

Doenças hepáticas autoimunes em crianças e adolescentes

Autoimmune liver disease in children and adolescents

Eduardo Ramos Santos¹, Eleonora Druve Tavares Fagundes², Alexandre Rodrigues Ferreira², Thaís Costa Nascentes Queiroz³, Caroline Caldeira Hosken⁴

DOI: 10.5935/2238-3182.20170029

RESUMO

As doenças hepáticas autoimunes correspondem a um espectro de doenças imunomediadas, cujos alvos da agressão são hepatócitos e ductos biliares. Entre essas doenças, destacam-se a hepatite autoimune (HAI) e a colangite esclerosante primária (CEP) e a sobreposição das duas, conhecida como colangite autoimune. A HAI é caracterizada pela elevação de aminotransferases, por autoanticorpos não específicos, níveis elevados de imunoglobulina G e histologia hepática com sinais de inflamação, na ausência de outras causas. De acordo com a positividade dos autoanticorpos, podem ser definidos dois tipos de HAI: tipo 1 e tipo 2. A HAI tipo 1 apresenta positividade para anticorpo antímúsculo liso e/ou fator antinuclear e acomete tanto adultos quanto crianças, enquanto a HAI tipo 2 possui níveis elevados de anticorpos antimicrosomal de rim e fígado e acomete crianças mais novas. Ambos os subtipos têm resposta importante ao tratamento imunossupressor, com corticoide e azatioprina. A CEP é uma doença coleostática crônica, de etiologia não definida, caracterizada por inflamação progressiva, fibrose e estenose dos ductos biliares intra e extra-hepáticos. O diagnóstico é comprovado por meio da colangiografia, que evidencia áreas de dilatações intercaladas com estenoses. No momento, não há tratamento efetivo a não ser o transplante hepático. Além da cirrose, essa doença predispõe a várias complicações, como colangites de repetição e colangiocarcinoma, estando também associada à alta incidência de doença inflamatória intestinal. Este artigo tem por objetivo apresentar breve revisão sobre essas duas doenças em crianças e adolescentes, enfatizando a suspeita clínica e a abordagem inicial do paciente.

Palavras-chave: Doenças Autoimunes; Hepatite Autoimune; Colangite; Colangite Esclerosante; Criança; Adolescente.

ABSTRACT

The autoimmune liver diseases are a group of immunomediated disorders that targets the hepatocytes and bile ducts. Those diseases includes the autoimmune hepatitis (AIH), primary sclerosing cholangitis (PSC) and the association between these two conditions called overlap syndrome or autoimmune sclerosing cholangitis. AIH is characterized by elevated transaminase levels, autoantibodies and immunoglobulin G. According to the antibody identified, two types of AIH can be recognized: type I and type II. Positivity to antinuclear antibody and smooth muscle antibody defines type I AIH, which can affect both adults and children, while antibodies to liver-kidney microsome define type II, most common in younger children. Both types are greatly responsive to immunosuppressive therapy with corticoid and azathioprine. PSC, although, is a chronic cholestatic liver disease, of unknown etiology, characterized by progressive inflammation, fibrosis and stricture of intra and extra hepatic bile ducts. The diagnosis established by cholangiography, which reveals areas of focal dilatations and stricture. Until this moment, there are no effective treatments beside the liver transplantation.

Instituição:

Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:

Eleonora Druve Tavares Fagundes
E-mail: eleonoradrue@uol.com.br

This disease is associated with many complications other than cirrhosis, such as cholangiocarcinoma and cholangitis, and is associated with a higher incidence of inflammatory bowel diseases. This article presents a brief review of those two diseases in children and adolescents, emphasizing the clinical suspicion and the initial approach of the patient.

Key words: Autoimmune Diseases; Hepatitis, Autoimmune; Cholangitis, Cholangitis, Sclerosing; Child; Adolescent.

INTRODUÇÃO

As doenças hepáticas autoimunes correspondem a um espectro de doenças imunomediadas, cujos alvos da agressão são hepatócitos e ductos biliares, provavelmente desencadeadas por fatores ambientais atuando em pacientes geneticamente predispostos, revelando falha nos mecanismos de imunotolerância.^{1,2} Entre essas doenças, destacamos a hepatite autoimune (HAI), a colangite esclerosante primária (CEP) e colangite biliar primária, sendo esta última rara entre crianças e adolescentes.¹ Há ainda pacientes que apresentam sobreposição de quadro clínico de hepatite e colangite, denominado de colangite autoimune.^{1,3} Esse quadro tem sido descrito com mais frequência nos últimos anos, especialmente em crianças.

A HAI é uma entidade rara, porém é a doença hepática autoimune mais comum nessa faixa etária.² São poucos os dados epidemiológicos em crianças; em adultos tem prevalência estimada de 10.7 a 16.9/100.000 e incidência anual média de 0.85 a 1.9/100.000 nos países da Europa e América do Norte.^{2,4,5} Pouco se sabe sobre as taxas de incidência e prevalência da CEP em crianças; em adultos elas são estimadas em 1 a 1.3/100.000 e 8.5 a 16.3/100.000, respectivamente. Em adultos e crianças, a CEP é frequentemente associada à doença inflamatória intestinal (60 a 80% dos casos).^{3,6}

As doenças hepáticas autoimunes são doenças progressivas com fatores genéticos e ambientais envolvidos, mas ainda de etiopatogenia obscura.^{1,4} Essas doenças possuem manifestações clínicas variadas, por vezes pouco específicas, sendo o pronto reconhecimento e tratamento determinantes para o prognóstico dos pacientes com HAI. Em relação à CEP, o prognóstico é mais reservado.^{2,3,5,6} Este artigo tem por objetivo apresentar breve revisão sobre a hepatite autoimune e a colangite esclerosante primária em crianças e adolescentes, enfatizando a suspeita clínica e a abordagem inicial do paciente.

QUANDO PENSAR EM DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA?

Inicialmente, é interessante ressaltar o conceito da doença hepática crônica, uma vez que a HAI e a CEP devem sempre ser pesquisadas nesse contexto. Doenças hepatobiliares crônicas são relativamente raras em pacientes pediátricos. Não há muitos dados sobre a prevalência, porém cerca de 15.000 crianças com hepatopatias são hospitalizadas por ano, nos EUA.⁷ O pronto reconhecimento dessas entidades e o início do tratamento, quando possível, é fundamental na tentativa de reduzir a morbimortalidade, a evolução para cirrose e insuficiência hepática e todas as suas complicações.^{7,9}

Doenças hepáticas em crianças são subdiagnosticadas ou diagnosticadas com atraso, uma vez que frequentemente se apresentam com sinais e sintomas leves e inespecíficos, especialmente em fase inicial.^{7,8} Algumas crianças com quadro clínico inicial sugestivo de hepatite aguda podem exibir sinais clínicos de cronicidade ou persistência de alterações laboratoriais, após aparente resolução do mesmo. Outras podem apresentar alterações da bioquímica hepática realizada em exames de rotina ou por outros motivos, devido a queixas não relacionadas ao fígado. E outras podem ser reconhecidas apenas após complicações, como ascite, hemorragia digestiva, insuficiência hepática crônica e falência hepática aguda.^{7,9}

Deve ser sempre levantada a hipótese diagnóstica de hepatopatia crônica nos seguintes casos:^{8,9}

- relato de icterícia com colúria (predomínio de bilirrubina direta);
- recorrência de um quadro aparente de hepatite aguda ou persistência dos sintomas por mais de três meses;
- história familiar de doença hepática crônica;
- outras doenças autoimunes (diabetes *mellitus* tipo I, tireoidite de Hashimoto) como comorbidade;
- prurido generalizado sem lesão dermatológica que o justifique;
- história de complicações como hemorragia digestiva alta, ascite ou encefalopatia;
- palpação de hepatoesplenomegalia, fígado reduzido à hepatimetria ou palpação do lobo esquerdo com consistência aumentada;
- manifestações cutâneas de doença hepática crônica (telangiectasias, aranhas vasculares, eritema palmar e baqueteamento digital);

- aminotransferases e enzimas canaliculares (fosfatase alcalina e gama glutamiltransferase) alteradas, pois pode ser a única indicação de disfunção hepática.

Diante de um paciente com sinais e sintomas de hepatopatia crônica, o diagnóstico de HAI deve ser sempre pensado, especialmente no sexo feminino. Por sua vez, a CEP deve ser sempre pesquisada nos pacientes com aumento de gama glutamiltransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA), principalmente no sexo masculino e com doença inflamatória intestinal associada.

HEPATITE AUTOIMUNE

A hepatite autoimune é uma doença crônica com achados clínicos, bioquímicos, sorológicos e histológicos que sugerem reação imunológica com agressão aos hepatócitos do próprio paciente, provocando lesões celulares irreversíveis.¹⁰ É um processo de inflamação crônica do fígado, caracterizado por hepatite de interface, aumento de aminotransferases, hipergamaglobulinemia, produção de autoanticorpos e boa resposta ao uso de imunossuppressores.^{11,12}

Baseado no tipo de autoanticorpos detectados, podem ser identificados dois tipos de hepatite autoimune: tipo 1 e tipo 2. A HAI-1 é marcada pela presença do fator antinuclear (FAN) e anticorpos antimúsculo liso (AAML), podendo acometer tanto adultos quanto crianças. Já a HAI-2 apresenta positividade para anticorpo antimicrosomal de fígado e rim (anti-LKM1, do inglês *anti-liver kidney microsomal type 1*). É caracterizada por início mais precoce, curso mais agudo e, por vezes, fulminante.^{2,5,12}

Manifestação clínicas

A HAI acomete ambos os sexos, mas com predomínio no sexo feminino, tanto adultos como crianças. As manifestações clínicas são variadas, caracterizadas pela flutuação da atividade da doença, com períodos de doença subclínica e de agudização.^{5,11} Alguns pacientes podem manifestar sintomas gerais e inespecíficos como prostração, letargia, anorexia, emagrecimento, mialgia, *rash* cutâneo, amenorreia e aumento do volume abdominal, com hepatoesplenomegalia.¹¹⁻¹³ Porém, é frequente quadro clínico compatível com hepatite aguda, com febre, icterícia, colúria, hipocolia fecal, náuseas e vômitos; em até 50%

dos casos pode haver quadro semelhante prévio.^{5,11} Ocasionalmente, a forma de apresentação pode ser de hepatite fulminante, especialmente no caso da HAI-2. Em até 30% dos casos, o paciente pode exibir complicações de cirrose hepática, como hemorragia digestiva e ascite.^{5,12,13} Alguns pacientes assintomáticos são diagnosticados a partir de exames bioquímicos alterados solicitados para queixas não relacionadas diretamente ao fígado, como dor abdominal, por exemplo. Manifestações extra-hepáticas de autoimunidade também podem estar presentes, como tireoidite, artrites, psoríase, doença inflamatória intestinal, diabetes *mellitus* tipo I e anemias hemolíticas.³

Exames laboratoriais

Na suspeita de hepatopatia crônica, a bioquímica hepática deve ser solicitada. Na HAI, os exames laboratoriais demonstram aumento significativo de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), com níveis podendo superar 1.000 U/L. As concentrações séricas de bilirrubinas, principalmente da fração direta, GGT e FA, também podem estar alteradas, porém são menos marcantes.^{2,4,12} Em casos em que há aumento acentuado ou persistente destes, outras doenças devem ser levadas em consideração, como obstrução biliar extra-hepática, CEP, colangite autoimune ou doenças induzidas por droga.² Nesses casos, pode ser necessária a realização de ressonância magnética das vias biliares para afastar a possibilidade de CEP ou colangite autoimune.¹⁴

Outra alteração importante e característica na HAI é o aumento de globulinas séricas, principalmente da fração gama devido ao aumento da imunoglobulina G (IgG acima de 2 g/dL), com níveis séricos normais de imunoglobulinas A e M.^{2,12,15} Inclusive, a monitorização sérica da fração gama das globulinas é um importante marcador de atividade da doença durante o tratamento, sendo que a normalização do mesmo associado à normalização da AST e ALT é considerada como remissão bioquímica da doença.¹⁵

Em estágios mais avançados da doença pode haver hipoalbuminemia, alteração da atividade de protrombina (AP) e da razão normalizada internacional (RNI), devido à perda da função hepática, e plaquetopenia, anemia e leucopenia, devido ao hiperesplenismo.

A identificação de autoanticorpos constitui uma importante parte do diagnóstico da HAI, inclusive determinando o subtipo conforme já descrito. Nor-

malmente, em crianças saudáveis, os níveis de autoanticorpos circulantes são relativamente baixos. Portanto, níveis pequenos como 1/20 para FAN e anti-músculo liso e 1/10 para anti-LKM1 são considerados relevantes.^{2,12-15} Outros anticorpos, como o anti-LC1 (do inglês, *anti-liver cytosol type 1*), anticitoplasma de neutrófilos (p-ANCA), antiantígeno hepático solúvel/fígado-pâncreas (anti-SLA/LP) e fator reumatoide podem estar presentes e auxiliar o diagnóstico.^{2,12-14}

É importante, ainda, afastar outras doenças hepáticas, como as hepatites virais, as infecções por citomegalovírus (CMV) e Epstein-Barr vírus (EBV), deficiência de alfa-1-antitripsina e doença de Wilson.¹⁴

Diagnóstico histológico

A biópsia hepática deve ser realizada assim que possível, tanto para ajudar na confirmação do diagnóstico quanto para avaliar a extensão da agressão hepática, já que os níveis séricos de ALT/AST e IgG não a refletem com exatidão.^{2,4,5,13,14} Porém, por vezes, não é imprescindível para o diagnóstico em doenças com manifestações clássicas. Em casos em que a biópsia hepática não pode ser feita, prova terapêutica com corticoide pode ser realizada para reforçar ou afastar o diagnóstico.¹⁴

Não há achados histológicos patognomônicos, sendo os mais comumente encontrados: hepatite de interface (infiltrado inflamatório em espaços portais, periportais e intralobulares, composto por linfócitos e plasmócitos), necrose em saca-bocados, rosetas de hepatócitos, alargamento dos espaços portais por fibrose e até desarranjo arquitetural por cirrose.^{2,4,14}

Critérios diagnósticos

Apesar de existirem vários achados capazes de sugerir o diagnóstico de HAI, não há um teste padrão-ouro ou patognomônico.⁵ Portanto, o diagnóstico baseia-se em achados clínicos, laboratoriais, sorológicos e histológicos sugestivos e a exclusão de outras possíveis causas de doenças hepáticas (hepatites virais, deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Wilson, esteatose hepática não alcoólica, hepatite por álcool e drogas).^{4,5,14,15}

Com o objetivo de padronizar o diagnóstico mundialmente, foram propostos sistemas de escores, sendo o primeiro criado em 1993 e posteriormente revisado em 1999. Esse escore, apesar de ser muito

sensível e específico, era muito extenso, o que dificultava sua aplicabilidade na prática clínica. Assim, em 2008, foi criado o escore simplificado (Tabela 1), que apresenta menor número de itens, mas com boa sensibilidade e especificidade.^{14,15}

Tabela 1 - Critérios simplificados para o diagnóstico de hepatite autoimune^{14,15}

Variáveis	Cutoff	Pontos
FAN ou AAML	≥ 1:40 *	1
FAN ou AAML	≥ 1:80 *	2
ou Anti-LKM1	≥ 1:40 *	2
ou SLA	Positivo	2
IgG	> LSN	1
	> 1,1 LSN *	2
Histologia	Compatível com HAI	1
	Típica de HAI	2
Ausência de hepatite viral	Sim	2
Diagnóstico definitivo	≥ 7 pontos	
Diagnóstico provável	= 6 pontos	

FAN: fator antinuclear; AAML: anticorpo antimúsculo liso; Anti-LKM1: anticorpo antimicrosomal fígado-rim; SLA: antiantígeno hepático solúvel; IgG: imunoglobulina G; LSN: limite superior da normalidade. *Os valores de referência dos autoanticorpos para crianças são menores que os para os adultos, sendo 1/20 para FAN e antimúsculo liso e 1/10 para anti-LKM1.^{2,12,13,14,15}

Tratamento

O objetivo do tratamento é obter a completa remissão da doença e evitar a evolução da doença hepática. O pilar principal do tratamento é a terapia imunossupressora, com corticosteroide e azatioprina, e pode ser dividido em duas fases: indução e manutenção.¹²⁻¹⁴ Na fase de indução, o objetivo é induzir a remissão da doença e geralmente inicia-se com corticoide (prednisona ou prednisolona) na dose de 30-60 mg/dia (1-2 mg/kg/dia, máximo de 60 mg/dia) associada à azatioprina, na dose de 1-2 mg/kg/dia, máximo de 100 mg/dia.^{4,12-15} A azatioprina leva até três meses para atingir o seu efeito máximo, portanto, o seu papel nessa fase não é auxiliar na indução da remissão, mas permitir que a dose de corticoide seja reduzida o mais breve possível.^{2,4} O alvo da indução é normalizar os níveis de AST/ALT, gamaglobulina e IgG.⁴ Portanto, o paciente deve comparecer em retornos mensais ou a cada seis semanas, com exames de rotina (ALT, AST, GGT, FA, RNI, albumina, bilirrubinas e eletroforese de proteínas).¹⁴ Em caso de melhora clínica e laboratorial, pode-se iniciar redução gradual da prednisona nas próximas consultas, mantendo na

menor dose possível.^{5,12,14} Ajustes nas doses das medicações podem ser necessárias, de acordo com a resposta clínica e laboratorial às reduções.¹⁴

Depois de atingida a remissão, inicia-se a fase de manutenção, na qual deve ser mantida a imunossupressão com a menor dose possível de corticoide, cerca de 5 mg/dia, ou em dias alternados, que permita o controle clínico e laboratorial da doença.^{5,13}

A maioria dos pacientes responde bem ao tratamento imunossupressor. A resolução histológica é mais demorada, podendo ocorrer em até dois anos da melhora clínica e bioquímica. Não há evidência clara na literatura sobre a duração e a época de suspensão do tratamento. Em pacientes que atinjam remissão histológica, sem sinais de atividade inflamatória portal, pode ser tentada a retirada da medicação após pelo menos dois anos de tratamento, porém essa decisão deve ser tomada com muita cautela.^{4,5,13,14} Taxas de recidivas podem chegar a até 80% dos casos após suspensão das medicações.^{4,5,14} No caso de HAI-tipo 2 não deve ser tentada a retirada do tratamento, devido à alta probabilidade de recidiva, sendo aconselhável manter uso de corticoides em baixa dosagem por tempo indefinido.^{5,13}

Outro ponto importante são os efeitos colaterais das medicações utilizadas. Os corticosteroides podem desencadear diabetes *mellitus*, osteoporose, cataratas e até distúrbios psiquiátricos, sendo importante a realização anual de exame oftalmológico, dosagem de glicemia e íons e até avaliação da necessidade de densitometria óssea.⁴ Quanto à azatioprina, pode haver náusea, vômitos, *rash*, pancreatite, hepatotoxicidade e supressão da medula-óssea.⁴ Portanto, o uso da azatioprina não é aconselhável em pacientes com plaquetopenia (<50.000) e/ou leucopenia (<3.000) e alguns estudos sugerem a dosagem da enzima tiopurina metiltransferase (TPMT) antes de iniciar o tratamento.^{4,5,14}

Nos casos de colangite autoimune, isto é, sobreposição de hepatite e colangite, o ácido ursodesoxicólico pode ser associado ao tratamento imunossupressor, embora ainda faltem mais estudos demonstrando sua eficácia e melhora de prognóstico.

Prognóstico

O prognóstico das crianças com HAI, que respondem ao tratamento imunossupressor, geralmente é bom, sendo que o tratamento é efetivo em 85% dos casos e a sobrevida em 10 anos é superior a 90%.^{4,12} Porém, a necessidade do uso de imunossupressores

durante toda a vida, com todos os seus efeitos colaterais, deve ser considerada, já que a taxa de manutenção da remissão em pacientes sem medicação é apenas de 19-40%.^{5,15} Em 8,5 a 10% dos casos há necessidade de transplante hepático após oito a 14 anos do diagnóstico, inclusive com a possibilidade de reativação da doença após o transplante.¹²

COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA (CEP)

A CEP é uma doença hepatobiliar crônica, de causa desconhecida, caracterizada por inflamação e fibrose, persistente e progressiva, de ductos biliares intra e extra-hepáticos, podendo causar obstrução com colestase e cirrose.^{6,14,16,17} A etiopatologia ainda é desconhecida, mas parece haver envolvimento de fatores genéticos, imunológicos e ambientais.^{14,16}

Essa doença é predominante no sexo masculino (60-70% dos casos), com média de idade de 30 a 40 anos, porém pode acometer pacientes de todas as idades, inclusive crianças.^{14,16,17} A incidência reportada em adultos, na Europa e América do Norte, é de 1 a 1.3/100.000 e a prevalência de 8.5 a 16.3/100.000.^{3,16-18} A associação entre CEP e doença inflamatória intestinal (DII) é relatada em 60 a 80% dos casos, sendo mais frequente a retocolite ulcerativa (RCU).^{3,6,14,17,18}

Em crianças, há uma série de causas de colangite esclerosante secundária que devem ser descartadas antes de firmar o diagnóstico de CEP. Entre elas se destacam: malformação das vias biliares, colangiopatias associadas a imunodeficiências, lesões isquêmicas, colangite piogênica recorrente, histiocitose de células de Langerhans, fibrose cística e outras.^{3,6,16}

Alguns subtipos da doença podem ser identificados. O subtipo clássico envolve a árvore biliar intra e extra-hepática e pode corresponder a até 90% dos casos de CEP. Também há o subtipo de pequenos ductos, que é caracterizado por não apresentar alterações nos exames de imagem, apenas na histopatologia, além de ter melhor prognóstico que os demais.¹⁶⁻¹⁸

Manifestação clínicas

Na maioria dos quadros, a CEP tem um curso insidioso, podendo ser assintomática ou oligossintomática no momento do diagnóstico. Sua suspeita é geralmente levantada devido a alterações em AST, ALT, GGT e FA, principalmente as duas últimas, em exames

de rotina ou durante avaliação de hepatomegalia.^{14,16} Quando sintomática, pode apresentar-se com sintomas leves como dor abdominal, fadiga, anorexia, icterícia e perda de peso; ou complicações da cirrose e insuficiência hepática.^{14,16,17} Durante o curso da doença, podem surgir outras complicações como colangites de repetição (secundária à estenoses dominantes), colangiocarcinoma e, mais tardiamente, carcinoma de vesícula biliar e câncer colorretal (secundário à DII associada), que devem ser rastreados.¹⁷ Essa entidade deve ser suspeitada em todo paciente com quadro de colestase sem causa definida, com hepatomegalia ou hepatoesplenomegalia e enzimas canaliculares alteradas, especialmente no sexo masculino, ou pacientes com DII e bioquímica hepática alterada.^{3,6,7,14,17}

Diagnóstico

A identificação da CEP é em geral realizada no diagnóstico diferencial de pacientes com alterações clínicas e laboratoriais sugestivas de colestase, associado a sinais típicos da doença em vias biliares em exames de imagem (colangiorressonância ou colangiografia endoscópica retrógrada), com ou sem achados na histologia.^{6,14} Conforme mencionando anteriormente, devem ser afastadas as causas de colangite esclerosante secundária, principalmente em crianças.^{3,6,16}

Devem ser solicitados exames de bioquímica hepática (AST, ALT, GGT, FA), função hepática (albumina, coagulograma) e bilirrubinas. Em geral, há pequena elevação de enzimas hepáticas (AST e ALT) e, mais marcadamente, de FA e GGT, sendo esta última mais sensível em crianças.^{14,17,19} Níveis mais altos de AST/ALT, superiores a cinco vezes o valor de referência, devem levantar a suspeita de HAI associada, a chamada colangite autoimune.¹⁴ Os níveis de bilirrubinas são tipicamente normais e níveis elevados sugerem doença avançada ou outras complicações.^{14,17} Os níveis séricos de albumina podem estar reduzidos e o RNI alargado com a evolução da doença. Pode haver positividade para autoanticorpos, como FAN, anticardiolipina, FR e p-ANCA, sendo este último detectável em até 80% dos pacientes.^{14,17,19}

A colangiografia é o principal método diagnóstico para a identificação da CEP. Os achados típicos são dilatações e estreitamentos multifocais intercalados da árvore biliar (árvore biliar em conta de rosário).^{17,20} Por muitos anos a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) era o exame de

referência, porém os avanços recentes das técnicas de imagem colocaram a colangiorressonância como principal exame de partida para o diagnóstico dessa doença.^{6,17,18,20} Essa modalidade é segura, não invasiva, sem a necessidade de irradiação e tem sensibilidade e especificidade semelhante à CPRE.^{6,17,20}

A realização de colonoscopia é recomendada, mesmo em pacientes assintomáticos, para o rastreio de DII ou câncer colorretal, em pacientes já diagnosticados.¹⁵ Devem ser realizados rastreios anuais para colangiocarcinoma com ultrassonografia ou colangiorressonância, associados à dosagem sérica do marcador tumoral CA-19.9.¹⁴

Quando há achados típicos nos exames de imagem, não é necessária a realização da biópsia hepática para confirmar o diagnóstico.^{14,17,20} Ela se demonstra útil quando há suspeita de CEP de pequenos ductos ou de colangite autoimune.^{14,17} Seus achados mais comuns são fibrose periductal com infiltração inflamatória, proliferação ductular, obliteração de ductos e ductopenia, sendo que o achado de “anéis em casca de cebola”, correspondente à fibrose periductal, é raro em crianças.^{6,17,20}

Tratamento

Até o momento, não existe tratamento capaz de modificar a história natural da CEP, com exceção do transplante hepático.^{6,14,16-18,20} Devido a isso, o tratamento dessa doença consiste em controlar os sintomas e identificar e tratar as possíveis complicações e doenças associadas.¹⁷

O prurido pode ser tratado inicialmente com ácido ursodesoxicólico (UDCA) ou colestiramina. Caso não haja melhora, pode ser acrescentada rifampicina e, se ainda persistirem os sintomas, naltrexona ou sertralina.^{14,18} Os pacientes devem ser triados para osteoporose e osteopenia, com reposição de cálcio e vitamina D, quando necessário.^{17,18} Em casos de colangites de repetição, devem ser pesquisadas estenoses dominantes e outras alterações em vias biliares passíveis de abordagem endoscópica, com dilatação e colocação de *stent* quando necessário.^{14,17,18}

O UDCA é o fármaco mais estudado e utilizado até o momento na CEP. Tem como possíveis mecanismos de ação o aumento da hidrofiliabilidade e da excreção dos ácidos biliares, além de efeitos imunomoduladores, com redução da produção de citocinas estimuladas por ácidos biliares.^{14,16} O uso do UDCA foi avaliado em

doses baixas (10-15 mg/kg/dia), intermediárias (17-23 mg/kg/dia) e altas (25-30 mg/kg/dia) em diversos estudos.¹⁴ Foi observado que doses baixas são capazes de melhorar os exames de bioquímica hepática, porém sem modificação na mortalidade ou curso da doença; doses intermediárias podem induzir resposta bioquímica e histológicas, porém sem impacto na mortalidade ou necessidade de transplante hepático; doses altas foram associadas a aumento da progressão da doença e número de eventos adversos, como cirrose, varizes esofágicas, necessidade de transplante hepático, colangiocarcinoma e morte.^{14,16,18}

Além das indicações habituais de transplante hepático (falência hepática progressiva, complicações da hipertensão porta, carcinoma hepatocelular), a CEP possui indicações específicas, como prurido intractável e colangite bacteriana de repetição.^{17,18}

PROGNÓSTICO

A CEP é uma doença progressiva sem terapêutica efetiva até o momento, sendo que cerca de 50% dos pacientes necessitarão de transplante hepático no período de 12 anos após o diagnóstico.^{16,17,19} A recorrência da doença, após o transplante hepático, é reportada na literatura em 25 a 50% dos casos.^{16,17,20}

REFERÊNCIAS

1. Bunchorntavakul C, Reddy RK. Diagnosis and Management of Overlap Syndromes. *Clin Liver Dis.* 2015; 19:81-97.
2. Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Update on Autoimmune Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(1):42-52.
3. Mieli-vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child.* 2013; 98:1012-7.
4. Haneghan MA, Yeoman AD, Verma S. Autoimmune Hepatitis. *Lancet* 2013; 382:1433-44.
5. Corrigan M, Hirschfield GM, Oo YH, Adams DH. Corrigan M, Hirschfield GM, OYH. Autoimmune hepatitis: an approach to disease understanding and management. *Br Med Bull.* 2015;114:181-91.
6. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing Cholangitis in Children and Adolescent. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):99-111.
7. Della Corte C, Mosca A, Vania A, Alterio A. Pediatric liver diseases: current challenges and future perspectives. *Exp Rev Gastr Hepat.* 2016;10(2):255-65.
8. Mieli-Vergani G, Vergani D. Approach to a child with chronic liver disease. *J Hepat Hepat.* 2004;19(Suppl 7):S377-8.
9. Fagundes EDTF, Ferreira AR, Roquete MLV, Penna FJ. A criança com hepatopatia crônica: abordagem diagnóstica inicial. *Rev Med Minas Gerais.* 2009;19(4 Suppl 5):S14-S20.
10. Czaja AJ. Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. *Sem Liv Dis.* 1984;4:1-12.
11. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *WJG* 2015;21(1):60-83.
12. Moy L, Levine J. Autoimmune Hepatitis: A classic autoimmune liver disease. *Curr Prob Ped Adol Health Care.* 2014;44(11):341-6.
13. Roberts EA. Autoimmune Hepatitis from the paediatric perspective. *Liv Intern.* 2011;31(10):1424-31.
14. Bittencourt PL, Cançado ELR, Couto CA, Levy C, Porta G, Silva AEB, et al. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol.* 2015;52(Suppl 1):S15-46.
15. Manns PM, Loshe AW, Vergani D. Autoimmune Hepatitis – Updated 2015. *J Hepatol.* 2015; 62(Suppl 1):S100-11.
16. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375:1161-1170.
17. Singh S, Talwalkar JA. Primary Sclerosing Cholangitis – Diagnosis, Prognosis and Management. *Clin Gast Hepat.* 2013;11(8):898-907.
18. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382:1587-1599.
19. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary Sclerosing Cholangitis in Children: A Long-Term Follow-Up Study. *Hepatology.* 2003;38(1):210-7.
20. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management. *Gastroenterology.* 2013;145(3):521-36.