoides, pode ser considerada uma mudança da predniso(lo)na para o budesonido (II-3)
- 49. Em doentes intolerantes à azatioprina, o micofenolato é o fármaco de segunda linha de eleição (II-2)  
A eficácia relativa e a tolerabilidade do MMF em outros doentes em comparação com a azatioprina não foram estabelecidas (II-2)  
Um ensaio de 6-MP ou 6-TG em doentes intolerantes à azatioprina é uma opção alternativa (III)

*Síndromes variantes*

A baixa prevalência das síndromes variantes, bem como a falta de acordo universal sobre a definição, tornou impraticável realizar ensaios clínicos aleatorizados neste cenário.

*Doentes com características de CBP e HAI*

Doentes com características de CBP e HAI parecem ter uma doença mais grave em comparação com CBP convencional, como ilustrado por uma maior frequência de fibrose extensa na apresentação (apesar de uma idade mais jovem, em alguns relatórios) e a maioria das séries (mas não todas) demonstram um resultado pior em termos de resposta bioquímica à toma de AUCD, maior progressão da fibrose e maior mortalidade relacionada com o fígado [58,170,304,305]. Apesar da falta de estudos controlados, as recomendações de orientação da EASL, com base nos resultados de pequenas séries, recomendaram a adição de corticoides (predniso(lo)na ou budesonido), quer no momento do diagnóstico de "síndrome variante" quer em caso de resposta bioquímica inadequada após três meses de AUCD [58,60,304,306]. Os resultados de um grande estudo multicêntrico (88 doentes) foram recentemente relatados: como terapêutica de primeira linha, 30 doentes receberam apenas AUCD e 58 uma combinação de AUCD e imunossupressão (prednisona ± azatioprina); em doentes com hepatite de interface moderada, a monoterapia com o AUCD *versus* combinação teve uma eficácia semelhante (80%) em termos de resposta bioquímica ao passo que em doentes com hepatite grave, a eficácia do AUCD sozinho foi muito menor (14 vs. 71%, respetivamente).

A presença de fibrose extensa foi associada a uma falta de res-

Recomendações de Orientação Clínica

## Recomendações de Orientação Clínica

posta para a terapêutica combinada, mas não para o AUDC sozinho; agentes imunossuppressores de segunda linha (ciclosporina, tacrolimus e MMF) levaram a remissão bioquímica em metade dos doentes que não responderam a imunossupressão inicial [307]. Estes achados apoiam fortemente a utilização de uma combinação de AUDC e imunossupressão como terapêutica de primeira em doentes com CBP e com hepatite de interface grave. Curiosamente, tem sido sugerido que, nos doentes com resposta, a dose de imunossuppressores a longo prazo poderia ser mais baixa e taxa de sucesso após suspensão terapêutica mais elevada do que na HAI clássica [304,307]. Na CBP tratada com AUDC e com desenvolvimento de HAI posterior ("síndrome variante sequencial"), é obrigatório o uso de tratamento imunossupressor [308].

### *Doentes com características de CEP e HAI*

Vários resultados de terapêutica (geralmente prednisolona e azatioprina com ou sem AUDC) têm sido relatados em doentes com características de CEP e HAI [51]. É difícil gerar conclusões firmes devido ao pequeno número de doentes, à natureza geralmente retrospectiva dos estudos e à heterogeneidade dos regimes terapêuticos. Na forma de CEAI pediátrica tratada com imunossuppressores, as biópsias hepáticas podem apresentar melhoria na inflamação, mas as alterações colangiográficas podem progredir e a sobrevida sem transplante a dez anos (65%) é menor do que na HAI (100%) [52]. A combinação de AUDC e terapêutica imunossupressora pode melhorar a bioquímica hepática e esta abordagem tem sido defendida por recomendações de orientação da EASL [60]. Na série com o regime terapêutico mais homogêneo (AUDC, prednisolona e azatioprina), incluindo sete doentes com um seguimento médio de oito anos, foi observada uma queda significativa nas transaminases, mas não nos níveis de fosfatase alcalina, e mais interessante, o score de risco de Mayo não se alterou e a sobrevida sem transplante foi muito melhor (100%) do que a de 34 com CEP clássica (43%) com o mesmo seguimento e tratados com AUDC [309]. No entanto, a longo prazo (>10 anos), a progressão em direção a cirrose parece ocorrer na maioria dos doentes [64]. Outro estudo relatou uma proporção semelhante de doentes com "síndrome variante" HAI-CEP (principalmente adultos jovens) e HAI que obtiveram resposta bioquímica após um ano de terapêutica (embora a combinação exata de azatioprina, prednisolona e AUDC tenha variado entre doentes individuais), mas o prognóstico a longo prazo de doentes com uma "síndrome variante" CEP-HAI foi pior do que em HAI sem características de CEP [310]. Em conjunto, todos estes dados apoiam o uso de AUDC em combinação com um regime imunossupressor na maioria dos doentes com características de CEP e HAI apesar da falta de estudos adequados [65].

50. Em doentes com HAI e com características de CBP ("síndrome variante HAI-CBP"), é recomendada a terapêutica combinada com AUDC e imunossuppressores (III). Em doentes com HAI e com características de CEP ("síndrome variante HAI-CEP"), pode ser considerada a adição de AUDC ao imunossupressor (III)

Em doentes com características dominantes de HAI, uma abordagem alternativa é começar com apenas imunossuppressores e depois adicionar AUDC se a resposta for insuficiente (III)

### *HAI após TH*

HAI recorrente e "de novo" podem ocorrer anos após o enxerto e deve ser feita a distinção entre rejeição aguda, rejeição

crónica, infeção viral, e toxicidade de fármacos. O diagnóstico é muitas vezes um desafio devido à falta de um marcador específico. A HAI recorrente é relatada em cerca de 20-25% dos casos [311,312] e é normalmente controlada através do aumento da dose de corticosteroides ou da reinstituição da sua utilização com ou sem azatioprina ou MMF [311,313]. Em doentes sem resposta, a conversão de azatioprina/MMF em sirolimus pode ser bem-sucedida [297]. O uso profilático de azatioprina em doentes transplantados para HAI não foi avaliado sistematicamente, mas parece prudente.

A HAI «de novo» tem sido descrita em 2-7% dos doentes submetidos a TH para uma variedade de doenças não relacionadas com autoimunidade, em particular no cenário pediátrico [91,312]. A estratégia de gestão é semelhante à proposta para HAI recorrente [297,314]. Finalmente, o retransplante deve ser considerado em doentes com HAI recorrente ou "de novo" que esteja a progredir para perda de enxerto, um evento raro, desde que tenha sido iniciada terapêutica precocemente. [91].

51. O tratamento da HAI após transplante de fígado (recorrente ou de novo) deve seguir os princípios de gestão padrão da HAI (II-3)

### *Tratar HAI no contexto da comorbilidade hepática*

#### *Doença hepática não alcoólica (NAFLD)*

A NAFLD é a manifestação hepática de síndrome metabólica altamente prevalente que inclui a obesidade e a resistência à insulina, que são conhecidas por aumentarem o risco de progressão de outras doenças hepáticas, particularmente infeção crónica por VHC [315,316]. Como tanto a HAI como a NAFLD podem causar aminotransferases persistentemente elevadas e a presença de autoanticorpos, é importante ter uma imagem clara do que tem de ser tratado. A biópsia hepática é muito útil, e muitas vezes indispensável, para esta distinção. Em doentes com HAI, a prevalência da síndrome metabólica e o impacto desta na evolução da HAI é desconhecida, mas é razoável presumir que a presença de esteatohepatite em doentes com HAI irá aumentar o risco de doença progressiva. Características da síndrome metabólica, incluindo diabetes, hipertensão e obesidade, são exacerbadas por corticosteroides. Assim, a NAFLD associada deve ser considerada e tratada de acordo com as recomendações atuais (intervenções no estilo de vida e medidas farmacológicas se apropriado). Nesta população, devem ser realizados todos os esforços para usar a menor dose de corticosteroides (terapêutica combinada).

#### *Hepatite viral crónica*

Embora a hepatite B ou C deva ser excluída antes de se fazer um diagnóstico de HAI, às vezes a HAI pode desenvolver-se em doentes com infeção por VHB ou VHC, espontaneamente ou sob tratamento com interferão, e os doentes com HAI podem contrair infeção viral. Deve ser facultada vacinação contra o vírus da hepatite A e VHB a todos os doentes com HAI que não tenham vacinação prévia ou exposição ao vírus. Em doentes com replicação do vírus da hepatite B ou C e características de HAI no momento do diagnóstico, deve ser usado primeiro um regime antiviral (VHB ou VHC) sem interferão, e a necessidade de terapêutica imunossupressora deve ser reavaliada após a erradicação ou supressão viral. A reativação da hepatite B foi relatada durante o tratamento de HAI e é recomendada serologia de VHB basal para todos os doentes que recebam fármacos imu-



nossuppressores. De acordo com recomendações da EASL [317], os candidatos HBsAg-positivos devem ser testados quanto aos níveis de ADN de VHB e devem receber administração preemp-tiva de análogos de núcleos(t)ídeos durante a terapêutica imunossupressora (independentemente dos níveis de ADN de VHB) e nos 12 meses após a cessação da terapêutica. Em doentes com imunossupressão longa espectável e em todos os doentes com HAI, é recomendado o uso de entecavir ou tenofovir.

52. A vacinação contra hepatite A e B, bem como a vacinação anual contra a gripe deve ser administrada a todos os doentes com HAI (III)

### *Infeção por HIV*

A HAI de novo, na sequência de reconstituição imunológica, foi descrita em doentes com HIV a receber terapêutica antirretroviral altamente ativa [318]. Os achados da biópsia hepática são fundamentais para estabelecer o diagnóstico de HAI e discriminar entre outras inúmeras causas de testes hepáticos anormais neste cenário [319]. A terapêutica imunossupressora padrão para HAI pode ser eficaz, mas é por vezes associada a infeções potencialmente fatais, e o tratamento para a HAI em doentes infetados pelo HIV deve ser individualizado após cuidadosa consideração dos potenciais riscos e prováveis benefícios [320].

### **Questões de gestão, qualidade de vida e prestação de cuidados**

#### *Prestação de cuidados*

A HAI é uma doença rara e os doentes necessitam de acesso a cuidados de profissionais médicos com experiência em HAI, de acordo com a evidência das boas práticas. Atualmente, os cuidados para a HAI não estão organizados e isso resulta na distribuição desigual da prestação de cuidados de saúde [321]. Para superar esta situação, o plano alemão da doença rara, em conformidade com a orientação da UE, exige um modelo de cuidados em camadas, que envolve a atribuição de três tipos de centros de cuidados clínicos com experiência crescente [322]. De acordo com este modelo, os doentes devem ter acesso a encaminhamento adequado e a centros especializados. O encaminhamento é incentivado para aspetos tais como incertezas de diagnóstico, avaliação de prognóstico e exploração de estratégias de gestão da doença e de complicações relacionadas (com o fígado). Dependendo da complexidade do problema clínico, o doente pode subir e descer na escada de cuidados. O fornecimento de tais cuidados dependerá dos serviços de saúde locais, regionais ou nacionais, mas irá melhorar a eficiência na prestação de cuidados de saúde. Cuidados coordenados podem reduzir a duplicação desnecessária de testes, facilitar a orientação das novas intervenções diagnósticas, administrar terapêuticas adaptadas às necessidades clínicas e benefício esperado tendo o potencial de melhorar os resultados dos doentes. O acesso a cuidados especializados também deve resultar em melhores padrões de qualidade para testes laboratoriais, em particular para imunossorologia. Há evidências de benefícios na integração e economia de custos impressionantes no atendimento de doentes com doenças raras [323].

#### *Apoio integrado aos doentes na prática*

O primeiro contacto de diagnóstico entre o doente e o médico é de grande importância. Os níveis de ansiedade e angústia podem ser atenuados se o médico reconhecer as necessidades psicossociais do doente e transmitir confiança e apoio durante a primei-

ra consulta [324]. No entanto, não existem estudos sobre como comunicar a HAI a doentes recém-diagnosticados e sobre como os doentes respondem ao diagnóstico. Há evidências que sugerem que a especialização em HAI está desigualmente distribuída entre os profissionais de saúde, o que pode levar a equívocos. Estão disponíveis programas de educação do doente e ferramentas para doentes com doenças hepáticas, mas há pouca pesquisa sobre a sua implementação, eficácia e relevância para a HAI. Os doentes com HAI inicialmente precisam de informações simples, específicas da doença, com implicações práticas, tais como o potencial impacto no trabalho, no seguro, no estilo de vida e no planeamento familiar. Isso permite que se empenhem plenamente no processo de tomada de decisão partilhada. Os doentes devem ser dotados de contactos e acesso a grupos de apoio locais ou nacionais. As consultas de HAI devem ser individualizadas, reconfortantes e adequadas ao nível de alfabetização do doente e da cultura/idioma e ajudar a manter uma atitude positiva.

#### *Resultados comunicados pelo doente*

Instrumentos como as medições de resultados comunicados pelo doente (MRCD) foram desenvolvidos principalmente como objetivos para ensaios clínicos. As MRCD fornecem uma visão da perspectiva do doente sobre o impacto da doença e do tratamento, e têm o potencial de identificar as estratégias de tratamento que beneficiam a QVRS da maioria dos doentes. Os ensaios clínicos realizados em HAI usaram marcadores bioquímicos de resposta e as evidências sugerem que a melhoria bioquímica não se traduz imediatamente em níveis de QVRS mais elevados. O desenvolvimento de MRCD pode ajudar, neste caso, a controlar e rastrear as necessidades dos doentes com HAI. Entretanto, não há questionários específicos da doença disponíveis, nem foi desenvolvida uma validação de QVRS para HAI.

#### *Controle da qualidade*

Os centros especializados no atendimento de doentes com hepatite autoimune devem avaliar a qualidade dos serviços clínicos através de uma variedade de medidas de controlo de qualidade. Estas devem incluir estatísticas de sobrevida, sistemas de relatórios de incidentes críticos, bem como envolvimento de pares e do doente nas medidas de controlo da qualidade. Os principais resultados devem ser publicados e devem ser realizados e apoiados projetos de investigação clínica. Devem estar implementadas a formação médica e a educação continuada, bem como medidas de educação do doente, além de serviços de consultoria para médicos de encaminhamento.

#### *Qualidade de vida*

A HAI é uma doença hepática crónica com episódios e remissões que podem conferir encargos médicos e económicos significativos na vida do doente e nos sistemas de prestação de cuidados de saúde. A carga física e psicológica nos doentes com HAI são significativas, mas incompletamente caracterizadas [325]. Numa pesquisa entre os membros da organização holandesa de doentes hepáticos, a QVRS foi investigada usando três instrumentos, incluindo a versão estendida do índice 1.0 (LDSI 2.0) de sintomas hepáticos específicos da doença, o formulário holandês Short Form 36 e o MFI-20.

Os doentes com HAI (N = 142) obtiveram as menores pontuações em todas as escalas do SF-36, mas particularmente em escalas que mediram as limitações do papel devido a problemas físicos ou de saúde geral. Os doentes com HAI relatam mais fadiga, tal como avaliada no questionário MIF-20 [326]. Outro es-

Tabela 8. Guia de investigação.

<p><b>Epidemiologia e patogénese:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quão comum é a HAI entre diferentes populações?</li> <li>• Há aumento da incidência em diferentes populações?</li> <li>• Quais são os fatores de risco e as doenças associadas?</li> <li>• Despoletantes de manifestação da doença</li> <li>• Despoletantes de episódios da doença</li> <li>• Fatores associados a melhoria/remissão espontânea da doença</li> <li>• Qual é o autoantígeno despoletante?</li> <li>• Quais são os distúrbios imunorreguladores subjacentes?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• % de doentes "sem resposta", % de doentes com resposta lenta, velocidade de resposta, o que é não resposta?</li> <li>• Esquema de redução gradual em doentes tratados com budesonido</li> <li>• Abordagem de manejo para doentes com síndromes variantes (CBP e HAI, CEP e HAI) - critérios de imunossupressão; dosagem do fármaco; critérios de resposta</li> <li>• Critérios clínicos e serológicos para boa e má resposta ao tratamento</li> <li>• Monitorização do tratamento não-invasivo</li> <li>• Preditores de recorrência e preditores de remissão espontânea após a retirada do fármaco</li> <li>• Melhor protocolo para a retirada (gradual) do fármaco</li> <li>• Necessidade de biópsias de seguimento</li> <li>• Protocolos de gestão pós-TH</li> <li>• Diagnóstico e gestão de efeitos secundários do tratamento</li> <li>• Melhorar o resultado psicossocial</li> <li>• Conceção na HAI</li> <li>• Gestão da gravidez e cuidados pós-parto</li> <li>• Rastreio de CHC: Quem? Com que frequência? Como?</li> </ul>
<p><b>Diagnóstico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhoria e padronização dos testes de autoanticorpos</li> <li>• Definição de sensibilidade e especificidade dos perfis de autoanticorpos em diferentes faixas etárias, grupos étnicos e ambos os sexos</li> <li>• Desenvolvimento de um imunoensaio tudo-em-um</li> <li>• Avaliação dos vários critérios histológicos individuais (formação de rosetas, hepatite de interface, etc.)</li> <li>• Critérios (clínicos, laboratoriais e histológicos) para HAI aguda e fulminante</li> <li>• Valor de testes não invasivos para fibrose e cirrose</li> <li>• Critérios para síndromes variantes (CBP e HAI, bem como CEP e HAI)</li> </ul>	<p><b>Prestação de cuidados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adesão do doente: prevenção e tratamento de falta de adesão</li> <li>• Medidas de controlo da qualidade</li> <li>• Relação custo-eficácia das abordagens de prestação de cuidados</li> <li>• Papel dos cuidados especializados - a qualidade de vida e a expectativa de vida melhoram nos centros especializados?</li> <li>• Educar o doente</li> <li>• Educar os médicos</li> <li>• Gestão da transição (infância - adolescência - idade adulta)</li> <li>• HAI nos idosos</li> <li>• Cuidados na comorbilidade grave</li> </ul>
<p><b>Tratamento e acompanhamento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definição do melhor protocolo de indução em diferentes grupos de doentes (de acordo com a idade, comorbilidade, gravidade da inflamação, estadiamento da fibrose, sintomas e efeitos secundários) O esteroides a curto prazo são viáveis na terapêutica de indução (&lt;4 semanas)?</li> <li>• A remissão pode ser induzida sem corticoides?</li> <li>• Prognóstico de doença ligeira sem tratamento - todos os doentes necessitam de tratamento?</li> <li>• Melhor protocolo para doença aguda e fulminante - dose de esteroide? Intravenoso? Existe um papel para outros imunossupressores (por exemplo, infliximab) na doença fulminante? Os antibióticos devem ser administrados profilaticamente? Melhor momento para o transplante de emergência?</li> <li>• Comparação do fármaco de manutenção alternativo - a azatioprina ainda é o melhor fármaco?</li> <li>• Qual é o melhor fármaco de segunda linha na intolerância à azatioprina?</li> <li>• Qual é o melhor fármaco de segunda linha em doentes com resposta insuficiente?</li> <li>• Papel dos níveis sanguíneos de 6-TGN no tratamento de manutenção</li> </ul>	<p><b>Perspetiva do doente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quais são os objetivos dos doentes na gestão de HAI?</li> <li>• Papel do aconselhamento dietético</li> <li>• É permitido álcool? Que quantidade? O desporto desempenha algum papel?</li> <li>• O stress desempenha algum papel?</li> <li>• A medicina alternativa desempenha algum papel? Os fármacos à base de ervas são prejudiciais?</li> <li>• Como comunicar com a família e os amigos sobre a doença?</li> <li>• Papel e tratamento da fadiga</li> </ul>

tudo transversal em 24 crianças com HAI ou com sobreposição de CEP/HAI utilizando o instrumento PedsQL 4.0 demonstrou comprometimento significativo da QVRS, o que foi associado à presença de sintomas frequentes relacionados com doença hepática. Particularmente, dor abdominal, fadiga e sintomas de humor afetaram negativamente os resultados de QVRS [327]. O estudo mais definitivo até à data, considerou a QVRS utilizando o Short Form Health Survey de 12 itens (SF-12) em 103 doentes com HAI [36]. Cerca de 77% dos doentes estavam em remissão bioquímica. Ao passo que os resultados dos componentes físicos não se afastaram da população em geral, os resultados dos componentes mentais foram significativamente reduzidos. Os autores observaram uma elevada taxa de depressão grave e níveis de ansiedade em HAI, que estavam relacionados com preocupações (muitas vezes injustificadas) sobre a herança, a posição social e a trajetória da HAI.

Apesar do fato de a HAI ter sido clinicamente estável na maior parte, havia uma elevada taxa de grandes sintomas depressivos. Os autores detetaram uma correlação entre o uso de prednisona e a depressão, sugerindo que um dos nossos objetivos de tratamento na HAI deve ser desenvolver um tratamento sem corticoides.

53. A heterogeneidade e a complexidade da HAI requerem serviços especializados de diagnóstico e tratamento. Os doentes devem ter acesso a cuidados especializados, a fim de melhorar o resultado, a sobrevida e qualidade de vida; quer em centros especializados ou redes de cuidados integrados (II-3)

54. Existe um maior reconhecimento da diminuição da qualidade de vida em doentes com HAI. A gestão da HAI deve, assim, abordar as necessidades psicossociais (II-2)

## Agenda de investigação

O diagnóstico e o tratamento de HAI observaram um enorme progresso ao longo dos últimos 50 anos, e a maioria dos doentes afetados podem ser tratados com muito sucesso com uma expectativa de vida normal ou quase normal e boa qualidade de vida. Apesar disso, muitos doentes ainda apresentam morbidade e mortalidade considerável, principalmente devido a:

- atraso ou ausência de diagnóstico
- intolerância ao fármaco
- efeitos secundários do fármaco
- insuficiente resposta ao tratamento
- má gestão e má prestação de cuidados
- fraca adesão

A discussão desta CPG mostrou as numerosas questões em aberto ou mal respondidas e, por isso, é a base da agenda de investigação clínica. A tabela 8 dá uma lista de pontos e questões que devem ser abordados em investigações futuras. Um problema-chave na investigação clínica na HAI é a raridade da doença. Portanto, o estabelecimento de grandes centros de tratamento com conhecimento especializado e a cooperação coordenada de tais centros serão um fator-chave na melhoria da investigação clínica na HAI. Ao mesmo tempo, métodos de prestação de cuidados, abordagens diferentes, questões de custo-eficácia, tais como fatores de comprometimento psicossocial e apoio, precisam claramente da nossa atenção no futuro. Também pode ser necessário o envolvimento do doente na definição da agenda de investigação para assegurar que são abordadas as questões relevantes para os afetados.

Além da investigação clínica, a investigação básica centrando-se na etiologia da HAI e com o objetivo de compreender a patofi-

siologia subjacente será a chave para a melhoria do tratamento da doença. Atualmente, a maioria dos doentes necessitam de tratamento com fármacos todos os dias da sua vida, levando a comprometimento físico e psicossocial na qualidade de vida de muitos deles. Os doentes querem cura, não a supressão da atividade da doença, e para a maioria dos doentes, se não todos, somos neste momento incapazes de fornecer uma cura para a sua doença. Para alcançar o tratamento curativo, temos de colaborar estreitamente com cientistas básicos e acompanhar o desenvolvimento na área da imunologia e das disciplinas relacionadas.

**Conflitos de interesse**

Ansgar W. Lohse, Frank Lammert, Harald Hofer, Marco Lenzi, Joost Drenth e George Dalekos declararam que não têm nada a divulgar sobre o financiamento ou conflito de interesse com relação a este manuscrito. Michael Heneghan realizou palestras patrocinadas por Falk, e Olivier Chazouillères recebeu bolsas de viagem para a reunião da AASLD de 2013 por parte da Astellas.

**Referências**

[1] Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999;281:1900–1905.

[2] Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54–66.

[3] Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171–182.

[4] Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis – Current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:887–913. *JOURNAL OF HEPATOLOGY*

[5] Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J Hepatol* 2015;62:S1–S186.

[6] Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99–9103.

[7] Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1118–1128.

[8] Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43: 1232–1240.

[9] Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Gearry RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1681–1686.

[10] Delgado J-S, Vodonos A, Malnick S, Kriger O, Wilkof-Segev R, Delgado B, et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study. *J Dig Dis* 2013;14:611–618.

[11] van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Maijers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1245–1254.

[12] Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2402–2407.

[13] Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014;60:612–617.

[14] Minuk GY, Liu S, Kaita K, Wong S, Renner E, Rempel J, et al. Autoimmune hepatitis in a North American Aboriginal/First Nations population. *Can J Gastroenterol* 2008;22:829–834.

[15] Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2007;46:1828–1835.

[16] Lim KN, Casanova RL, Boyer TD, Bruno CJ. Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. *Am J*

*Gastroenterol* 2001;96:3390–3394.

[17] Munoz-Espinosa L, Alarcon G, Mercado-Moreira A, Cordero P, Caballero E, Avalos V, et al. Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients. *Autoimmunity* 2011;44:543–548.

[18] Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The impact of race/ ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:155–161.

[19] Levy C, Naik J, Giordano C, Mandalia A, O'Brien C, Bhamidimarri KR, et al. Hispanics with primary biliary cirrhosis are more likely to have features of autoimmune hepatitis and reduced response to ursodeoxycholic acid than non-Hispanics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12: 1398–1405.

[20] Zolfino T, Heneghan MA, Norris S, Harrison PM, Portmann BC, McFarlane IG. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European/Caucasoid ethnic origin. *Gut* 2002;50:713–717.

[21] Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:365–385.

[22] Leber Waldenström J. Blutproteine und Nahrungseiwiss. *Deutsch Z Verdau Stoffwechselkr* 1950;15:113–119.

[23] Kunkel HG, Ahrens Jr EH, Eigenmenger WJ, Bougiovanni AM, Slater RJ. Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. *J Clin Invest* 1951;30:654, [abstract].

[24] Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956;271:1323–1326.

[25] Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124:767–780.

[26] Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998–1005.

[27] 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;31:929–938.

[28] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–176.

[29] Muratori P, Granito A, Quarneti C, Ferri S, Menichella R, Cassani F, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* 2009; 50:1210–1218.

[30] Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 1587–1591.

[31] Peng M, Li Y, Zhang M, Jiang Y, Xu Y, Tian Y, et al. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med* 2014;7:145–148.

[32] Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:117–124.

[33] Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011;46:1136–1141.

[34] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193–2213.

[35] Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006;45:575–583.

[36] Schramm C, Wahl I, Weiler-Normann C, Voigt K, Wiegand C, Glaubke C, et al. Health-related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2014;60:618–624.

[37] Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PS, Sterling RK, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011;53:517–526.

[38] Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatol Res* 2011;41:498–504.

[39] Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, Muratori P, Muratori L, Lenzi M, et al. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and

Recomendações de Orientação Clínica

differential diagnosis of the 'acute' type. *QJM* 2004;97:407–412.

- [40] Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60:1611–1629.
- [41] Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in special patient populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:689–700.
- [42] Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Onishi T, Okamoto R, Sakai N, et al. Clinical characteristics of fulminant-type autoimmune hepatitis: an analysis of eleven cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1347–1353.
- [43] Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014;59:612–621.
- [44] Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005;42:53–62.
- [45] Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol* 2011;55:636–646.
- [46] Landeira G, Morise S, Fassio E, Ramonet M, Alvarez E, Caglio P, et al. Effect of cirrhosis at baseline on the outcome of type 1 autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol* 2012;11:100–106.
- [47] Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology* 2013;57:2399–2406.
- [48] Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Büschenfelde KH. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987;1:292–294.
- [49] Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, Lohr HF, Galle PR, Meyer zum Büschenfelde KH, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:635–640.
- [50] Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:413–419.
- [51] Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54: 374–385.
- [52] Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544–553.
- [53] Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, Hernandez L, Rodriguez MM. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol* 2014;33:202–209.
- [54] Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:158–164.
- [55] Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, Koukoulis GK, Gabeta S, Dalekos GN, et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis* 2010;42:807–812.
- [56] Lohse AW, zum Büschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078–1084.
- [57] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28: 296–301.
- [58] Heurgue A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:17–25.
- [59] Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:530–534.
- [60] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–267.
- [61] Gohlke F, Lohse AW, Dienes HP, Lohr H, Marker-Hermann E, Gerken G, et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996;24:699–705.
- [62] Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, Lemoine M, Wendum D, Paradis V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology* 2009;50:528–537.
- [63] Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001;34:659–665.
- [64] Luth S, Kanzler S, Frenzel C, Kasper HU, Dienes HP, Schramm C, et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:75–80.
- [65] Zenouzi R, Lohse AW. Long-term outcome in PSC/AIH “overlap syndrome”: does immunosuppression also treat the PSC component? *J Hepatol* 2014;61:1189–1191.
- [66] Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2010;30:222–231.
- [67] Umemura T, Zen Y, Hamano H, Yoshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011;46:48–55.
- [68] Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:517–533.
- [69] Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: a diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol* 2014;6:160–168.
- [70] Weiler-Normann C, Schramm C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:747–749.
- [71] Beaune P, Dansette PM, Mansuy D, Kiffel L, Finck M, Amar C, et al. Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:551–555.
- [72] Bourdi M, Larrey D, Nataf J, Bernau J, Pessayre D, Iwasaki M, et al. Anti-liver endoplasmic reticulum autoantibodies are directed against human cytochrome P-450IA2. A specific marker of dihydralazine-induced hepatitis. *J Clin Invest* 1990;85:1967–1973.
- [73] Appleyard S, Saraswati R, Gorard DA. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series. *J Med Case Rep* 2010;4:311.
- [74] Bjornsson E, Talwalkar J, Treerprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51:2040–2048.
- [75] Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011;54:931–939.
- [76] Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Bjornsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52:730–742.
- [77] Heurgué A, Bernard-Chabert B, Diebold M, Vitry F, Louvet H, Geofroy P. Drug-induced autoimmune hepatitis: a frequent disorder. *Gut* 2007;56:A271.
- [78] Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924–1934, e1921–e1924.
- [79] Buchel E, Van Steenberg W, Nevens F, Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3160–3165.
- [80] Samuel D, Riordan S, Strasser S, Kurtovic J, Singh-Grewel I, Koorey D. Severe autoimmune hepatitis first presenting in the early post partum period. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:622–624.

- [81] Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012;38:J239–44.
- [82] Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97–102.
- [83] Muratori P, Loffreda S, Muratori L, Ferrari R, Afandi K, Cassani F, et al. Spontaneous remission of autoimmune hepatitis during pregnancy. *Dig Liver Dis* 2002;34:608–609.
- [84] Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Cancado EL. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:350–356.
- [85] Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev* 2004;3:61–69.
- [86] Zellos A, Spoulou V, Roma-Giannikou E, Karentzou O, Dalekos GN, Theodoridou M. Autoimmune hepatitis type-2 and Epstein-Barr virus infection in a toddler: art of facts or an artifact? *Ann Hepatol* 2013;12:147–151.
- [87] Dalekos GN, Wedemeyer H, Obermayer-Straub P, Kayser A, Barut A, Frank H, et al. Epitope mapping of cytochrome P4502D6 autoantigen in patients with chronic hepatitis C during alpha-interferon treatment. *J Hepatol* 1999;30:366–375.
- [88] Muratori L, Lenzi M, Cataleta M, Giostra F, Cassani F, Ballardini G, et al. Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type 1-positive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21:199–203.
- [89] Vento S, Cainelli F, Renzini C, Concia E. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet* 1997;350:1298–1299.
- [90] Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2004;40:3–7.
- [91] Montano-Loza AJ, Vargas-Vorackova F, Ma M, Bain VG, Burak K, Kumar T, et al. Incidence and risk factors associated with de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Int* 2012;32:1426–1433.
- [92] Fiel MI, Schiano TD. Plasma cell hepatitis (de-novo autoimmune hepatitis) developing post liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:287–292.
- [93] Rigopoulou EI, Dalekos G, Bogdanos DP. How common are connective tissue disorders in patients with autoimmune hepatitis? *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:332, [author reply 333].
- [94] Panetta F, Nobili V, Sartorelli MR, Papa RE, Ferretti F, Alterio A, et al. Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: etiology, diagnosis, and management. *Paediatr Drugs* 2012;14:35–41.
- [95] Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Worns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:208–213.
- [96] Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, Kayser A, Barut A, Loges S, et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001;121: 668–677.
- [97] Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:578–582.
- [98] Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008;48:863–870.
- [99] Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology* 2012;55:522–529.
- [100] Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, et al. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese National Hospital Organization-autoimmune hepatitis prospective study). *Liver Int* 2012;32:837–844.
- [101] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1944–1951.
- [102] Hino-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol* 2012;47:569–576.
- [103] Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:1459–1476.
- [104] Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48:140–147.
- [105] Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, Antoniazzi S, Ferrara F, Carderi I, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1051–1057.
- [106] Fujiwara K, Fukuda Y, Yokosuka O. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2008;43:951–958.
- [107] Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, Oda S, Nakano M, Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011;46:378–390.
- [108] Luth S, Herkel J, Kanzler S, Frenzel C, Galle PR, Dienes HP, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:926–930.
- [109] Georgiadou SP, Zachou K, Liaskos C, Gabeta S, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Occult hepatitis B virus infection in patients with autoimmune liver diseases. *Liver Int* 2009;29:434–442.
- [110] Azhar A, Niazi MA, Tufail K, Malek AH, Balasubramanian M, Araya V. A new approach for treatment of hepatitis C in hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010;6:233–236.
- [111] Rigopoulou EI, Zachou K, Gatselis N, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis in patients with chronic HBV and HCV infections: patterns of clinical characteristics, disease progression and outcome. *Ann Hepatol* 2013;13:127–135.
- [112] Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677–683.
- [113] Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008;14:3374–3387.
- [114] Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:239–249.
- [115] Frenzel C, Herkel J, Luth S, Galle PR, Schramm C, Lohse AW. Evaluation of F-actin ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2731–2736.
- [116] Villalta D, Bizzaro N, Da Re M, Tozzoli R, Komorowski L, Tonutti E. Diagnostic accuracy of four different immunological methods for the detection of anti-F-actin autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis and other liver-related disorders. *Autoimmunity* 2008;41:105–110.
- [117] Granito A, Muratori L, Muratori P, Pappas G, Guidi M, Cassani F, et al. Antibodies to filamentous actin (F-actin) in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2006;59:280–284.
- [118] Liaskos C, Bogdanos DP, Davies ET, Dalekos GN. Diagnostic relevance of anti-filamentous actin antibodies in autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2007;60:107–108.
- [119] Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Muratori P, Giostra F, Francesconi R, et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997;26:561–566.
- [120] Bortolotti F, Vajro P, Balli F, Giacchino R, Crivellaro C, Barbera C, et al. Non-organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:614–620.
- [121] Lenzi M, Manotti P, Muratori L, Cataleta M, Ballardini G, Cassani F, et al. Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995;36:749–754.
- [122] Dalekos GN, Makri E, Loges S, Obermayer-Straub P, Zachou K, Tsirikas T, et al. Increased incidence of anti-LKM autoantibodies in a consecutive cohort of hepatitis C patients from central Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:35–42.
- [123] Ferri S, Muratori L, Quarneti C, Muratori P, Menichella R, Pappas G, et al. Clinical features and effect of antiviral therapy on anti-liver/kid-

ney microsomal antibody type 1 positive chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009;50:1093–1101.

- [124] Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A, Bogdanos DP, Muratori L, et al. Cytochrome P4502D6(193–212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoanti-body type 1-positive liver disease. *J Immunol* 2003;170:1481–1489.
- [125] Lohse AW, Obermayer-Straub P, Gerken G, Brunner S, Altes U, Dienes HP, et al. Development of cytochrome P450 2D6-specific LKM-autoantibodies following liver transplantation for Wilson's disease – Possible association with a steroid-resistant transplant rejection episode. *J Hepatol* 1999;31:149–155.
- [126] Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355:1510–1515.
- [127] Palioura S, Sherrer RL, Steitz TA, Soll D, Simonovic M. The human SepSecS- tRNA<sup>Sec</sup> complex reveals the mechanism of selenocysteine formation. *Science* 2009;325:321–325.
- [128] Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, Kanzler S, Cancado EL, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut* 2002;51:259–264.
- [129] Zachou K, Gampeta S, Gatselis NK, Oikonomou K, Goulis J, Manousakakis MN, et al. Anti-SLA/LP alone or in combination with anti-Ro52 and fine specificity of anti-Ro52 antibodies in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2015;35:660–672.
- [130] Liaskos C, Bogdanos PP, Rigopoulou EI, Norman GL, Shurns Z, Al-Chalabi T, et al. Antibody responses specific for soluble liver antigen co-occur with RO-52 autoantibodies in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2007;46:S250.
- [131] Eyraud V, Chazouilleres O, Ballot E, Corpechot C, Poupon R, Johanet C. Significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas: a large French study. *Liver Int* 2009;29:857–864.
- [132] Montano-Loza AJ, Shums Z, Norman GL, Czaja AJ. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2012;32:85–92.
- [133] Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos DP, Lopes AR, Portmann B, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2002;35:658–664.
- [134] Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Nonstandard antibodies as prognostic markers in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2004;37:195–201.
- [135] Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1159–1166.
- [136] Zauli D, Ghetti S, Grassi A, Descovich C, Cassani F, Ballardini G, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;25:1105–1107.
- [137] Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 2000;119:310–322.
- [138] Terjung B, Worman HJ, Herzog V, Sauerbruch T, Spengler U. Differentiation of antineutrophil nuclear antibodies in inflammatory bowel and autoimmune liver diseases from antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) using immunofluorescence microscopy. *Clin Exp Immunol* 2001;126:37–46.
- [139] O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:550–556.
- [140] Farias AQ, Goncalves LL, Bittencourt PL, De Melo ES, Abrantes-Lemos CP, Porta G, et al. Applicability of the IAIHG scoring system to the diagnosis of antimitochondrial/anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:887–893.
- [141] Kerkar N, Ma Y, Davies ET, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Detection of liver kidney microsomal type 1 antibody using molecularly based immunoassays. *J Clin Pathol* 2002;55:906–909.
- [142] Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, Reinus JF. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:2433–2437.
- [143] Potthoff A, Deterding K, Trautwein C, Flemming P, Strassburg CP, Manns MP, et al. Steroid treatment for severe acute cryptogenic hepatitis. *Z Gastroenterol* 2007;45:15–19.
- [144] Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;30:394–401.
- [145] Gregorio GV, McFarlane B, Bracken P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity* 2002;35:515–519.
- [146] Muratori L, Cataleta M, Muratori P, Lenzi M, Bianchi FB. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut* 1998;42:721–726.
- [147] Denzer U, Arnoldy A, Kanzler S, Galle PR, Dienes HP, Lohse AW. Prospective randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:103–110.
- [148] Denzer U, Helmreich-Becker I, Galle PR, Lohse AW. Liver assessment and biopsy in patients with marked coagulopathy: value of mini-laparoscopy and control of bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003;98:893–900.
- [149] Helmreich-Becker I, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Safety and feasibility of a new minimally invasive diagnostic laparoscopy technique. *Endoscopy* 1998;30:756–762.
- [150] Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1824–1832.
- [151] Czaja AJ, Carpenter HA. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:898–907.
- [152] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513–1520.
- [153] Dienes HP, Erberich H, Dries V, Schirmacher P, Lohse A. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Clin Liver Dis* 2002;6:349–362, vi.
- [154] Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:625–631.
- [155] Burgart LJ, Batts KP, Ludwig J, Nikias GA, Czaja AJ. Recent-onset autoimmune hepatitis. Biopsy findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 1995;19:699–708.
- [156] Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, Ferenci P, Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006;59:246–249.
- [157] Zen Y, Notsumata K, Tanaka N, Nakanuma Y. Hepatic centrilobular zonal necrosis with positive antinuclear antibody: a unique subtype or early disease of autoimmune hepatitis? *Hum Pathol* 2007;38:1669–1675.
- [158] Okano N, Yamamoto K, Sakaguchi K, Miyake Y, Shimada N, Hakoda T, et al. Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis. *Hepato Res* 2003;25:263–270.
- [159] Czaja AJ, Muratori P, Muratori L, Carpenter HA, Bianchi FB. Diagnostic and therapeutic implications of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2004;24:322–329.
- [160] Schalm SW, Korman MG, Summerskill WH, Czaja AJ, Baggenstoss AH. Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns. *Am J Dig Dis* 1977;22:973–980.
- [161] Helmreich-Becker I, Lohse AW. Minilaparoskopie in der Leberdiagnostik – ein Vorteil? *Z Gastroenterol* 2001;39:7–9.
- [162] Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, Portmann B, Murray-Lyon I, Williams R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:474–480.
- [163] Gutkowski K, Hartleb M, Kacperk-Hartleb T, Kajor M, Mazur W, Zych W, et al. Laboratory-based scoring system for prediction of hepatic inflammatory activity in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2013;33:1370–1377.
- [164] Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000;33:537–542.

- [165] Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1191–1197.
- [166] Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540–1548.
- [167] Czaja A, Carpenter HA. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:305–314.
- [168] Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G, Jiang H, et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol* 2011;54:340–347.
- [169] 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;50:538–545.
- [170] Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, Enders F, Silveira M, Talwalkar J, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:345–353.
- [171] Muratori P, Granito A, Pappas G, Pendino GM, Quarneti C, Cicola R, et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1420–1425.
- [172] Lohse AW. Recognizing autoimmune hepatitis: scores help, but no more. *J Hepatol* 2011;54:193–194.
- [173] Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, Suzuki Y, Zeniya M, Onji M, et al. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatology Res* 2013;43:630–638.
- [174] Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2011;31:1013–1020.
- [175] Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159–185.
- [176] Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63:820–833.
- [177] Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735–737.
- [178] Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980;21:78–83.
- [179] Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010;53:191–198.
- [180] De Groote J, Fevery J, Lepoutre L. Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. *Gut* 1978;19:510–513.
- [181] Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009;29:816–823.
- [182] Dufour JF, Zimmermann M, Reichen J. Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. *J Hepatol* 2002;37:748–752.
- [183] Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:75–81.
- [184] Keating JJ, O'Brien CJ, Stellon AJ, Portmann BC, Johnson RD, Johnson PJ, et al. Influence of aetiology, clinical and histological features on survival in chronic active hepatitis: an analysis of 204 patients. *Q J Med* 1987;62:59–66.
- [185] Tan P, Marotta P, Ghent C, Adams P. Early treatment response predicts the need for liver transplantation in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:728–733.
- [186] Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;16:876–883.
- [187] Tage-Jensen U, Schlichting P, Aldershvile J, Andersen P, Dietrichson O, Hardt F, et al. Azathioprine versus prednisone in non-alcoholic chronic liver disease (CLD). Relation to a serological classification. *Liver* 1982;2:95–103.
- [188] Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegand C, Hellweg S, Muller S, Lohse AW. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:2247–2248.
- [189] Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:457–467.
- [190] Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Okamoto R, Ikeda H, Makino Y, et al. Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1197–1205.
- [191] Verma S, Gunawan B, Mendler M, Govindrajana S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1510–1516.
- [192] Muratori L, Muratori P, Lanzoni G, Ferri S, Lenzi M. Application of the 2010 American Association for the study of liver diseases criteria of remission to a cohort of Italian patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:1857.
- [193] Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198–1206.
- [194] Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:585–590.
- [195] Wiegand J, Schuler A, Kanzler S, Lohse A, Beuers U, Kreisel W, et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:927–934.
- [196] Csepregi A, Rocken C, Treiber G, Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1362–1366.
- [197] Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1312–1316.
- [198] Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Wasmuth HE, Reinartz P, Matern S. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. *World J Gastroenterol* 2003;9:2681–2685.
- [199] Efe C, Ozaslan E, Kav T, Purnak T, Shorbagi A, Ozkay O, et al. Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Autoimmun Rev* 2012;11:330–334.
- [200] Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: part A-Steroids. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6:603–615.
- [201] Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890–897.
- [202] Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, van Hoek B, Krom RA, Wiesner RH. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992;15:215–221.
- [203] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007;46:1138–1145.
- [204] Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Maninchedda P, Portmann BC, Devlin J, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011;53:926–934.
- [205] Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1988;95:448–453.
- [206] Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996–

1003.

- [207] Schalm SW, Ammon HV, Summerskill WH. Failure of customary treatment in chronic active liver disease: causes and management. *Ann Clin Res* 1976;8:221–227.
- [208] Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, Basumani P, Karajeh M, Campbell MJ, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140:1980–1989.
- [209] Kanzler S, Gerken G, Lohr H, Galle PR, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:354–355.
- [210] Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009;51:161–167.
- [211] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1005–1012.
- [212] Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. *Gastroenterology* 1981;80:687–692.
- [213] Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C, Sebode M, Kreuels B, Pannicke N, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;62:642–646.
- [214] Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, Eddleston AL, Williams R. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1983;3:685–689.
- [215] Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH, Wolf A. Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission: uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis. *N Engl J Med* 1981;304:5–9.
- [216] Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;92:215–219.
- [217] Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;35:7–13.
- [218] Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1984;4:622–627.
- [219] Al-Chalabi T, Heneghan MA. Remission in autoimmune hepatitis: what is it, and can it ever be achieved? *Am J Gastroenterol* 2007;102:1013–1015.
- [220] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007;27:507–515.
- [221] Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 1988;8:781–784.
- [222] Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958–963.
- [223] Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:1004–1005.
- [224] Chan GL, Erdmann GR, Gruber SA, Matas AJ, Canafax DM. Azathioprine metabolism: pharmacokinetics of 6-mercaptopurine, 6-thiouric acid and 6-thioguanine nucleotides in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol* 1990;30:358–363.
- [225] Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:329–339.
- [226] Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:731–743.
- [227] Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 2000;47:63–83.
- [228] Ben Ari Z, Mehta A, Lennard L, Burroughs AK. Azathioprine-induced myelosuppression due to thiopurine methyltransferase deficiency in a patient with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1995;23:351–354.
- [229] Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, Thompson RE, Bayless TM. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:410–417.
- [230] Langley PG, Underhill J, Tredger JM, Norris S, McFarlane IG. Thiopurine methyltransferase phenotype and genotype in relation to azathioprine therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002;37:441–447.
- [231] Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, Muir AJ, Tendler DA. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:584–591.
- [232] Czaja AJ. Review article: the management of autoimmune hepatitis beyond consensus guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:343–364.
- [233] Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:968–975.
- [234] Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, Klemetsdal B, Aarbakke J, Park-Hah JO, et al. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:60–73.
- [235] Kaskas BA, Louis E, Hindorf U, Schaeffeler E, Deflandre J, Graepler F, et al. Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine. *Gut* 2003;52:140–142.
- [236] Szumlanski CL, Honchel R, Scott MC, Weinshilboum RM. Human liver thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: biochemical properties, liver-erythrocyte correlation and presence of isozymes. *Pharmacogenetics* 1992;2:148–159.
- [237] Hindorf U, Jahed K, Bergquist A, Verbaan H, Prytz H, Wallerstedt S, et al. Characterisation and utility of thiopurine methyltransferase and thiopurine metabolite measurements in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2010;52:106–111.
- [238] Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:556–560.
- [239] Werner M, Bjornsson E, Prytz H, Lindgren S, Almer S, Broome U, et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol* 2007;42:986–991.
- [240] Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9–17.
- [241] Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:15–22.
- [242] Adamowicz R, Trzeciak-Supel E, Smolarczyk R, Przybylkowska M, Marianowska S. Subsequent pregnancy (twin) in woman with autoimmune hepatitis. *Ginekol Pol* 2005;76:742–746.
- [243] Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1138–1143.
- [244] Rosenkrantz JG, Githens JH, Cox SM, Kellum DL. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:387–394.
- [245] Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, et al. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. *PLoS One* 2014;9:e89151.
- [246] Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 2011;5:95–100.
- [247] Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1209–1213.
- [248] Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCarty M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541–547.
- [249] Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1502–1507.



- [250] Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr* 1984;104:839–844.
- [251] Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:376–381.
- [252] Banerjee S, Rahhal R, Bishop WP. Azathioprine monotherapy for maintenance of remission in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:353–356.
- [253] Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009;51:156–160.
- [254] Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999;135:111–114.
- [255] Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999;30:222–227.
- [256] Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1321–1327.
- [257] Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, Ramonet M, Gonzalez T, Lopez S, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:635–639.
- [258] Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013;163:e1.
- [259] Worns MA, Teufel A, Kanzler S, Shrestha A, Victor A, Otto G, et al. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2008;103:138–146.
- [260] Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006;43:532–538.
- [261] Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y. Clinical features of Japanese elderly patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Intern Med* 2007;46:1945–1949.
- [262] Granito A, Muratori L, Pappas G, Muratori P, Ferri S, Cassani F, et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1273–1277.
- [263] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696–699.
- [264] Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006;38:S4–S9.
- [265] De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56:208–214.
- [266] Curtis JR, Saag KG. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep* 2007;5:14–21.
- [267] American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125:937–940.
- [268] Kornbluth A, Hayes M, Feldman S, Hunt M, Fried-Boxt E, Lichtiger S, et al. Do guidelines matter? Implementation of the ACG and AGA osteoporosis screening guidelines in inflammatory bowel disease (IBD) patients who meet the guidelines' criteria. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 1546–1550.
- [269] Long MD, Thiny MT, Sandler RS, Gangarosa LM. Bone health in a tertiary-care gastroenterology and hepatology population. *Dig Dis Sci* 2010;55:2263–2269.
- [270] Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007;46:1271–1278.
- [271] Pares A, Guanabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol* 2006;45:445–453.
- [272] Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Bernal W, Al-Chalabi T, Wendon JA, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): The role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* 2014;61:876–882.
- [273] Verma S, Maheshwari A, Thuluvath P. Liver failure as initial presentation of autoimmune hepatitis: clinical characteristics, predictors of response to steroid therapy, and outcomes. *Hepatology* 2009;49:1396–1397.
- [274] Potts JR, Verma S. Optimizing management in autoimmune hepatitis with liver failure at initial presentation. *World J Gastroenterol* 2011;17:2070–2075.
- [275] Weiler-Normann C, Lohse AW. Acute autoimmune hepatitis: many open questions. *J Hepatol* 2014;61:727–729.
- [276] Rumbo C, Emerick KM, Emre S, Shneider BL. Azathioprine metabolite measurements in the treatment of autoimmune hepatitis in pediatric patients: a preliminary report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:391–398.
- [277] Wusk B, Kullak-Ublick GA, Rammert C, von Eckardstein A, Fried M, Rentsch KM. Therapeutic drug monitoring of thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease or autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1407–1413.
- [278] Dhaliwal HK, Anderson R, Thornhill EL, Schneider S, McFarlane E, Gleeson D, et al. Clinical significance of azathioprine metabolites for the maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2012;56:1401–1408.
- [279] Lohse AW, Gil H. Reactivation of autoimmune hepatitis during budesonide monotherapy, and response to standard treatment. *J Hepatol* 2011;54:837–839.
- [280] Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:691–707.
- [281] Yeoman AD, Longhi MS, Heneghan MA. Review article: the modern management of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:771–787.
- [282] Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Fuchs M, et al. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1036–1040.
- [283] Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol* 2008;103:3063–3070.
- [284] Sharzei K, Huang MA, Schreibman IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010;24:588–592.
- [285] Sciveres M, Caprai S, Palla G, Ughi C, Maggiore G. Effectiveness and safety of ciclosporin as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:209–217.
- [286] Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type I autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:1040–1047.
- [287] Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241–248.
- [288] Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:805–809.
- [289] Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:3232–3236.
- [290] Tannous MM, Cheng J, Muniyappa K, Farooq I, Bharara A, Kappus M, et al. Use of tacrolimus in the treatment of autoimmune hepatitis: a single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:405–407.
- [291] Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis—report of three cases. *Z Gastroenterol* 1997;35:571–578.

- [292] Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998;29:990–993.
- [293] Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2013;27:273–280.
- [294] Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegard C, Glaubke C, Pannicke N, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013;58:529–534.
- [295] Borman MA, Urbanski S, Swain MG. Anti-TNF-induced autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2014;61:169–170.
- [296] Weiler-Normann C, Herkel J, Schramm C, Lohse AW. Reply to: “anti-TNF- induced autoimmune hepatitis”. *J Hepatol* 2014;61:170–171.
- [297] Kerkar N, Dugan C, Rumbo C, Morotti RA, Gondolesi G, Shneider BL, et al. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2005;5:1085–1089.
- [298] Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *Am J Med* 2014;127:1128–1131.
- [299] 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.
- [300] Kerkar N, Annunziato RA, Foley L, Schmeidler J, Rumbo C, Emre S, et al. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:629–634.
- [301] Soanes C, Timmons S. Improving transition: a qualitative study examining the attitudes of young people with chronic illness transferring to adult care. *J Child Health Care* 2004;8:102–112.
- [302] Kelly D. Theory to reality: the role of the transition nurse coordinator. *Br J Nurs* 2014;23:888–894.
- [303] Pratt DS, Flavin DP, Kaplan MM. The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine. *Gastroenterology* 1996;110:271–274.
- [304] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44:400–406.
- [305] Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002;35: 409–413.
- [306] Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3368–3373.
- [307] Ozaslan E, Efe C, Heurgue-Berlot A, Kav T, Masi C, Purnak T, et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:863–869.
- [308] Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chretien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:85–90.
- [309] Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasone L, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 1516–1522.
- [310] Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:209–220.
- [311] Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813–1824.
- [312] Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014;60:210–223.
- [313] Gonzalez-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, Roberts SK, Charlton MR, Porayko MK, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:302–310.
- [314] Salcedo M, Vaquero J, Banares R, Rodriguez-Mahou M, Alvarez E, Vicario JL, et al. Response to steroids in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:349–356.
- [315] Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2408–2414.
- [316] Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V. Million Women Study C. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ* 2010;340:c912.
- [317] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
- [318] O’Leary JG, Zachary K, Misdraji J, Chung RT. De novo autoimmune hepatitis during immune reconstitution in an HIV-infected patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;46:e12–e14.
- [319] Puius YA, Dove LM, Brust DG, Shah DP, Lefkowitz JH. Three cases of autoimmune hepatitis in HIV-infected patients. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:425–429.
- [320] Wan DW, Marks K, Yantiss RK, Talal AH. Autoimmune hepatitis in the HIV- infected patient: a therapeutic dilemma. *AIDS Patient Care STDS* 2009;23:407–413.
- [321] Dyson JK, Webb G, Hirschfield GM, Lohse A, Beuers U, Lindor K, et al. Unmet clinical need in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2015;62: 208–218.
- [322] Héon-Klin V, Halbach A, Schlangen M, Schnieders B. Developing a national plan for rare diseases in Germany through concerted action: the national action league for people with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7. A9–A9.
- [323] Olason A. The Agrenska centre: a socioeconomic case study of rare diseases. *Pharmacoeconomics* 2002;20:73–75.
- [324] Fogarty LA, Curbow BA, Wingard JR, McDonnell K, Somerfield MR. Can 40 seconds of compassion reduce patient anxiety? *J Clin Oncol* 1999;17:371–379.
- [325] Talwalkar JA, Kim WR. Medical and economic impact of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:649–667.
- [326] van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, Stijnen T, Passchier J, de Man RA, et al. Generic and disease-specific health related quality of life of liver patients with various aetiologies: a survey. *Qual Life Res* 2007;16: 375–388.
- [327] Gulati R, Radhakrishnan KR, Hupertz V, Wyllie R, Alkhouri N, Worley S, et al. Health-related quality of life in children with autoimmune liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:444–450.