



Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP
Faculdade de Ciências Médicas

Aluno: Lucas Rocha Alvarenga

**AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA POR MEIO DE
MARCADORES NÃO INVASIVOS NA HEPATITE
AUTOIMUNE PEDIÁTRICA**

Campinas – SP
2021

Aluno: Lucas Rocha Alvarenga

**AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA POR MEIO DE
MARCADORES NÃO INVASIVOS NA HEPATITE
AUTOIMUNE PEDIÁTRICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Ângela Bellomo-Brandão

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO LUCAS ROCHA ALVARENGA, E ORIENTADO PELA
PROFA. DRA. MARIA ÂNGELA BELLOMO-BRANDÃO.

Campinas – SP
2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

AL86a Alvarenga, Lucas Rocha, 1990-
Avaliação da fibrose hepática por meio de marcadores não invasivos na
hepatite autoimune pediátrica / Lucas Rocha Alvarenga. – Campinas, SP :
[s.n.], 2021.

Orientador: Maria Angela Bellomo-Brandão.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Hepatite autoimune. 2. Técnicas de imagem por elasticidade. 3. Pediatria.
I. Bellomo-Brandão, Maria Angela, 1967-. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Evaluation of liver fibrosis through noninvasive markers in pediatric autoimmune hepatitis

Palavras-chave em inglês:

Autoimmune hepatitis
Elasticity imaging techniques
Pediatric

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Maria Angela Bellomo-Brandão [Orientador]
Antonio Fernando Ribeiro
Elisa de Carvalho

Data de defesa: 24-03-2021

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-1720-9751>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5889382826427556>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
LUCAS ROCHA ALVARENGA

Orientador (a) PROF(A). DR(A). MARIA ANGELA BELLOMO BRANDÃO

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). MARIA ANGELA BELLOMO BRANDÃO

2. PROF(A). DR(A). ANTONIO FERNANDO RIBEIRO

3. PROF(A). DR(A). ELISA DE CARVALHO

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Ata da Defesa, assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Data: 24/03/2021

DEDICATÓRIA

Dedico esta Dissertação de Mestrado a todos aqueles que foram fundamentais para sua realização e conclusão:

À minha família, pelo apoio incondicional em todos os momentos, pela fonte inesgotável e diária de inspiração e carinho.

Aos meus mestres, pela entrega e dedicação com seus pacientes e aprendizes.

Aos meus pequenos pacientes, pelos ingênuos e preciosos ensinamentos diários.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me permitir chegar até aqui, enfrentando todos os obstáculos; à Ele devo toda gratidão.

À minha família e noiva, pelo apoio incondicional nos momentos mais decisivos; a vocês, minha imensa admiração.

À minha orientadora, pelos ensinamentos fundamentais no meu aprendizado; à senhora, devo meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus mestres, pela dedicação e empenho por um ensino de excelência; a vocês, toda minha idolatria.

Aos meus colegas de Residência Médica, por me apoiarem nesta jornada; a vocês, meu agradecimento especial.

Aos meus pequenos pacientes e suas famílias, por confiarem em mim seus medos e angústias; dedico a vocês todo meu encanto pela Gastroenterologia Pediátrica.

Aos meus amigos, que sempre me acolheram; a vocês, meu sincero agradecimento por caminharem ao meu lado.

À Banca Examinadora, pelos ensinamentos e reflexões; vocês foram escolhidos como representantes de tantos mestres que me inspiram nessa profissão.

À Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), instituição de excelência na formação de médicos e pesquisadores; minha eterna admiração por esta instituição e a todos os profissionais nela inseridos.

RESUMO

INTRODUÇÃO

A avaliação da fibrose hepática nas hepatopatias crônicas é de suma importância no acompanhamento clínico dos pacientes pediátricos. No entanto, a biópsia hepática é um método invasivo e, portanto, os métodos não invasivos para avaliação de fibrose hepática estão se tornando cada vez mais comuns na prática diária. Na faixa etária pediátrica, há uma escassez de publicações em relação a estes métodos nas hepatopatias crônicas. O objetivo deste estudo foi correlacionar os resultados dos marcadores não invasivos de fibrose hepática na HAI pediátrica (APRI, FIB-4 e Contagem de Plaquetas) com a Elastografia Hepática Transitória (EHT).

MÉTODOS

Estudo transversal retrospectivo, realizado com pacientes do Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) entre maio de 2016 e fevereiro de 2020. Foram selecionados 28 pacientes (entre 3 e 20 anos de idade) com diagnóstico de HAI, em tratamento imunossupressor, que realizaram a EHT e os exames bioquímicos para o cálculo do APRI, FIB-4 e Contagem de Plaquetas. A EHT foi realizada pelo FibroScan® e os pacientes foram divididos em 2 grupos: (1) \geq F2 (EHT \geq 6,45 kPa) e (2) $<$ F2 (EHT $<$ 6,45 kPa). A comparação entre os grupos foi feita com teste de Mann-Whitney para variáveis quantitativas e teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Para avaliar a concordância entre o tipo de HAI e a EHT utilizou-se o teste de McNemar. A correlação entre as variáveis EHT, APRI, FIB-4 e Contagem de Plaquetas foi avaliada por meio do coeficiente de Spearman (Rs).

RESULTADOS

Foram incluídos 28 pacientes pediátricos com HAI, sendo 21 do sexo feminino e 22 com HAI tipo 1; 20 pacientes no grupo 1 e 8 no grupo 2. Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação ao APRI e FIB-4 ($p = 0,0306$ e $p = 0,0055$, respectivamente), mas não houve com a Contagem de Plaquetas. Na avaliação da correlação entre a EHT e o tipo de HAI, não houve associação significativa. Na comparação entre a EHT (em valores absolutos de kPa) com os demais marcadores, houve relação estatisticamente significativa com o APRI e o FIB-4 (Rs = 0,67 e 0,78, respectivamente; $p < 0,01$) e com a Contagem de Plaquetas (Rs = - 0,68; $p < 0,01$).

CONCLUSÕES

APRI, FIB-4 e Contagem de Plaquetas apresentaram correlação positiva com a EHT para prever fibrose hepática na HAI pediátrica. Os marcadores não invasivos de fibrose hepática são métodos promissores nos pacientes pediátricos com HAI.

Palavras-chave: hepatite autoimune, elastografia hepática, pediatria.

ABSTRACT

INTRODUCTION

The assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases is extremely important in the follow up of pediatric patients. However, liver biopsy is an invasive method and, therefore, non-invasive methods for assessing liver fibrosis are becoming common in daily practice. In the pediatric age group, there are few publications about these methods in chronic liver diseases. The aim of this study was to explore the correlation of the results of non-invasive markers of liver fibrosis in pediatric AIH (AST to Platelet Ratio Index - APRI; Fibrosis-4 Index - FIB-4; Platelet Count) with Transient Liver Elastography (TLE).

METHODS

Retrospective cross-sectional study, which recruited patients at the Pediatric Hepatology Outpatient Clinic of Clinics Hospital, State University of Campinas (UNICAMP) between May 2016 and February 2020. Twenty-eight patients (between 3 and 20 years of age) with AIH were enrolled, all on immunosuppressive treatment, and who had undergone TLE and biochemical tests to calculate APRI, FIB-4 and Platelet Count. TLE was performed using FibroScan® and patients were divided into 2 groups: (1) \geq F2 (TLE \geq 6.45 kPa) and (2) $<$ F2 (TLE $<$ 6.45 kPa). The comparison between the groups was made using the Mann-Whitney test for quantitative variables and Fisher's Exact test for categorical variables. To assess the agreement between the type of AIH and TLE, McNemar test was used. The correlation between the variables TLE, APRI, FIB-4 and Platelet Count was assessed using the Spearman coefficient (R_s).

RESULTS

Twenty-eight pediatric patients with AIH were enrolled, 21 female and 22 AIH-1; 20 patients in group 1 and 8 in group 2. A statistically significant difference was found between the two groups on APRI and FIB-4 results ($p = 0.0306$ and $p = 0.0055$, respectively), but not on Platelet Count. In assessing the correlation between TLE and the type of AIH, there was no significant association. When TLE (in absolute kPa values) was compared with the other markers, there was a significant correlation with APRI and FIB-4 ($R_s = 0.67$ and 0.78 , respectively; $p < 0.01$) as well as with Platelet Count ($R_s = -0.68$; $p < 0.01$).

CONCLUSIONS

APRI, FIB-4 and Platelet Count showed positive correlation with TLE to predict liver fibrosis in pediatric AIH. Non-invasive markers of liver fibrosis are promising methods in pediatric patients with AIH.

Keywords: autoimmune hepatitis, liver elastography, pediatrics.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características clínicas e epidemiológicas dos 28 pacientes com HAI.

TABELA 2 - Características clínicas e epidemiológicas dos 28 pacientes com HAI, de acordo com os grupos 1 ($EHT \geq 6,45$ kPa) e 2 ($EHT < 6,45$ kPa).

TABELA 3 - Avaliação da correlação entre APRI, FIB-4 e Contagem de Plaquetas com a EHT.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IAIHG – *International Autoimmune Hepatitis Group*

HAI – Hepatite Autoimune

AAN – Anticorpo antinuclear

AAML – Anticorpo anti-músculo liso

Anti-LKM-1 – Anticorpo microsomal fígado-rim

IHA – Insuficiência hepática aguda

HCV – Vírus C

IL – Interleucinas

APC's – Células apresentadoras de antígenos

TGF- β – Fator de crescimento beta

IF- γ – Interferon-gama

TNF – Fator de necrose tumoral

MHC – Complexo principal de histocompatibilidade

TReg – Células T reguladoras

HLA – Antígeno leucocitário humano

IgE – Imunoglobulina E

CTLA-4 – Antígeno-linfocitário-4 T citotóxico

APECED – Síndrome poliendócrina autoimune tipo 1

IgG – Imunoglobulina G

DII – Doença inflamatória intestinal

CE – Colangite esclerosante

DHGNA – Doença hepática gordurosa não alcoólica

CEA – Colangite esclerosante autoimune

pANCA – Anticorpo anti-citoplasma dos neutrófilos de padrão perinuclear (*Antineutrophil Cytoplasmic Antibody*)

IFI – imunofluorescência indireta

IgA – Imunoglobulina A

DMO – Densitometria óssea

TPMT – Tiopurina metiltransferase

CHC – Carcinoma hepatocelular

GEHPed – Grupo de Estudos em Hepatologia Pediátrica do Brasil

EHT – Elastografia hepática transitória

IQR – Intervalo interquartil

ARFI – Impulso da Força de Radiação Acústica (*Acoustic Radiation Force Impulse*)

SW – Onda de Cisalhamento (*Shear Wave*)

APRI – Relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas (*AST to platelet ratio index*)

FIB-4 – Índice de fibrose-4 (*Fibrosis-4 index*)

GGT – Gamaglutamiltransferase

kPa – Quilopascals

AST – Aspartato aminotransferase

ALT – Alanino aminostransferase

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
HEPATITE AUTOIMUNE	12
DEFINIÇÃO E HISTÓRICO DA DOENÇA	12
EPIDEMIOLOGIA	12
FISIOPATOLOGIA	13
FATORES DE RISCO	14
CLÍNICA	15
DIAGNÓSTICO	16
COLANGITE ESCLEROSANTE (CE)	17
HEPATITE AUTOIMUNE “DE NOVO”	17
HISTOLOGIA HEPÁTICA	18
AUTOANTICORPOS	18
IMUNOGLOBULINAS	19
TRATAMENTO	19
TRATAMENTO CONVENCIONAL	19
RETIRADA DAS MEDICAÇÕES	20
PROGNÓSTICO E HISTÓRIA NATURAL	21
ACOMPANHAMENTO	21
MARCADORES NÃO INVASIVOS DE FIBROSE HEPÁTICA	22
ELASTOGRAFIA HEPÁTICA TRANSITÓRIA (EHT)	23
RELAÇÃO ASPARTATO AMINOTRANSFERASE SOBRE PLAQUETAS (AST TO PLATELET RATIO INDEX – APRI)	24
ÍNDICE DE FIBROSE-4 (FIBROSIS-4 INDEX – FIB-4)	25
CONTAGEM DE PLAQUETAS	25
HEPATITE AUTOIMUNE E MARCADORES NÃO INVASIVOS	26
OBJETIVOS	27
MÉTODOS	27
RESULTADOS	28
DISCUSSÃO	29
CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32
ANEXOS	39

INTRODUÇÃO

HEPATITE AUTOIMUNE

DEFINIÇÃO E HISTÓRICO DA DOENÇA

A Hepatite Autoimune (HAI) é uma entidade clínica caracterizada por uma hepatopatia inflamatória progressiva de caráter autoimune (1). A doença foi primeiramente descrita em 1953 por *Waldenström et al.* na publicação “*Liver, blood proteins and nutritive protein*” (2). Porém, 3 anos antes, *Kunkel et al.* haviam descrito 11 casos de mulheres jovens com hipergamaglobulinemia associada à infiltração de células plasmáticas no fígado (3). Em 1956, foi detectado o anticorpo anti-nuclear nas chamadas células do Lúpus Eritematoso e a doença passou a ser conhecida como “Hepatite Lupoide”. Na década de 1970, foi demonstrada a eficácia do tratamento imunossupressor com corticosteroides na chamada “Hepatite Crônica Ativa” (1). Apenas no consenso do *International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG)*, o termo “Hepatite Autoimune” foi estabelecido definitivamente (4).

A HAI é caracterizada clinicamente por aumento das transaminases, hipergamaglobulinemia e soropositividade de autoanticorpos específicos. A histologia hepática é o exame mais importante para avaliar a gravidade da lesão hepatocitária e a exclusão de outros diagnósticos que possuem sorologia, clínica e bioquímica semelhantes à HAI. O principal achado histológico da doença é um infiltrado inflamatório rico em linfócitos e plasmócitos que atravessa a placa limitante e invade o parênquima adjacente (“hepatite de interface”) (1) (5).

Dois tipos principais de HAI são classificados de acordo com o perfil sorológico dos autoanticorpos: positividade para anticorpo antinuclear (AAN) e/ou anticorpo anti-músculo liso (AAML) caracterizam o tipo 1; positividade para anticorpo microssomal fígado-rim (anti-LKM-1) e/ou anticorpo anti-citosol hepático tipo 1 caracterizam o tipo 2. Os demais casos sugestivos da doença com positividade para outros autoanticorpos permanecem sem classificação até o momento (1) (5).

A HAI possui uma resposta favorável ao uso de imunossupressores na maioria dos casos e foi a primeira doença hepática cujo tratamento farmacológico provou melhorar consideravelmente a expectativa de vida de seus portadores (1) (5).

EPIDEMIOLOGIA

A HAI acomete pacientes de todas as idades e etnias globalmente (6). A doença é descrita apresentando distribuição bimodal, sendo um primeiro pico entre 10 e 30 anos e um segundo entre 40 e 50 anos de idade. A real prevalência da doença na faixa etária pediátrica é desconhecida, uma vez que muitas crianças ainda ficam sem diagnóstico de uma hepatopatia crônica ou mesmo de uma insuficiência hepática aguda (IHA) (7).

Um estudo de coorte canadense de 2015 estimou uma incidência anual de HAI de 0,23 para cada 100.000 crianças (8). Dados epidemiológicos do Departamento de Hepatologia Pediátrica do *King's College Hospital* mostraram um aumento de seis vezes na incidência anual de HAI entre os anos 1990 e 2000, provavelmente pelo maior entendimento da doença e, conseqüentemente, maior suspeição clínica e melhores condições para o diagnóstico (9). A incidência aproximada da HAI tipo 1 em crianças na segunda metade do século 20 variou entre 0,1 e 1,9 casos por 100.000 pessoas (no Japão, França, Áustria, Reino Unido, Noruega e Espanha) e esses valores vêm aumentando progressivamente nos últimos anos. Na Suíça, a

prevalência de HAI tipo 1 foi de 17,3 casos por 100.000 habitantes em 2009, com uma taxa anual de incidência de 1,2 casos por 100.000 habitantes por ano entre 1990 e 2009 (10). Na Holanda, um grande estudo epidemiológico detectou uma prevalência de 18,3 casos por 100.000 habitantes de HAI tipo 1 (11). Atualmente, a HAI tem prevalência de cerca de 1,5 casos no Japão, 1,68 na Dinamarca, 2 no Reino Unido e 3 nos Estados Unidos para cada 100.000 pessoas por ano (6). Em um estudo feito no Canadá, incluindo 159 crianças e adolescentes com HAI, foi visto que a incidência anual da doença foi de 0,23 casos por 100.000 crianças e a HAI tipo 1 foi 5,5 vezes mais frequente que a HAI tipo 2 (8). Um estudo multicêntrico avaliou 828 crianças no Brasil e detectou uma ampla predominância de HAI tipo 1 em comparação à tipo 2 (89,6 *versus* 10,4%) (12).

Assim como a maioria das patologias de origem autoimune, a predominância dos pacientes afetados é do sexo feminino (cerca de 4:1 para HAI tipo 1 e 10:1 para HAI tipo 2) (5) (13) (14).

Entre os dois tipos existentes, a HAI tipo 1 é mais frequente (cerca de 2/3) e possui dois picos de incidência: na infância tardia/adolescência (entre 10 e 18 anos) e nos adultos por volta de 40 anos; apenas 20% dos pacientes são diagnosticados acima dos 60 anos (10) (15). Já a HAI tipo 2 acomete principalmente crianças pequenas e lactentes jovens (podendo corresponder a 40% dos casos) e é rara nos adultos (1) (5) (15).

FISIOPATOLOGIA

Os estudos aprofundados sobre a fisiopatologia da HAI aumentaram exponencialmente nas últimas quatro décadas, porém o exato mecanismo fisiopatológico ainda é desconhecido. Alguns autores advogam à favor da interação entre fatores genéticos e ambientais como sendo a principal responsável pelo desenvolvimento da doença (6).

Uma das teorias fisiopatológicas para a HAI é o mimetismo molecular. Pacientes com suscetibilidade genética desenvolvem uma resposta autoimune aos auto antígenos hepáticos estruturalmente semelhantes aos patógenos externos. As células T se dividem e inicia-se o processo de inflamação do parênquima hepático. Na HAI tipo 2, por exemplo, o principal alvo da resposta autoimune celular e humoral é a enzima hepática citocromo P450 2D6 (CYP2D6), que é o mesmo alvo molecular do autoanticorpo anti-LKM-1. Além disso, um dos aminoácidos da enzima CYP2D6 possui uma semelhança estrutural com proteínas codificadas pelo vírus C (HCV) e pela família herpes vírus (citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e vírus herpes simplex) (6).

Deste conhecimento, surge a hipótese fisiopatológica da exposição ambiental. Alguns estudos demonstram uma relação epidemiológica entre a hepatite pelo HCV e a HAI tipo 2, uma vez que anticorpos anti-HCV foram encontrados em 50% dos pacientes com HAI 2 (6). Pelo mesmo mecanismo, são descritos outros gatilhos ambientais não-virais, como drogas (nitrofurantoína, minociclina, estatinas, anti-fator de necrose tumoral, melatonina, diclofenaco e propiltiouracil) e compostos à base de plantas utilizadas no Japão (16).

Uma vez ativada a autoimunidade, ela pode se espalhar para outros epítomos do mesmo antígeno ou de outros antígenos, perpetuando a inflamação para outros órgãos e sistemas, a chamada “reatividade imunológica cruzada” (6). A resposta imune é iniciada pelas células T CD4⁺ auxiliares (Th0) após serem apresentadas para os auto antígenos pelas células apresentadoras de antígenos (APC’s), como as células dendríticas,

macrófagos, linfócitos B, células endoteliais e células de Kupffer (16). Então, as células Th0 são ativadas após entrar em contato com os auto antígenos e diferenciam-se em células T helper 1 (TH1) e, em seguida, em T helper 2 (TH2). Essa diferenciação e maturação é favorecida pela presença de interleucinas (IL), como IL-4, IL-6, IL-12, fator de crescimento beta (TGF-β) e interferon-gama (IF-γ). O fígado possui várias APC’s especializadas nos

sinusóides hepáticos (como as células de Kupffer), portanto o ataque das células T CD8+ efetoras é feito localmente sem a necessidade de transmissão via vasos linfáticos, acelerando e potencializando o dano hepático. Após o primeiro contato, as células se diferenciam em T CD8+ citotóxicos e produzem IF- γ e fator de necrose tumoral (TNF). A exposição prolongada dos hepatócitos ao IF- γ altera a regulação das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classes I e II, resultando em maior ativação das células T e perpetuação da lesão parenquimatosa. A transformação das células TH0 em TH2 leva a secreção de IL-4, IL-10 e IL-13, essenciais para a transformação das células B em células produtoras de autoanticorpos, por isso a quantidade desses autoanticorpos se relaciona diretamente com a atividade da doença (6).

Em condições fisiológicas, o excesso de células reguladoras é equilibrado pelas células efetoras e o fígado possui uma certa tolerância aos auto antígenos. Porém, um aspecto relevante para o desenvolvimento de qualquer doença autoimune é a perda da auto tolerância. O processo imunológico basal é controlado pelas células T reguladoras (TReg), uma subpopulação das células T CD4+ originárias do timo que expressam IL-2 (cerca de 5 a 10%). Essas células agem diretamente nas células alvo liberando citocinas pró-inflamatórias. Na HAI, há um defeito numérico e funcional das TReg circulantes e sua quantidade se correlaciona de forma inversamente proporcional aos autoanticorpos marcadores da doença. É também descrito a baixa capacidade de resposta das TReg à IL-2, resultando em baixa produção de IL-10 e piorando a disfunção das TReg (6).

Mais recentemente, um novo mecanismo fisiopatológico foi descrito em relação aos autoanticorpos contra o domínio III da fibronectina do receptor de IL-4 (CD124), expresso na superfície dos hepatócitos. Esses autoanticorpos, principalmente identificados na HAI tipo 1, podem competir com o IL-4 na ligação ao receptor dos hepatócitos, diminuindo seu potencial anti-inflamatório, aumentando a formação de tecidos linfoides ectópicos e perpetuando a inflamação parenquimatosa (17). Uma vez ativada a cascata da inflamação hepática, há uma ativação sequencial dos miofibroblastos, deposição de colágeno e formação de tecido cicatricial com extensa fibrose. Essa fibrose progressiva aumenta a resistência vascular hepática, aumentando a pressão no sistema venoso portal e levando a hipertensão portal, principal causa de morbimortalidade nesse grupo de pacientes (18).

FATORES DE RISCO

1- Predisposição Genética:

A base genética para o desenvolvimento da HAI vem dos polimorfismos do antígeno leucocitário humano (HLA), que codificam os MHC. Estes genes, localizados no braço curto do cromossomo 6, estão envolvidos na apresentação do antígeno às células T (19).

Os genótipos HLA variam de acordo com a região geográfica e a etnia. Na Europa e América do Norte, a suscetibilidade é maior pelos HLA-DR3 e HLA-DR4, no caso da HAI tipo 1. Já no Japão e América do Sul, a suscetibilidade é ligada ao HLA-DRB1 0405 e HLA-DRB1 0404 (6).

É detectado, também, aumento dos níveis séricos de imunoglobulina E (IgE) associado ao polimorfismo dos genes envolvidos na maturação de eosinófilos, que podem contribuir para a suscetibilidade genética geral à HAI (mais comum na HAI 1) (20).

A suscetibilidade à HAI também pode ser influenciada por variabilidade genética não-HLA. Um estudo publicado em 2018 demonstrou que parentes de primeiro grau possuem risco cinco vezes maior de desenvolver HAI em relação à população geral (21). Em pacientes com HAI tipo 1, os polimorfismos do antígeno-linfocitário-4 T citotóxico (CTLA-4) foram descritos como fatores de risco para desenvolvimento de cirrose (22). A HAI tipo 2 é descrita como sendo parte da Síndrome Poliendócrina Autoimune Tipo 1 (APECED), uma entidade

autossômica recessiva monogênica, onde o fígado está acometido em 17 a 27% dos casos (23).

2- Sexo e Idade:

Alguns estudos advogam que a predominância feminina seja devido à fatores hormonais na regulação e exacerbação de respostas autoimunes (23).

3- Vírus e Microbiota:

Fatores ambientais (poluentes, drogas, dietas e infecções virais) e disbiose intestinal foram relacionadas à patogênese da HAI em modelos experimentais, principalmente por diminuição de bactérias anaeróbicas, aumento da permeabilidade intestinal e aumento da translocação bacteriana (24) (25).

CLÍNICA

A forma de apresentação clínica mais comum da HAI em adultos é uma hepatopatia crônica insidiosa e indolente. Porém, em crianças e adolescentes a doença é mais grave e pode aparecer de diversas formas clínicas (1):

1- Hepatite Aguda:

Anorexia, náuseas e vômitos, dor abdominal e icterícia colestática; essa forma está presente em cerca de 40 a 58% dos pacientes, com prevalência discretamente aumentada para HAI tipo 2 (1) (12).

2- IHA:

Muitas vezes associada a encefalopatia hepática avançada, que se desenvolve entre 2 semanas e 2 meses do início dos sintomas; acomete cerca de 3% dos pacientes com HAI tipo 1 e 10 a 25% dos pacientes com HAI tipo 2 (12); cerca de 8 a 30% dos casos de IHA são por HAI (26). Como a HAI tipo 2 tem um risco maior de se apresentar com IHA, eventualmente pode apresentar pior resposta ao tratamento imunossupressor em comparação à HAI tipo 1 (1).

A apresentação clínica de IHA com encefalopatia hepática é o quadro agudo mais grave da HAI na faixa etária pediátrica. O diagnóstico clínico é desafiador e a evolução, muitas vezes, fulminante. A HAI, nesse tipo de apresentação, tem seu diagnóstico baseado apenas nos sinais clínicos, bioquímicos e sorológicos, uma vez que a biópsia hepática é, muitas vezes, contraindicada pela coagulopatia e fornece poucos dados significativos para o diagnóstico. O papel dos autoanticorpos neste tipo de apresentação é bastante incerto, porém foi relatada a presença de pelo menos um autoanticorpo positivo em 28% dos pacientes com IHA (27). A positividade do AAN e

AAML varia de 29 a 88% e a presença do anti-LKM-1 confere pior prognóstico (26) (27).

No momento do diagnóstico desta grave condição clínica, além de orientar a família sobre os riscos de vida e possível evolução para transplante hepático, a terapia com corticosteroides deve ser prontamente iniciada, independente da etiologia da IHA (1). A taxa de sucesso do tratamento varia de 36 a 100% e a ausência de resposta clínica indica a necessidade de transplante hepático imediato (28).

3- Insidioso:

Sintomas inespecíficos, como prostração, anorexia com perda de peso, cefaleia, dores articulares e abdominais, diarreia e icterícia flutuante; os sintomas iniciam, no mínimo, 6

meses antes do diagnóstico; esta forma acomete cerca de 40% dos pacientes com HAI tipo 1 e 25 a 40% dos pacientes com HAI tipo 2 (12).

4- Cirrose e Hipertensão Portal:

Varizes esofagogástricas e esplenomegalia; cirrose hepática pode estar presente em 22 a 80% dos pacientes no momento do diagnóstico (12) (29).

5- Assintomático:

Achado incidental durante a pesquisa de hipertransaminasemia em paciente assintomático; ocorre em cerca de 25% dos pacientes (16).

Nas apresentações agudas da doença, os pacientes podem não ter níveis aumentados de imunoglobulina G (IgG) e os níveis séricos de autoanticorpos não são confiáveis, uma vez que seu aumento pode ocorrer em qualquer caso de hepatopatia aguda grave. As características histológicas clássicas de HAI também não são descritas nestas fases, portanto, os critérios diagnósticos clássicos da doença não devem ser utilizados (28).

Além disso, a apresentação da HAI na infância é bastante variável e a doença deve ser lembrada e pesquisada em todos os casos de hepatopatia crônica ou IHA em qualquer idade. Essa miscelânea de apresentações clínicas pode levar a um grave atraso no diagnóstico e tratamento e, conseqüentemente, piora do prognóstico (1).

Em todos os pacientes com HAI, independente do tipo, a história pessoal e familiar de condições autoimunes deve ser pesquisada prontamente e ativamente por parte do entrevistador. A história familiar positiva pode aparecer em até 40% dos casos e aproximadamente 20% dos pacientes apresentam outras condições autoimunes ao diagnóstico ou durante a evolução da doença: tireoidite com hipotireoidismo (8 – 23% dos pacientes), doença inflamatória intestinal (18% dos pacientes), anemia hemolítica, vitiligo, doença celíaca (5 – 10% dos pacientes), diabetes insulino-dependente, doença de Behçet, síndrome de Sjögren, glomerulonefrite, trombocitopenia idiopática, urticária pigmentosa, hipoparatiroidismo e doença de Addison (30).

DIAGNÓSTICO

Devido à relativa baixa incidência de HAI em todo mundo, condições mais frequentes devem ser inicialmente excluídas, como hepatites virais, doença de Wilson, Colangite Esclerosante (CE), hepatite medicamentosa, hepatite por álcool, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e deficiência de alfa-1-antitripsina (29).

Em 1993, foi desenvolvido um escore diagnóstico de HAI para fins comparativos e científicos, que incluiu várias pontuações positivas e negativas, cuja

soma fornece um valor indicativo de HAI provável ou definitiva. Após validação por meio de vários estudos, esse sistema de pontuação começou a ser utilizado na prática em 1999, porém recebeu diversas críticas pela sua complexidade na aplicação e baixa adequação ao público pediátrico (14) – **Anexo 1**.

Em 2008 foi publicado um sistema simplificado de pontuação, tornando-se mais aplicável à prática clínica (31) – **Anexo 2**. Porém, de acordo com esse novo escore, o diagnóstico de HAI não pode ser confirmado na ausência da positividade dos autoanticorpos, portanto, eles devem ser repetidos seriadamente durante o acompanhamento da doença (32). Até o presente momento, apenas dois estudos foram publicados na tentativa de validar seu uso em crianças e os resultados são conflitantes em relação à sensibilidade deste novo escore (33) (34).

Um grande estudo feito em 2011 mostrou que nenhum dos dois escores classicamente utilizados foi capaz de distinguir HAI e Colangite Esclerosante Autoimune (CEA), portanto iniciou-se a recomendação de um estudo colangiográfico para todos os pacientes no momento do diagnóstico de HAI (33). Pensado nisso, novos escores foram sugeridos para avaliar a associação entre HAI e CEA, porém ainda carecem de validação (35) (36) – **Anexos 3 e 4.**

COLANGITE ESCLEROSANTE (CE)

Pacientes com HAI podem ter outras doenças autoimunes do complexo fígado-vias biliares, como a Colangite Esclerosante (CE). A CE é uma doença inflamatória crônica que afeta a árvore biliar intra e extra-hepática e seu diagnóstico baseia-se na visualização colangiográfica dessas alterações. Esta associação de doenças foi chamada de “*Overlap Syndrome*” e é mais encontrada em crianças do que adultos (1). Na faixa etária pediátrica, é bem estabelecida a etiologia autoimune desta associação e a denominação Colangite Esclerosante Autoimune (CEA) passou a ser a mais apropriada (37).

A CEA afeta igualmente homens e mulheres, associa-se com doença inflamatória intestinal (DII) em 45% dos casos (notadamente colite ulcerativa) e 90% dos pacientes possuem IgG aumentado. Teoricamente, os pacientes são soropositivos para AAN e/ou AAML e o anticorpo anti-citoplasma dos neutrófilos de padrão perinuclear (*Antineutrophil Cytoplasmic Antibody* – pANCA) está presente em 75% dos casos (38).

O tratamento inicial da CEA é semelhante ao tratamento convencional da HAI e, em alguns protocolos, com adição do Ácido Ursodesoxicólico. A literatura relata uma melhora da inflamação parenquimatosa, porém uma resposta fraca em relação às lesões biliares. Portanto, apesar de melhora bioquímica inicial, o prognóstico a médio e longo prazo da CEA é pior do que a HAI, sendo que 20 a 25% dos pacientes necessitam de transplante hepático pela progressão da colangiopatia (28) (37). Portanto, a presença de alteração no colangiograma (via endoscópica ou por ressonância magnética) durante a evolução da HAI confere uma menor sobrevida com o fígado nativo (39).

HEPATITE AUTOIMUNE “DE NOVO”

Por definição, a HAI “de novo” é o desenvolvimento da doença após transplante hepático por patologias hepáticas que não a HAI. O termo foi utilizado pela primeira vez para descrever um tipo especial de rejeição ao enxerto pós-transplante hepático que se assemelhava clínica e histologicamente à HAI, porém em crianças transplantadas por outras doenças hepáticas não autoimunes e não virais. No primeiro relato desta

condição, publicado em 1998, foi visto que 4% das crianças transplantadas em um centro de referência, por condições hepáticas não autoimunes, desenvolveram características semelhantes à HAI. Após o transplante, as crianças apresentaram aumento das transaminases e das imunoglobulinas, positividade dos autoanticorpos e histologia com padrão de inflamação portal/periportal e necrose centrolubular (40).

Uma das teorias fisiopatológicas para a HAI “de novo” é o mimetismo molecular, processo semelhante ao que ocorre na HAI clássica. A exposição tecidual hepática às substâncias exógenas (principalmente micro-organismos vivos), que mimetizam auto antígenos, pode desencadear resposta inflamatória e lesão parenquimatosa. Essa teoria é embasada pelo fato do desenvolvimento da HAI “de novo” ser frequentemente associado à positividade da infecção por citomegalovírus, vírus Epstein-Barr ou parvovírus (41). Outra possível causa para o desenvolvimento da HAI “de novo” seria a liberação dos auto antígenos no parênquima hepático do enxerto após a reperfusão tecidual pós transplante (42). Um artigo publicado em 2016 descreve um mecanismo associado à HAI “de novo”, que também pode

estar presente na HAI clássica, baseado na presença do inflamassoma. O inflamassoma é uma proteína intracelular das células mielóides (monócitos e macrófagos) responsável pela ativação da resposta inflamatória promovendo secreção das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e IL-18) (43).

A prevalência da HAI “de novo” em crianças e adolescentes varia de 2 a 10% nos diversos centros, parece ser mais frequente em pacientes transplantados por doadores vivos e o risco de desenvolver a doença não está relacionado com a patologia que indicou o transplante (28) (44). Em 2007, foi publicado um estudo com 788 crianças transplantadas, sendo que 5,2% desenvolveram HAI “de novo” e tiveram como fatores de risco a rejeição ao enxerto e a dependência de corticosteróides (45).

O padrão histológico mais comum desta condição é a hepatite lobular, porém sem atividade de interface ou infiltrado linfoplasmocitário (1). Foi visto que os pacientes com HAI “de novo” respondem melhor ao tratamento convencional da HAI em comparação aos tratamentos pós rejeição do enxerto e o retransplante deve ser considerado em casos de falha do aloenxerto (1) (28) (46).

HISTOLOGIA HEPÁTICA

A biópsia hepática é um exame de extrema importância na avaliação dos pacientes com suspeita clínica de HAI, sendo útil na caracterização do diagnóstico, na avaliação da gravidade da doença e na possibilidade de afastar diagnósticos diferenciais. Muitas vezes, o paciente com hepatopatia aguda grave apresenta-se com distúrbio de coagulação e, nesse caso, a biópsia transcutânea deve ser substituída pela via transjugular. Caso este acesso não esteja tecnicamente disponível e a suspeita de HAI permanecer forte, o tratamento imunossupressor deve ser prontamente iniciado, mesmo sem a histologia, e uma nova tentativa deve ser feita assim que os parâmetros bioquímicos permitirem (1).

O infiltrado inflamatório linfoplasmocítico, que atravessa a placa limitante e invade o parênquima adjacente, é descrito pelos patologistas como “hepatite de interface”. Apesar de muito característica (84 a 98%), não é exclusiva de HAI e cerca de 34% dos pacientes podem não apresentar esse achado clássico (28) (47).

Achados inespecíficos são comumente encontrados na HAI, como a emperipolesse e a formação de pseudorosetas de hepatócitos. Cerca de 24% dos pacientes com HAI podem apresentar alterações histológicas nos ductos biliares (como colangite linfocítica pleomórfica) e, nesses casos, CEA deve ser prontamente

investigada por meio do estudo colangiográfico (preferencialmente pela ressonância magnética) (28).

Na manifestação aguda da HAI com IHA, os hepatócitos sofrem necrose maciça em ponte, predominantemente na área centrolobular, gerando um quadro histopatológico de “hepatite panlobular”, difícil de definir causas etiológicas (1).

A histologia é o padrão ouro para avaliação da fibrose hepática e para fornecimento de informações prognósticas (1) (47). Até 30% dos pacientes podem apresentar sinais de cirrose hepática no momento do diagnóstico e mesmo apresentando uma boa resposta ao tratamento, o prognóstico final é pior em relação aos não cirróticos (47). Ao mesmo tempo, até 30% dos cirróticos podem não ser detectados pela histologia, principalmente devido aos pequenos fragmentos obtidos (48).

AUTOANTICORPOS

Um dos componentes no algoritmo diagnóstico de HAI e na diferenciação entre os tipos da doença, é a positividade dos autoanticorpos. Porém, o encontro dos autoanticorpos

pode estar presente em outras hepatopatias crônicas e, até mesmo, na população saudável (1) (5).

Entre os autoanticorpos pesquisados na HAI, o AAN e o AAML caracterizam a HAI 1 e o anti-LKM-1 e o anticorpo anti-citosol hepático tipo 1 caracterizam a HAI 2 (1) (5). É importante ressaltar que os padrões de autoanticorpos podem se mesclar no mesmo paciente e, além disso, é possível encontrar pacientes soronegativos para os autoanticorpos dosados. Este último tipo específico, chamado de “HAI soronegativa”, tem seu diagnóstico baseado em sintomas clínicos, aumento de IgG sérico e achados histológicos típicos de HAI, após exclusão completa de outras causas de hepatopatias agudas e crônicas (49).

O comportamento dos autoanticorpos na HAI é variável, de modo que eles podem se apresentar negativos ou em baixos títulos no início da doença ou na forma de IHA e, ao longo do tempo, podem aumentar seus títulos progressivamente (até 5,8% dos casos) (29).

A imunofluorescência indireta (IFI) é o método mais indicado para a dosagem dos autoanticorpos mais comuns e a interpretação correta dos padrões da IFI é dependente do operador e da qualidade do substrato das amostras (15).

IMUNOGLOBULINAS

As imunoglobulinas, notadamente a imunoglobulina G (IgG), aumentam seus níveis séricos na HAI (principalmente na HAI 1). Porém, até 15% das crianças com HAI tipo 1 e 25% das crianças com HAI tipo 2 podem apresentar níveis séricos normais (12).

A deficiência transitória parcial de imunoglobulina A (IgA) afeta cerca de 40% dos pacientes com HAI tipo 2 (1) (12).

TRATAMENTO

Na faixa etária pediátrica, a HAI caracteriza-se por apresentar excelente resposta ao tratamento imunossupressor na maioria dos casos, exceto na IHA com encefalopatia hepática avançada. Dessa forma, o tratamento deve ser instituído no momento do diagnóstico com o objetivo de impedir a progressão da doença, reduzir a inflamação do parênquima hepático, induzir remissão clínica e melhorar a expectativa de vida (1) (6).

A remissão da doença era anteriormente definida como melhora sintomática associada à níveis normais de transaminases (60 a 90% dos pacientes) (1) (5). Atualmente, mais três critérios foram adicionados à esta definição: normalização dos níveis de IgG, negatização dos autoanticorpos séricos (ou títulos muito baixos – menor que 1:20 para AAN/AAML e menor que 1:10 para anti-LKM-1) e melhora da inflamação na histologia (5) (50).

Apesar da boa resposta ao tratamento na maioria dos casos, a recidiva ainda é frequente nos pacientes com HAI (até 40%), e se caracteriza pelo aumento das transaminases acima dos valores da normalidade após a remissão completa (1) (5). Dentre os diversos motivos para recidiva, um fato que sempre deve ser investigado ativamente é a adesão medicamentosa, principalmente em famílias de risco social ou na faixa etária da adolescência. Nas crianças em uso de corticosteroide, o risco de recidiva é maior naquelas que fazem uso em dias alternados em comparação ao uso contínuo diário (1).

TRATAMENTO CONVENCIONAL

O tratamento convencional da doença, independente do tipo e da gravidade, consiste em corticoterapia sistêmica. Essa classe de medicamentos age na interação de receptores específicos citoplasmáticos com sequências específicas de DNA na área regulatória desses genes, levando a uma inibição da proliferação de linfócitos T e impedindo a produção de

citocinas pró-inflamatórias (51). A droga de escolha é a Prednisona (ou Prednisolona) na dose de 2 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia). Esta dose é gradativamente reduzida durante 4 a 8 semanas, com acompanhamento semanal da queda das transaminases séricas, até atingir doses de manutenção de 2,5 a 5 mg/dia. A normalização dos níveis séricos de transaminases pode demorar meses, porém a maioria dos pacientes atinge uma redução de 80 a 90% nos primeiros dois meses de tratamento (52).

Os principais efeitos colaterais dos corticosteroides são tempo e dose dependentes e se baseiam em características cushingóides que, apesar de não serem graves, é motivo de descontinuação do tratamento (até metade dos pacientes) (5). As alterações mais comuns a longo prazo são: hiperfagia com ganho de peso e obesidade, comprometimento ponderoestatural, catarata, osteoporose com lesões vertebrais, hiperglicemia, psicose e hipertensão arterial sistêmica (53). Os efeitos colaterais mais graves e raros estão relacionados a doses acima de 10 mg/dia por vários anos (54). Durante o tratamento com corticosteroides, densitometria mineral óssea (DMO) anual deve ser solicitada e reposição de cálcio e vitamina D deve ser feita em todos os pacientes (28).

A segunda droga utilizada no tratamento convencional da HAI é a Azatioprina. Sua ação depende da conversão em 6-tioguanina e 6-metilmercaptopurina, sendo que a última é catalisada pela tiopurina metiltransferase (TPMT). Essa conversão funcionando ativamente, inibe a proliferação de linfócitos T citotóxicos e plasmócitos, causando comprometimento na síntese de DNA e RNA. Porém, alguns pacientes possuem deficiência nessa enzima, deixando a conversão prejudicada e o tratamento falho. O acúmulo de substâncias não convertidas é lento, portanto, o início de ação da medicação é igualmente lento, ocorrendo entre 8 e 12 semanas, com efeito máximo apenas após 6 meses de uso (55). As doses variam de 0,5 a 2 mg/kg/dia e o melhor momento de sua introdução varia entre os diversos protocolos (1): apenas na falha do corticosteroide (efeitos colaterais graves ou parada da queda das transaminases na monoterapia com

corticosteroides); após duas semanas do início do corticosteroide, independente da resposta terapêutica; concomitantemente ao uso do corticosteroide (15).

Os efeitos colaterais da Azatioprina se relacionam à sua hepatotoxicidade e mielotoxicidade e podem afetar 10 a 20% dos pacientes em uso. Os efeitos hepáticos incluem colestase aguda, hepatite, pancreatite, náuseas e vômitos, rash cutâneo e doença veno-oclusiva (54). A toxicidade medular se manifesta na forma de citopenias e infecções oportunistas (5) (53) (54). Um efeito grave do uso de Azatioprina a longo prazo é o desenvolvimento de neoplasias, com risco aumentado de 1,4 vezes em relação à população geral (54) (56). Apesar de ser considerada uma medicação com risco teórico de teratogênese na gestação (pela *Food and Drug Administration*), o uso da Azatioprina não está associado ao aumento de risco para o feto. Inclusive, os desfechos obstétricos negativos parecem aumentar quando a Azatioprina é descontinuada durante a gestação (5) (57) (58).

RETIRADA DAS MEDICAÇÕES

A duração exata do tratamento da HAI na faixa etária pediátrica permanece incerta, porém a maioria das recomendações orienta tratamento de, pelo menos, 2 a 3 anos ininterruptos (15) (54).

Para realizar a tentativa de retirada das medicações, é necessário que o paciente esteja com níveis normais de transaminases, IgG e autoanticorpos negativos (ou com título máximo de 1:20 para AAN ou AAML) por pelo menos 1 ano seguido. Então, o paciente deverá ser submetido à nova biópsia hepática e apresentar histologia sem alterações inflamatórias. É recomendável que a avaliação da retirada das medicações seja feita fora do período da

puberdade que, por ser um momento de desregulação hormonal, é mais propenso a recidiva da doença (59).

Mesmo após todos esses requisitos, o sucesso da retirada das drogas é de apenas 20% nos pacientes com HAI tipo 1, enquanto 45% dos pacientes com HAI tipo 2 recaem a doença após a tentativa de retirada (38). O paciente em retirada de medicação deve ser acompanhado clinicamente e laboratorialmente, no mínimo, a cada 3 a 6 meses, sabendo que as recidivas são mais frequentes nos primeiros 12 meses da retirada das medicações (16). É recomendado que após o primeiro episódio de recidiva, o paciente utilize imunossuppressores em baixas doses ao longo de toda vida, sem novas tentativas de retirada (15).

TRANSPLANTE HEPÁTICO

A HAI é responsável por 2 a 5% dos transplantes hepáticos realizados na Europa e nos Estados Unidos e a maioria dos transplantados são adolescentes do sexo feminino com HAI tipo 1 de longo prazo e com complicações (54).

O transplante hepático é indicado para pacientes com IHA e encefalopatia hepática que não respondem aos corticosteroides, para HAI crônica em estágio terminal após tratamento clínico e em casos de carcinoma hepatocelular (CHC) (59) (60).

Em pacientes pediátricos com HAI, uma parcela variável e ampla de 9 a 55% vão necessitar de transplante hepático em algum momento da evolução e o momento ideal para a realização do procedimento varia de acordo com a gravidade da doença (1). É relatado que pacientes que necessitam de transplante hepático por IHA desenvolvem menos recorrência da doença em comparação aos pacientes transplantados por hepatopatia crônica (61).

Com os avanços técnicos cirúrgicos e a melhora na qualidade da imunossupressão pós-transplante, a taxa de sobrevida da doença em 5 anos chega a 80 a 90% (62).

PROGNÓSTICO E HISTÓRIA NATURAL

A evolução natural da HAI depende da idade e da gravidade da doença no momento do diagnóstico. Casuísticas da década de 1970 mostravam uma taxa de mortalidade em torno de 40% e recentemente a sobrevida global gira em torno de 80% (16) (63).

Um grande estudo observacional feito pelo Grupo de Estudos em Hepatologia Pediátrica do Brasil (GEHPed) observou uma sobrevida geral de HAI de 93%, sendo 89,9% com o fígado nativo. O risco de morte ou transplante hepático durante o seguimento foi maior nos pacientes com HAI tipo 1, em casos de CEA associada e em pacientes que não atingiram a remissão da doença durante o acompanhamento (39).

Os fatores que mais influenciam na mortalidade da doença são: perda de peso significativa, icterícia prolongada, coagulopatia e presença do autoanticorpo anti-LKM-1. A presença de cirrose hepática parece não influenciar na mortalidade e o desenvolvimento de CHC na HAI é extremamente raro na infância (59).

ACOMPANHAMENTO

Após o diagnóstico realizado e o tratamento instituído, os dados clínicos e bioquímicos são usados para avaliar a eficácia terapêutica durante o acompanhamento. Pacientes assintomáticos e com níveis normais de transaminases após o início do tratamento, podem apresentar algum grau de inflamação parenquimatosa hepática que silenciosamente e progressivamente pode evoluir para fibrose e cirrose (64).

A biópsia hepática é um exame invasivo, de alto custo operacional e não isento de morbidade e mortalidade, portanto inviabiliza a avaliação histológica do fígado na evolução

dos pacientes. Nos últimos anos, os esforços das pesquisas acerca da HAI se concentram na criação, validação e aprimoramento de técnicas não invasivas para avaliar o grau de inflamação e fibrose hepática (65). Inicialmente, as pesquisas com possíveis marcadores se baseavam apenas nas hepatites virais, notadamente VHC, mas com o tempo as demais doenças hepáticas também foram contempladas. Os marcadores desenvolvidos até o momento utilizam exames radiológicos e bioquímicos acessíveis na maioria dos centros clínicos. Os marcadores conhecidos podem ser usados em qualquer momento da evolução da doença e em qualquer tipo de HAI, porém até o presente momento não há um marcador ideal que seja tecnicamente simples, amplamente disponível, de baixo custo e com alta precisão (66) (67).

MARCADORES NÃO INVASIVOS DE FIBROSE HEPÁTICA

A fibrose hepática é a resposta exacerbada a um insulto crônico, de diversas etiologias, com participação de diferentes tipos celulares e mediadores, gerando uma resposta inflamatória persistente com ativação sustentada da fibrogênese. Esta resposta dinâmica gera um acúmulo de componentes na matriz extracelular com perda progressiva de hepatócitos. Apesar de ser uma tentativa fisiológica de limitar as consequências de uma injúria hepática crônica, a fibrose representa a progressão de toda e qualquer hepatopatia crônica. Desde que o estímulo causador da fibrose seja removido ou o fígado não esteja em estágio avançado de fibrose (cirrose), este processo é

reversível. A cirrose hepática representa o estágio mais avançado e irreversível da fibrose, caracterizado por uma arquitetura parenquimatosa e vascular alteradas e formação de nódulos regenerativos envolto por septos fibrosos (68) (69).

A histologia hepática permanece sendo o padrão ouro para avaliação de fibrose/cirrose hepática. Atualmente, existem 3 métodos histológicos validados e mais utilizados para avaliação da fibrose hepática: pontuação de Ishak, sistema de Desmet/Scheur e METAVIR (70). Este último é o escore de classificação histopatológico mais utilizado na prática e consagrado na literatura mundial. Ele se baseia em estágios evolutivos de comprometimento hepático: F0 = fibrose ausente; F1 = fibrose portal sem septos; F2 = fibrose portal com raros septos; F3 = numerosos septos sem cirrose; F4 = cirrose (71).

Uma importante limitação da biópsia hepática feita por agulha transcutânea é a dificuldade técnica do exame em crianças. A precisão histológica nesse tipo de biópsia é de apenas 1/50.000 do total do parênquima hepático e, além disso, existem relatos de variações intra e inter-observador no estadiamento da doença (18) (72).

A histologia hepática, desde o procedimento técnico da biópsia até a análise pelo médico patologista, demanda tempo e recursos financeiros. Trata-se de um exame invasivo que necessita de, pelo menos, 6 horas de internação hospitalar e não é isento de riscos. A morbidade gira em torno de 0,3 a 0,6% e a mortalidade em torno de 0,05% (73). As principais complicações graves incluem: sangramento, hemobilia, peritonite biliar, bacteremia, sepse, pneumotórax e hemotórax (74).

Apesar de ser critério fundamental nos escores diagnósticos de HAI, o valor da histologia hepática foi questionado em um estudo robusto publicado em 2011. O autor avaliou 257 pacientes e demonstrou que a grande maioria deles que apresentavam características clínicas típicas de HAI, também possuíam histologia característica, concluindo que a biópsia pode ser dispensável em pacientes que possuem os outros critérios preenchidos (75).

Pelo caráter invasivo e o alto custo operacional da biópsia hepática, os estudos começaram a focar na utilização e validação de marcadores não invasivos para avaliar fibrose hepática. Inicialmente, os estudos contemplaram pacientes cronicamente infectados pelo HCV e, em seguida, as demais hepatopatias crônicas foram incluídas (70).

A maioria dos marcadores não invasivos está validada na literatura e podem ser alternativas viáveis em substituição à biópsia hepática no acompanhamento de pacientes com hepatopatias crônicas (27).

ELASTOGRAFIA HEPÁTICA TRANSITÓRIA (EHT)

Elastografia Hepática Transitória (EHT) é um método recente de avaliação da fibrose hepática, baseado na quantificação da rigidez do parênquima (76). Assim como os demais métodos não invasivos, a EHT foi inicialmente estudada para pacientes com hepatites infecciosas, mas posteriormente as demais hepatopatias também foram contempladas. Porém, a literatura pediátrica mundial ainda é bastante escassa em relação à utilização deste marcador na HAI (77).

A EHT é uma técnica ultrassonográfica recente, tendo sua primeira aplicação datada da década de 1990 e sua aprovação para uso nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration (FDA)* em 2013 (78). Ao longo destes 30 anos de uso, os aparelhos sofreram modificações e adaptações tecnológicas com o intuito de melhorar o desempenho. Esse exame tem a vantagem de ser relativamente barato, prático e versátil, podendo ser realizado inclusive na beira do leito, levando em torno de 5 minutos de

duração. Sua aplicação não se restringe ao fígado, mas em todos órgãos sólidos superficiais com parênquimas bem delimitados, como mama, tireoide, baço, rins, próstata e nódulos linfáticos (71).

Trata-se de um método quantitativo que permite avaliar o grau de rigidez hepática e, desta forma, extrapolar seus achados utilizando a pontuação de METAVIR (71). O primeiro aparelho de EHT disponível no mercado foi o sistema 1-D FibroScan™® (Echosens, França) e atualmente é o método mais utilizado, estudado e validado no mundo inteiro (79). Exame amplamente realizado em adultos e que, a partir de 2008, passou a ser executado em lactentes e crianças pela disponibilidade de um novo probe com menor diâmetro que o probe comumente utilizado (5mm versus 7mm) (80).

A técnica correta na execução do exame é fundamental para a eficácia e a confiabilidade dos achados. O paciente é colocado na maca de exame, posicionado em decúbito dorsal com leve inclinação de 30° e com o braço direito elevado acima da cabeça, expandindo o gradil costal e aumentando a janela acústica do fígado. A sonda do aparelho é composta por um transdutor ultrassonográfico e um dispositivo vibratório na extremidade distal. O médico operador posiciona a sonda na pele do paciente e seleciona na tela a região de interesse para a avaliação desejada. O tecido hepático deve ser avaliado entre 25 e 65 milímetros abaixo da superfície da pele e livre de estruturas de interposição (arcos costais e vasos sanguíneos, biliares e linfáticos). Neste momento, é solicitado ao paciente interromper a respiração voluntariamente no final da inspiração para que as medidas fiquem mais precisas. O operador dispara o dispositivo que exerce uma vibração na superfície da pele do paciente gerando ondas de cisalhamento que se propagam através do tecido hepático. A velocidade da onda gerada após a propagação é medida e calculada pelo aparelho (71).

As medidas são feitas baseadas em um volume de tecido hepático cerca de 100 vezes maior que a amostra de uma biópsia por agulha (1 cm de largura x 4 cm de comprimento). O médico examinador repete esse procedimento algumas vezes para atingir todos os critérios necessários para um bom exame: (1) pelo menos 10 medidas válidas, (2) razão do número de medidas válidas pelo número total de medidas maior ou igual a 60%, (3) intervalo interquartil (IQR), que avalia a variabilidade de todas as medidas, inferior a 30%. O aparelho e as sondas devem ser calibrados periodicamente para evitar resultados enviesados. Os resultados de diferentes aparelhos devem ser padronizados para permitir parâmetros universais de comparação (71) (81).

As limitações do exame são baseadas nas dificuldades técnicas da propagação das ondas ultrassonográficas pelo tecido hepático. Durante o trajeto da onda, artefatos promovem reverberação ou sombreamento das ondas, dificultando a formação das imagens. Dessa forma, tecido subcutâneo aumentado (sobrepeso/obesidade) ou líquidos na parede ou na cavidade abdominal antes do fígado (ascite) dificultam a propagação das ondas. Esse método também sofre influências inerentes ao próprio paciente, como alterações cardíacas ou respiratórias, portanto a padronização das medidas é sempre feita no lobo hepático direito (71) (81).

Diversos estados fisiológicos e afecções patológicas extra-hepáticas podem se tornar fatores de confundimento do exame. Qualquer aumento do fígado pode distender a cápsula hepática e aumentar a elasticidade do órgão, como hepatomegalias infecciosas, estado pós-prandial imediato, congestão hepática por insuficiência cardíaca congestiva etc (71). Por exemplo, alguns estudos foram feitos para avaliar a influência da DHGNA (hepatopatia crônica mais comum em todo mundo) nas medidas da EHT. Um deles, publicado em 2015, concluiu que a presença de esteatose hepática é um fator independente causador de aumento da rigidez hepática, gerando uma taxa de falso-

positivo de 23,6% (82). Por outro lado, *Wong et al.* e *Samir et al.* não encontraram influência da esteatose hepática nas medidas de rigidez hepática (83) (84). Dito isso, ao somar todas as limitações inerentes à técnica, os resultados não confiáveis podem chegar a cerca de 16% (85).

Um estudo de 2011 avaliou 240 crianças saudáveis para determinar os valores de referência para EHT (FibroScan®). Foi encontrado um valor médio de rigidez hepática de 4,7 kPa com um valor superior da normalidade de 6,47 kPa e o aumento dos valores foi diretamente proporcional ao aumento da idade ($p = 0,001$). Em relação ao sexo, os valores da EHT dos pacientes do sexo masculino foram significativamente maiores do que o sexo feminino em idades mais avançadas (entre 11 e 18 anos). O estudo concluiu que o exame é possível de ser realizado em qualquer idade, porém os valores insatisfatórios são mais relevantes em pacientes menores de 6 anos que não foram sedados (9 a 10% *versus* 15% de medições inválidas) (80).

Além da EHT pelo FibroScan® (método de maior relevância clínica), existem outras formas de avaliar a rigidez hepática por meio de outros dispositivos. A detecção elastográfica pelo “Impulso da Força de Radiação Acústica (*Acoustic Radiation Force Impulse – ARFI*)” e pela “Onda de Cisalhamento (*Shear Wave – SW*)” são feitas de forma dinâmica, enquanto a Elastografia Tecidual em Tempo Real (*Real-Time Tissue Elastography*) é estática (86). A EHT por ressonância magnética detecta a presença e o grau de fibrose hepática, além de prever o desenvolvimento de varizes esofagogástricas e ascite no contexto de hipertensão portal, embora os estudos se concentrem na população adulta (48). Independente do método utilizado, a detecção precisa de fibrose hepática de baixo grau é um desafio para todos os métodos (86).

Em relação à HAI, estudos recentes determinam que a medida da rigidez hepática na EHT pelo FibroScan® tem maior acurácia que os demais marcadores não invasivos, porém ainda há uma enorme lacuna sobre o tema na literatura mundial (66) (77) (78) (87). Os poucos estudos sobre HAI e EHT demonstram resultados inconsistentes devido a amostras limitadas e análise da doença em condições heterogêneas (88).

RELAÇÃO ASPARTATO AMINOTRANSFERASE SOBRE PLAQUETAS (*AST TO PLATELET RATIO INDEX – APRI*)

O APRI é obtido pela seguinte fórmula:

- $APRI = (AST / \text{limite superior da normalidade da AST}) \times 100 / \text{número de plaquetas (10}^9\text{/L)}$ (89).

O APRI também é chamado de “Índice de razão entre aspartato aminotransferase e plaquetas”. Trata-se de uma fórmula simples baseada em exames bioquímicos disponíveis em quase todos os laboratórios. Assim como os demais métodos não invasivos, foi inicialmente utilizada para prever fibrose/cirrose em pacientes com HCV em tratamento e atualmente é considerado um dos métodos mais bem validados para prever fibrose hepática (89) (90). No estudo original para validação deste método, concluiu-se que é um bom teste para descartar cirrose hepática, porém os valores intermediários necessitam da histologia para estadiamento preciso (91).

Diversos estudos foram feitos para validação do APRI nas doenças hepáticas crônicas e alguns autores o recomendam como triagem para outros métodos não invasivos ou histologia, dependendo do valor encontrado (89). Para a avaliação de fibrose e cirrose, os pontos de corte para o APRI são: maior que 1,5 e maior que 2, respectivamente (67). Em relação à acurácia do método para prever fibrose avançada em pacientes com DHGNA (ponto de corte de 1,0), a sensibilidade é em torno de 27%

com especificidade de 89% (92). Na mesma avaliação com pacientes infectados pelo vírus B (desta vez com ponto de corte de 1,5), a sensibilidade foi de 54% e a especificidade de 78%; aumentando o ponto de corte para 2,0, a sensibilidade cai para 28%, porém a especificidade aumenta para 87% (93).

ÍNDICE DE FIBROSE-4 (*FIBROSIS-4 INDEX – FIB-4*)

O FIB-4 é um marcador não invasivo para avaliar fibrose hepática baseado em 4 fatores: contagem de plaquetas, idade, aspartato aminotransferase (AST) e alanino aminotransferase (ALT). O índice é obtido pelo cálculo:

- $FIB-4 = \text{idade (anos)} \times \text{AST (U/L)} / \text{número de plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$ (89).

O índice foi inicialmente testado em uma coorte de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e co-infectados pelo HCV. Neste estudo, utilizando o ponto de corte menor que 1,45, 90% dos pacientes não atingiram fibrose avançada; utilizando o ponto de corte maior que 3,25, foi atingido uma especificidade de 97% e um valor preditivo positivo de 65% para fibrose avançada. A acurácia total do FIB-4 nesta avaliação foi de 86% (94).

No estudo inicial de validação desta ferramenta, em uma coorte de pacientes com HCV, o ponto de corte maior que 5,88 atingiu um valor preditivo positivo de 82,5% para cirrose. Na mesma coorte, desta vez com pacientes infectados pelo vírus B, a cirrose foi descartada com valores de corte de FIB-4 menores ou iguais a 1,58 com 84,6% de valor preditivo negativo (95).

Assim como o APRI, o FIB-4 também fornece pontuações de risco para fibrose avançada: baixo risco (menor que 1,45); risco indeterminado (entre 1,45 e 3,25); alto risco (maior que 3,25) (89).

Um estudo utilizando pacientes com DHGNA concluiu que o FIB-4 é um bom teste para descartar fibrose avançada e cirrose. Um valor de corte maior ou igual a 2,67 tem um valor preditivo positivo de 80% e negativo de 83%; um valor de corte menor que 1,3 tem um valor preditivo negativo de 90% e positivo de 43% para prever fibrose avançada. Além disso, foi demonstrado que a especificidade do FIB-4 diminui com a idade (90).

CONTAGEM DE PLAQUETAS

O valor absoluto das plaquetas está presente para calcular o APRI e o FIB-4, mas isoladamente pode ser um fator preditor de fibrose hepática em pacientes com HAI. Porém,

diferentemente dos outros dois marcadores não invasivos, a Contagem de Plaquetas é sempre usada de forma associada a outros marcadores para aumentar sua sensibilidade (96).

Em um dos primeiros estudos para validação deste marcador, foi visto que valores de Contagem de Plaquetas acima de 100.000/mm³ tem uma sensibilidade de 100% para predizer ausência de fibrose avançada, porém apenas 10% de especificidade (96).

A Contagem de Plaquetas se destaca como sendo um dos maiores preditores de desfecho a longo prazo em pacientes pediátricos com CE, achado também encontrado em adultos. Inclusive, a Contagem de Plaquetas parece ser o melhor preditor de fibrose hepatobiliar a longo prazo, inclusive melhor que a gamaglutamiltransferase (GGT) (97).

O uso da Contagem de Plaquetas em adultos também é bastante disseminado. Um grande estudo mostrou uma sensibilidade de 78,7% com uma especificidade de

92,2% para definir cirrose na hepatite crônica pelo vírus B. Além disso, o mesmo marcador foi inversamente correlacionado com a gravidade da doença e independentemente associado com fibrose avançada (METAVIR F4) (98).

HEPATITE AUTOIMUNE E MARCADORES NÃO INVASIVOS

O maior estudo encontrado na literatura sobre o tema avalia 100 pacientes adultos com HAI pela EHT (FibroScan®) e outros marcadores não invasivos. Nesta análise, os autores encontraram um *cut-off* na EHT para cada grau de fibrose hepática: $\geq F2 = 6,45$ kPa, $\geq F3 = 8,75$ kPa e $\geq F4 = 12,5$ kPa. Além disso, foi observado que a EHT foi superior aos demais marcadores não invasivos (APRI e FIB-4) na detecção de fibrose grave, tornando este método bastante eficaz na avaliação de fibrose hepática nos pacientes com HAI (99).

Em 2016, foi publicado um estudo para validação da EHT na análise de fibrose hepática e resposta ao tratamento em pacientes adultos com HAI. Inicialmente, foi feito um estudo piloto prospectivo com 34 pacientes e, em seguida, um novo estudo com 60 pacientes. Em ambas avaliações, a rigidez hepática encontrada na EHT correlacionou fortemente com os achados histológicos apenas com valores a partir de 16 kPa (77).

A acurácia da EHT para predizer fibrose/cirrose nas doenças hepáticas crônicas é bem descrita em estudos com adultos, porém pouco descrita em estudos pediátricos (77) (100) (101) (102) (103). Além disso, apenas 4 avaliam marcadores não invasivos e HAI na população pediátrica (18) (48) (86) (104).

O primeiro deles, conduzido por *Dillman et al.*, avaliou 44 crianças com hepatopatias crônicas (23 com HAI) por meio de diversos métodos não invasivos (EHT por ressonância magnética, APRI e FIB-4), no contexto de hipertensão portal. Os autores concluíram que os marcadores bioquímicos avaliados têm boa correlação com os marcadores radiológicos para predizer sinais iniciais de hipertensão portal (18).

Breton et al. avaliaram 72 crianças com doenças hepáticas com potencial fibrosante (5 com HAI), pela EHT (FibroScan®) e demais marcadores não invasivos, para predizer hipertensão portal. Os autores encontraram valores de APRI e EHT maiores nas crianças com hipertensão portal, concluindo que estes marcadores podem ser alternativas viáveis para avaliar fibrose hepática neste contexto (104).

O estudo conduzido por *Behairy et al.*, acompanhou 90 crianças com doenças hepáticas crônicas (20 com HAI) usando EHT e histologia. A maioria dos pacientes com HAI possuíam histologia com atividade leve a moderada (70%) ou moderada a grave (95%) e a EHT foi sensível (81,4 a 100%) e específica (75 a 97,2%) para detectar fibrose hepática em todas as doenças avaliadas. Porém, os autores demonstraram que a acurácia da EHT variava conforme a doença analisada, concluindo que diferentes pontos de corte devem ser padronizados de acordo com a etiologia (48).

Por fim, o estudo de *Schenk et al.* comparou a Elastografia Tecidual em Tempo Real (*Real-Time Tissue Elastography*) com a histologia em 34 pacientes pediátricos (5 com HAI). Os autores demonstraram que a Elastografia conseguiu detectar fibrose avançada com boa acurácia, porém a correlação da EHT com o grau de fibrose foi apenas moderada (86).

OBJETIVOS

Devido à necessidade de aprimorar os marcadores de fibrose hepática não invasivos para o acompanhamento de crianças e adolescentes com HAI, o presente estudo teve por objetivo correlacionar os valores de fibrose hepática na EHT

(FibroScan®) com outros marcadores não invasivos (APRI, FIB-4 e Contagem de Plaquetas) nos pacientes com HAI na faixa etária pediátrica.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo. Os dados dos prontuários médicos dos pacientes incluídos no estudo, acompanhados no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), foram revisados e os achados clínicos foram analisados. O serviço terciário conta com aproximadamente 80 pacientes pediátricos com HAI catalogados.

Crítérios de Inclusão: diagnóstico definitivo de HAI pelos escores diagnósticos de 1999 e/ou 2008 (4) (7); pacientes em tratamento imunossupressor com Prednisona e Azatioprina por, pelo menos, 6 meses de duração (77); exames bioquímicos necessários para calcular o APRI, FIB-4 e a Contagem de Plaquetas em um intervalo máximo de 4 meses em relação à EHT.

Crítérios de Exclusão: pacientes com HAI que não realizaram EHT e/ou exames bioquímicos; pacientes que abandonaram ou tiveram o tratamento suspenso por qualquer motivo; pacientes submetidos a transplante hepático durante o acompanhamento; diagnóstico prévio de qualquer outra doença hepática congênita ou adquirida; pacientes com diagnóstico de CEA ou HAI “de novo”.

A EHT foi realizada pelo aparelho FibroScan® (Echosens), com resultado imediato apresentado numa escala numérica. O aparelho é composto por uma sonda de tamanhos variados, um sistema ultrassonográfico acoplado e uma central eletrônica para processamento de dados. O FibroScan® está calibrado para avaliar o parênquima hepático entre 25 e 65 milímetros da pele e a velocidade de propagação da onda ultrassonográfica está diretamente relacionada à elasticidade do fígado, ou seja, quanto mais endurecido o tecido, mais rápida é a propagação das ondas. Portanto, quanto maior o resultado da EHT em kPa, maior o grau de fibrose do parênquima hepático (71) (79) (76). O exame foi realizado, no mesmo momento, por 2 profissionais médicos habilitados para a realização do procedimento e seguindo todos os parâmetros de qualidade exigidos para um exame adequado.

O parâmetro utilizado pelos autores para quantificar fibrose hepática na EHT foi estabelecido a partir do *cut-off* de 6,45 kPa, dividindo os pacientes em 2 grupos: (1) \geq F2 (EHT \geq 6,45 kPa) e (2) < F2 (EHT < 6,45 kPa) (99).

O FIB-4 utiliza valores bioquímicos básicos (AST, ALT e número de plaquetas) associado à idade e é obtido pela fórmula: no numerador, a idade (em anos) multiplicada pelo valor de AST (U/L) e, no denominador, o número de plaquetas ($10^9/L$) multiplicada pela raiz quadrada do valor de ALT (U/L).

- FIB-4 = idade (anos) x AST (U/L) / número de plaquetas ($10^9/L$) x \sqrt ALT (U/L) (89).

O APRI é obtido dividindo o valor de AST pelo limite superior da normalidade dessa enzima e multiplicando por 100. Em seguida, divide-se o valor obtido pelo número de plaquetas.

- APRI = (AST / limite superior da normalidade da AST) x 100 / número de plaquetas ($10^9/L$) (89).

A Contagem de Plaquetas é obtida de forma simples com a dosagem sérica na base $10^9/L$ (96).

Os exames bioquímicos e radiológicos foram realizados entre maio de 2016 e fevereiro de 2020.

A comparação entre os grupos 1 e 2 foi feita pelo teste de Mann-Whitney para variáveis quantitativas e pelo teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Para

avaliar a concordância entre o tipo de HAI e a EHT (grupos 1 e 2), utilizou-se o teste de McNemar. A correlação entre as variáveis EHT, APRI, FIB-4 e Contagem de Plaquetas foi avaliada por meio do coeficiente de Spearman (Rs) e o nível de significância adotado para o estudo foi de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UNICAMP no dia 14/12/2017, parecer número 4.094.893, com o CAAE: 78492017.0.0000.5404.

RESULTADOS

Foram incluídos 28 pacientes com HAI, com média de idade de 12,8 anos ($\pm 4,7$ anos) e mediana de 14 anos. Os pacientes foram acompanhados por uma média de 3,9 anos ($\pm 2,7$ anos). As características clínicas e epidemiológicas dos pacientes encontram-se na **tabela 1**.

Tabela 1: Características clínicas e epidemiológicas dos 28 pacientes com HAI.

Variável	Total da amostra (n = 28)
Idade (média; em anos)	12,8
Idade ao diagnóstico (em anos)	10,4 ($\pm 4,3$)
HAI 1	11 ($\pm 4,3$)
HAI 2	8,3 ($\pm 4,4$)
Tempo de acompanhamento (em anos)	3,9 ($\pm 2,7$)
Sexo	
Masculino	7 (25%)
Feminino	21 (75%)
Tipo de HAI	
1	22 (78,6%)
2	6 (21,4%)

HAI: Hepatite Autoimune.

De acordo com o *cut-off* de 6,45 kPa na EHT, encontramos 20/28 pacientes no grupo 1 e 8/28 no grupo 2. Os valores dos marcadores APRI, FIB-4 e Contagem de Plaquetas e os valores de *p* estão expostos na **tabela 2**. Observamos diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação aos marcadores APRI e FIB-4 ($p = 0,0306$ e $p = 0,0055$, respectivamente), mas não com idade, sexo ou Contagem de Plaquetas.

Na avaliação da concordância entre a EHT e o tipo de HAI, avaliado pelo teste de McNemar, não encontramos associação significativa ($p = 0,3173$).

Tabela 2: Características clínicas e epidemiológicas dos 28 pacientes com HAI, de acordo com os grupos 1 (EHT \geq 6,45 kPa) e 2 (EHT $<$ 6,45 kPa).

	Grupo 1 (n = 20)	Grupo 2 (n = 8)	Total (n = 28)	Valor de p (Mann-Whitney)
Sexo	Feminino: 14 Masculino: 6	Feminino: 7 Masculino: 1	Feminino: 21 (75%) Masculino: 7 (25%)	0,6334
Idade	14,5 (4 – 20 anos)	11,5 (3 – 16 anos)	14 (3 – 20 anos)	0,1250
Tipo de HAI				0,0030
1	19	3	22 (78,6%)	
2	1	5	6 (21,4%)	
EHT (em kPa)	12,7 (6,8 – 48,8)	5,3 (3,4 – 5,8)	10,0 (3,4 – 48,8)	$<$ 0,001
APRI	2,6 \pm 5,7	0,3 \pm 0,1	2,0 \pm 4,9	0,0306
FIB-4	1,5 \pm 2,7	0,3 \pm 0,2	1,2 \pm 2,3	0,0055
Contagem de Plaquetas	160.000 \pm 89.000 mm ³	236.000 \pm 103.000 mm ³	181.800 \pm 98.400	0,0793

HAI: Hepatite Autoimune; EHT: Elastografia Hepática Transitória; kPa: quilopascas; APRI: *AST to Platelet Ratio Index*; FIB-4: *Fibrosis-4 Index*.

Na **tabela 3**, apresentamos o resultado da correlação entre APRI, FIB-4 e Contagem de Plaquetas com os valores da EHT em kPa. Nessa comparação, houve relação estatisticamente significativa entre a EHT e os demais métodos avaliados, sendo diretamente proporcional ao APRI e FIB-4 e inversamente proporcional à Contagem de Plaquetas.

Tabela 3: Avaliação da correlação entre APRI, FIB-4 e Contagem de Plaquetas com a EHT.

	APRI	FIB-4	Contagem de Plaquetas
EHT	Rs = 0,67 $p <$ 0,01	Rs = 0,78 $p <$ 0,01	Rs = - 0,68 $p <$ 0,01

Rs: correlação de Spearman; EHT: Elastografia Hepática Transitória; APRI: *AST to Platelet Ratio Index*; FIB-4: *Fibrosis-4 Index*.

DISCUSSÃO

Os marcadores não invasivos estudados (APRI, FIB-4 e Contagem de Plaquetas) apresentaram correlação estatisticamente significativa com a EHT. Portanto, quanto mais rigidez hepática pela EHT, maior os valores de APRI e FIB-4 e menor a Contagem de Plaquetas nos pacientes pediátricos com HAI. *Xu et al.* publicaram um estudo de 100 pacientes adultos com HAI comparando o estadiamento de fibrose hepática pela EHT

com outros métodos não invasivos (99). Este trabalho serviu de referência para utilizarmos o *cut-off* de 6,45 kPa na EHT para classificar os grupos em relação à fibrose hepática sem utilizar a histologia. Feito isso, encontramos correlação significativa entre a EHT e o APRI e FIB-4, mas não com a Contagem de Plaquetas. Importante ressaltar que os pacientes avaliados estavam em tratamento imunossupressor convencional há, pelo menos, 6 meses, uma vez que a doença em atividade é capaz de alterar os valores bioquímicos e conseqüentemente os valores dos marcadores analisados (77).

Os estudos publicados até o presente momento utilizando marcadores não invasivos para avaliar fibrose hepática nos pacientes pediátricos com HAI são escassos (18) (48) (86) (104). Além disso, eles diferem do nosso estudo pois avaliaram desfechos e contextos clínicos diferentes, como a correlação entre EHT e marcadores não invasivos na hipertensão portal (18) (104). Também foram utilizados métodos elastográficos diferentes, como Elastografia Hepática por ressonância magnética ou *Real-Time Tissue Elastography* (18) (86). Neste último estudo, foi analisada a histologia de 34 crianças com hepatopatia crônica (apenas 5 delas com HAI), comparada com a Elastografia e foi encontrada uma correlação intermediária entre os métodos, com melhora significativa à medida que o grau de fibrose na histologia era maior, assim como observado em nosso estudo (86).

Em 2016, um estudo de 90 crianças com hepatopatia crônica (sendo 20 com HAI) avaliou a acurácia da EHT (FibroScan®) para prever fibrose hepática em comparação com a histologia. No grupo de pacientes com HAI, a histologia demonstrou fibrose leve a moderada em 70% e moderada a grave em 95% dos casos. A EHT foi confiável para prever o grau de fibrose hepática, porém os resultados em kPa variaram conforme a doença avaliada, concluindo que os pontos de corte devem ser especificados para cada hepatopatia (48). Nosso estudo foi conduzido apenas em pacientes com HAI e não foram avaliadas outras hepatopatias, portanto nossos achados se referem apenas à HAI pediátrica.

Diferente da literatura mundial pediátrica disponível, nos estudos conduzidos com pacientes adultos, a correlação entre a EHT e os demais marcadores não invasivos não é promissora. Um estudo observacional, transversal e comparativo publicado em 2008, avaliou marcadores não invasivos de fibrose hepática em pacientes com hepatopatias crônicas (42 com HAI). O APRI se mostrou um marcador com boa acurácia para uso no CHC e na DHGNA, porém não mostrou nenhuma utilidade na HAI, ressaltando a importância de individualizar os marcadores para cada doença específica (67).

No estudo feito por *Sheptulina et al.* em 2016, foram analisados 76 pacientes com HAI por diversos métodos não invasivos (APRI, FIB-4 e relação da Contagem de Plaquetas com o Diâmetro do Baço) e comparado com a histologia. Os autores não encontraram correlação significativa de fibrose e cirrose com o APRI e o FIB-4 (65). No mesmo ano, outro estudo avaliou fibrose hepática em 53 pacientes com HAI usando marcadores não invasivos e histologia. Os autores encontraram correlação estatisticamente significativa entre EHT e FIB-4 com a histologia para prever o grau de fibrose hepática, porém o APRI não foi estatisticamente significativo, diferente do encontrado em nosso estudo (66).

Apesar da amostra do presente estudo ter sido selecionada por conveniência, foi encontrado um predomínio do sexo feminino (75% da amostra), achado corroborado pela maioria dos ensaios clínicos e revisões sistemáticas sobre as doenças autoimunes do fígado, seja em adultos ou crianças. Embora a variação seja ampla, a maioria dos estudos relatam uma prevalência feminina de 4:1 ou 75 a 80%, independente do tipo (6) (7) (12) (29).

Para o presente estudo, foi optado por selecionar pacientes em tratamento por, pelo menos 6 meses, para que a análise dos dados bioquímicos fosse feita após um período de tratamento imunossupressor. A inflamação hepática é um fator confundidor para exames falso-positivos na avaliação de fibrose hepática. Mesmo com valores normais de transaminases séricas, o fígado pode demonstrar atividade inflamatória na histologia. Um

estudo conduzido por *Hartl et al.* demonstrou valores dissociados de EHT (pelo FibroScan®) com a histologia antes de iniciar o tratamento imunossupressor. Além disso, pacientes com 6 meses ou mais de tratamento, tinham uma boa correlação entre EHT e histologia, principalmente em estágios mais avançados de fibrose. A literatura postula que a resposta histológica é meses mais lenta que a resposta bioquímica, portanto, este estudo definiu uma faixa de tempo de 6 meses em que essa dissociação seja mínima. Ou seja, após 6 meses de tratamento imunossupressor, a inflamação residual pode não permanecer grave o suficiente para afetar a acurácia da EHT (77).

Uma limitação do presente estudo é a falta de um grupo controle saudável que contemple a faixa etária pediátrica. Apesar da literatura definir valores de referência de EHT em crianças saudáveis, os dados são limitados e carecem de validação (80). Além disso, os marcadores APRI e FIB-4 não tem valores de normalidade definidos na faixa etária pediátrica para que pudéssemos fazer a comparação com nossos achados. Uma outra limitação relevante é a falta de ensaios clínicos pediátricos utilizando marcadores não invasivos e EHT na HAI, talvez pela baixa incidência da doença ou pela falta de experiência na utilização destes marcadores.

No entanto, para determinar a exata acurácia da EHT e dos demais marcadores não invasivos, são necessários estudos com metodologias robustas, número de pacientes significativo e controles saudáveis que possibilitem a comparação fidedigna de todos os parâmetros. Ademais, cada doença hepática parece se comportar de uma forma em relação à inflamação e fibrose hepática, portanto os marcadores devem ser individualizados para cada hepatopatia crônica.

CONCLUSÃO

Os marcadores não invasivos APRI, FIB-4 e Contagem de Plaquetas, avaliados neste estudo, tiveram correlação estatisticamente positiva com os resultados da ETH em pacientes pediátricos com HAI. Visto isso, os marcadores não invasivos de fibrose hepática são promissores no acompanhamento dos pacientes pediátricos com HAI.

REFERÊNCIAS

1. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. Vol. 66, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018. 345–360 p.
2. WALDENSTROM J. [Liver, blood proteins and nutritive protein]. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr*. 1953;9:113–9.
3. Bearn AG, Kunkel HG, Slater RJ. The problem of chronic liver disease in young women. *Am J Med*. 1956;21(1):3–15.
4. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology*. 1993;18(4):998–1005.
5. Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6030–48.
6. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4:1–22.
7. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet* [Internet]. 2013;382(9902):1433–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62163-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62163-1)
8. Jiménez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1237–48.
9. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in childhood. *Clin Liver Dis*. 2014;3(1):6–8.
10. Danielsson Borssén Å, Marschall HU, Bergquist A, Rorsman F, Weiland O, Kechagias S, et al. Epidemiology and causes of death in a Swedish cohort of patients with autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2017;52(9):1022–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1335772>
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(10):1245–54.
12. Porta G, Carvalho E de, Santos JL, Gama J, Borges C V., Seixas RBPM, et al. Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2019;95(4):419–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.04.007>
13. 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(4):575–83.
14. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929–38.
15. Lohse AW, Chazouillères O, Dalekos G, Drenth J, Heneghan M, Hofer H, et al. EASL

- clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 2015;63(4):971–1004. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>
16. Lauletta G, Russi S, Pavone F, Marzullo A, Tampoia M, Sansonno D, et al. Autoimmune hepatitis: Factors involved in initiation and methods of diagnosis and treatment. *Crit Rev Immunol*. 2016;36(5):407–28.
 17. Zingaretti C, Arigò M, Cardaci A, Moro M, Crosti M, Sinisi A, et al. Identification of new autoantigens by protein array indicates a role for IL4 neutralization in autoimmune hepatitis. *Mol Cell Proteomics*. 2012;11(12):1885–97.
 18. Dillman JR, Serai SD, Trout AT, Singh R, Tkach JA, Taylor AE, et al. Diagnostic performance of quantitative magnetic resonance imaging biomarkers for predicting portal hypertension in children and young adults with autoimmune liver disease. *Pediatr Radiol*. 2019;49(3):332–41.
 19. Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* [Internet]. 2010;34(1):7–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2009.08.010>
 20. De Oliveira LC, Goldberg AC, Marin MLC, Schneidwind KR, Frade AF, Kalil J, et al. Autoimmune Hepatitis in Brazilian Children: IgE and Genetic Polymorphisms in Associated Genes. *J Immunol Res*. 2015;2015.
 21. Grønbaek L, Vilstrup H, Pedersen L, Christensen K, Jepsen P. Family occurrence of autoimmune hepatitis: A Danish nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* [Internet]. 2018;69(4):873–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.035>
 22. Agarwal K, Czaja AJ, Donaldson PT. A functional Fas promoter polymorphism is associated with a severe phenotype in type 1 autoimmune hepatitis characterized by early development of cirrhosis. *Tissue Antigens*. 2007;69(3):227–35.
 23. Christiane Sokollik 1, Valerie A McLin 2, Diego Vergani 3, Benedetta Terziroli Beretta-Piccoli 4 GM-V 5. Juvenile autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2018;Dec;95:69–76.
 24. Lin R, Zhou L, Zhang J, Wang B. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(5):5153–60.
 25. Yuksel M, Wang Y, Tai N, Peng J, Guo J, Beland K, et al. A novel “humanized mouse” model for autoimmune hepatitis and the association of gut microbiota with liver inflammation. *Hepatology*. 2015;62(5):1536–50.
 26. Anand AC, Nandi B, Acharya SK, Arora A, Babu S, Batra Y, et al. Indian National Association for the Study of the Liver Consensus Statement on Acute Liver Failure (Part 1): Epidemiology, Pathogenesis, Presentation and Prognosis. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2020;10(4):339–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.04.012>
 27. Usluer G, Erben N, Aykin N, Dagli O, Aydogdu O, Barut S, et al. Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(8):1873–8.
 28. Wang Q, Yang F, Miao Q, Krawitt EL, Gershwin ME, Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun* [Internet]. 2016;66:98–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.10.006>
 29. Pathak S, Kamat D. Autoimmune hepatitis in children. *Pediatr Ann*. 2018;47(2):e81–6.

30. Zhang N, Wang B, Guo L, Zhou L, Deng B. Extrahepatic Autoimmune Diseases in Patients with Autoimmune Liver Diseases: A Phenomenon Neglected by Gastroenterologists. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017(Table 1):1–7.
31. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169–76.
32. Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: Current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol*. 2008;14(21):3374–87.
33. Hiejima E, Komatsu H, Sogo T, Inui A, Fujisawa T. Utility of simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(4):470–3.
34. Mileti E, Rosenthal P, Peters MG. Validation and Modification of Simplified Diagnostic Criteria for Autoimmune Hepatitis in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012;10(4):417-421.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.11.030>
35. Arcos-Machancoses JV, Molera Busoms C, Julio Tatis E, Bovo MV, Quintero Bernabeu J, Juampérez Goñi J, et al. Development and validation of a new simplified diagnostic scoring system for pediatric autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis*. 2019;51(9):1308–13.
36. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune liver diseases in children - What is different from adulthood? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2011;25(6):783–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2011.10.007>
37. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing Cholangitis in Children and Adolescents. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2016;20(1):99–111. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.008>
38. Gregorio G V., 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(3):544–53.
39. Porta G, de Carvalho E, Santos JL, Gama J, Bezerra JA, Borges C V., et al. Autoimmune Hepatitis: Predictors of Native Liver Survival in Children and Adolescents. *J Pediatr* [Internet]. 2021;229:95-101.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.10.009>
40. Kerkar N, Hadžić N, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, et al. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet*. 1998;351(9100):409–13.
41. Bogdanos DP, Choudhuri K, Vergani D. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: Virtuous intentions, malign consequences. *Liver*. 2001;21(4):225–32.
42. Nanda Kerkar Diego Vergani. De novo autoimmune hepatitis –is this different in adults compared to children? *J Autoimmun*. 2018;95:26–33.
43. Arterbery AS, Yao J, Ling A, Avitzur Y, Martinez M, Lobritto S, et al. Inflammasome priming mediated via toll-like receptors 2 and 4, induces Th1-Like regulatory T cells in De Novo autoimmune hepatitis. *Front Immunol*. 2018;9(JUL):1–15.
44. Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, Hayashino Y, Sakurai T, Minamiguchi S, et al. Outcome and risk factors of de novo autoimmune hepatitis in living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78(1):128–35.

45. Venick RS, McDiarmid S V., Farmer DG, Gornbein J, Martin MG, Vargas JH, et al. Rejection and steroid dependence: Unique risk factors in the development of pediatric posttransplant de novo autoimmune hepatitis. *Am J Transplant*. 2007;7(4):955–63.
46. Liberal R, Longhi MS, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune Hepatitis After Liver Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012;10(4):346–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.028>
47. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011;60(12):1611–29.
48. Behairy BES, Sira MM, Zalata KR, Salama ESE, Abd-Allah MA. Transient elastography compared to liver biopsy and morphometry for predicting fibrosis in pediatric chronic liver disease: Does etiology matter? *World J Gastroenterol*. 2016;22(16):4238–49.
49. Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, Reinus JF. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: Evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2007;52(9):2433–7.
50. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(2):158–64.
51. Gupta BBP, Lalchandama K. Molecular mechanisms of glucocorticoid action. *Curr Sci*. 2002;83(9):1103–11.
52. Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults - A comprehensive review. *J Autoimmun* [Internet]. 2013;46:7–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2013.08.004>
53. Maggiore G, Nastasio S, Sciveres M. Juvenile autoimmune hepatitis: Spectrum of the disease. *World J Hepatol*. 2014;6(7):464–76.
54. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193–213.
55. Nastasio S, Sciveres M, Matarazzo L, Maggiore G. Old and New Treatments for Pediatric Autoimmune Hepatitis. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(3):187–95.
56. Karakoyun M, Ecevit CO, Kilicoglu E, Aydogdu S, Yagci R V., Ozgenc F. Autoimmune hepatitis and long-term disease course in children in Turkey, a single-center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(8):927–30.
57. Braga A, Vasconcelos C, Braga J. Autoimmune hepatitis and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020;68(xxxx):23–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.007>
58. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* [Internet]. 2012;38(2–3):J239–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2011.12.002>
59. Kerkar N, Chan A. Autoimmune Hepatitis, Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Sclerosing Cholangitis or Overlap Syndrome. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):689–702.
60. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun* [Internet]. 2013;41:126–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2012.11.002>
61. Reich DJ, Fiel I, Guarrera J V., Emre S, Guy SR, Schwartz ME, et al. Liver

- transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2000;32(4 I):693–700.
62. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmunity after liver transplantation. *Hepatology*. 2002;36(2):271–6.
 63. Radhakrishnan KR, Alkhoury N, Worley S, Arrigain S, Hupertz V, Kay M, et al. Autoimmune hepatitis in children-Impact of cirrhosis at presentation on natural history and long-term outcome. *Dig Liver Dis*. 2010;42(10):724–8.
 64. Gutkowski K, Hartleb M, Kacperek-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(9):1370–7.
 65. Sheptulina A, Shirokova E, Nekrasova T, Blum H, Ivashkin V. Platelet count to spleen diameter ratio non-invasively identifies severe fibrosis and cirrhosis in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(12):1956–62.
 66. Anastasiou OE, Büchter M, Baba HA, Korth J, Canbay A, Gerken G, et al. Performance and utility of transient elastography and non-invasive markers of liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis: A single centre experience. *Hepat Mon*. 2016;16(11).
 67. Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Ávila F, Vargas-Voráčková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol* [Internet]. 2008;7(4):350–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31836-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31836-8)
 68. Aydin MM, Akcali KC. Liver fibrosis. *Turkish J Gastroenterol*. 2018;29(1):14–21.
 69. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2019;65(July 2018):37–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>
 70. Murad Gutiérrez V, Romero Enciso JA. Liver elastography: what it is, how it is done, and how it is interpreted. *Radiologia* [Internet]. 2018;60(3):183–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2017.11.002>
 71. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas A El, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303–29.
 72. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem*. 2004;50(8):1344–55.
 73. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* [Internet]. 2010;53(6):1013–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.035>
 74. Kose S, Ersan G, Tatar B, Adar P, Sengel BE. Kronik hepatit hastalarında perkütan karaciğer biyopsi komplikasyonlarının değerlendirilmesi. *Eurasian J Med*. 2015;47(3):161–4.
 75. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhauser M, Lindor K. Patients With Typical Laboratory Features of Autoimmune Hepatitis Rarely Need a Liver Biopsy for Diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011;9(1):57–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.07.016>

76. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705–13.
77. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, Zenouzi R, Peiseler M, Sebode M, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *J Hepatol* [Internet]. 2016;65(4):769–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.023>
78. Mahmud N, Doshi SD, Forde KA, Khungar V. Transient elastography reliably estimates liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *Clin Exp Hepatol*. 2019;5(3):244–9.
79. Garra BS. Elastography: history, principles, and technique comparison. *Abdom Imaging*. 2015;Apr;40(4):680–97.
80. Engelmann G, Gebhardt C, Wenning D, Wühl E, Hoffmann GF, Selmi B, et al. Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children. *Eur J Pediatr*. 2012;171(2):353–60.
81. Palmeri ML, Nightingale KR. What challenges must be overcome before ultrasound elasticity imaging is ready for the clinic? *Imaging Med*. 2011;3(4):433–44.
82. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2015;62(4):1101–10.
83. Samir AE, Dhyan M, Vij A, Bhan AK, Halpern EF, Méndez-Navarro J, et al. Shear-Wave elastography for the estimation of liver fibrosis in chronic liver disease: Determining accuracy and ideal site for measurement. *Radiology*. 2015;274(3):888–96.
84. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454–62.
85. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51(3):828–35.
86. Schenk JP, Selmi B, Flechtenmacher C, Sakka S El, Teufel U, Engelmann G. Real-time tissue elastography (RTE) for noninvasive evaluation of fibrosis in liver diseases in children in comparison to liver biopsy. *J Med Ultrason*. 2014;41(4):455–62.
87. Guo L, Zheng L, Hu L, Zhou H, Yu L, Liang W. Transient elastography (Fibroscan) performs better than non-invasive markers in assessing liver fibrosis and cirrhosis in autoimmune hepatitis patients. *Med Sci Monit*. 2017;23:5106–12.
88. Wu S, Yang Z, Zhou J, Zeng N, He Z, Zhan S, et al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *Hepatol Int* [Internet]. 2019;13(1):91–101. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9907-5>
89. Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2019;48(2):281–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.02.002>
90. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des*. 2019;24(38):4574–86.
91. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in

- patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518–26.
92. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59(9):1265–9.
 93. Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: A leading meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2012;12.
 94. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–25.
 95. Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Boscarino JA, Vijayadeva V, et al. The validity of serum markers for fibrosis staging in chronic hepatitis B and C. *J Viral Hepat*. 2014;21(12):930–7.
 96. Abdo AA. Clinical presentation, response to therapy, and predictors of fibrosis in patients with autoimmune hepatitis in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol*. 2006;12(2):73–6.
 97. Deneau MR, Mack C, Perito ER, Ricciuto A, Valentino PL, Amin M, et al. The Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) Index: A Prognostic Tool for Children. *Hepatology*. 2020. 0–3 p.
 98. Yang Y, Wang L, Yan L, Zhang L, Zhou W, Chen Q, et al. Platelet count is closely associated with the severity of liver injury in patients with chronic hepatitis B virus infection: A cross-sectional study. *Exp Ther Med*. 2020;20(1):243–50.
 99. Xu Q, Sheng L, Bao H, Chen X, Guo C, Li H, et al. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(3):639–44.
 100. De Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V, et al. Liver stiffness measurement in children using fibroscan: Feasibility study and comparison with fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4):443–50.
 101. Alkhouri N, Sedki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver Int*. 2013;33(1):79–85.
 102. Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimalasvaran S, Basso MS, Dhawan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(1):72–6.
 103. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2008;48(2):442–8.
 104. Jouan H, Breton E, Guyader D, Danie H, Nousbaum JB, Dabadie A, et al. 1-s2.0-S0929693X09001468-main.pdf. 2009;1005–10.

ANEXOS

1- Escore Diagnóstico Clássico de HAI (1999):

Parameters/Features	Score	Notes*
Female sex	+ 2	
ALP:AST (or ALT) ratio:		
<1.5	+ 2	1
1.5-3.0	0	
> 3.0	-2	
Serum globulins or IgG above normal		
>2.0	+3	
1.5-2.0	+2	
1.0-1.5	+1	
<1.0	0	
ANA, SMA or LKM-1		
>1:80	+3	2
1:80	+2	
1:40	+1	
<1:40	0	
AMA positive	-4	
Hepatitis viral markers:		
Positive	-3	3
Negative	+3	
Drug history:		
Positive	-4	4
Negative	+1	
Average alcohol intake		
<25 g/day	+2	
>60 g/day	-2	
Liver histology:		
Interface hepatitis	+3	
Predominantly lymphoplasmacytic infiltrate	+1	
Rosetting of liver cells	+1	
None of the above	-5	
Biliary changes	-3	5
Other changes	-3	6
Other autoimmune disease(s)	+2	7
Optional additional parameters:		8
Seropositivity for other <i>defined</i> autoantibodies	+2	9
HLA DR3 or DR4	+1	10
Response to therapy:		
Complete	+2	11
Relapse	+3	
Interpretation of aggregate scores:		
Pre-treatment:		
Definite AIH	>15	
Probable AIH	10-15	
Post-treatment:		
Definite AIH	>17	12
Probable AIH	12-17	

2- Escore Diagnóstico Simplificado de HAI (2008):

Variable	Cutoff	Points
ANA or SMA	$\geq 1:40$	1
ANA or SMA or LKM or SLA	$\geq 1:80$ $\geq 1:40$ Positive	2*
IgG	>Upper normal limit	1
	>1.10 times upper normal limit	2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2

≥ 6 : probable AIH
 ≥ 7 : definite AIH

3- Critério Diagnóstico Novo Simplificado de HAI (2019):

Points ^a	Parameter
	Autoantibodies^b
+1	ANA or anti-SMA $\geq 1:20$ and $< 1:80$, or anti-LKM1 titres $\geq 1:10$ and $< 1:80$
+2	ANA, anti-SMA or anti-LKM1 $\geq 1:80$, or positive anti-LC1 or anti-SLA
+1	Hypergammaglobulinemia
+3	Liver biopsy (histopathology) Interface hepatitis Multilobular collapse
+1	Exclusion of viral hepatitis
+1	Exclusion of Wilson's disease

4- Critério Diagnóstico para associação entre HAI e CEA (2011):

<ul style="list-style-type: none"> Elevated transaminases Positive autoantibodies: 	ANA and/or SMA (titre $\geq 1:20$) = AIH-1 or ASC Anti-LKM1 (titre $\geq 1:10$) = AIH-2 Anti-LC1 = AIH-2 Anti-SLA = present in AIH-1, AIH-2, ASC or in isolation ~80% of cases
<ul style="list-style-type: none"> Elevate immunoglobulin G Liver biopsy: 	Interface hepatitis Multilobular collapse
<ul style="list-style-type: none"> Exclusion of viral hepatitis Exclusion of Wilson disease Exclusion of non-alcoholic steatohepatitis Normal cholangiogram Abnormal cholangiogram 	AIH ASC

AIH, autoimmune hepatitis; ASC, autoimmune sclerosing cholangitis; ANA, anti-nuclear antibodies; SMA, anti-smooth muscle antibody; anti-LKM1, anti-liver kidney microsomal type 1 antibody; anti-LC1, anti-liver cytosol type 1 antibody; and anti-SLA, anti-soluble liver antigen antibody.