

ARTIGO ORIGINAL

Hepatite autoimune: os critérios simplificados são menos sensíveis?

Lurdes Correia*, Rita Monteiro, Adélia Simão, Emília Louro,
Arsénio Santos e Armando Carvalho

Unidade Funcional de Doença Hepática, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,
Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Recebido a 17 de junho de 2012; aceite a 8 de outubro de 2012
Disponível na Internet a 24 de janeiro de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Hepatite autoimune;
Diagnóstico;
Critérios
simplificados;
Critérios de
diagnóstico do Grupo
Internacional de
Hepatite Autoimune

Resumo

Introdução: A hepatite autoimune (HAI) tem apresentação clínica variável e o seu reconhecimento pode ser difícil. Os critérios de diagnóstico do Grupo Internacional de HAI, inicialmente propostos com fins científicos, são complexos na prática clínica. Em 2008, Henes et al. propuseram critérios de diagnóstico simplificados (CDS), com valores preditivos positivos e negativos na ordem dos 90%, mas necessitando de confirmação.

Objetivo: Comparação entre os critérios de diagnóstico clássicos e os simplificados, em doentes com HAI.

Métodos: Análise retrospectiva dos processos clínicos e aplicação dos critérios.

Resultados: Incluídos 42 doentes (40 mulheres/2 homens), com idade média de 38 anos (9-78). Apresentação como hepatite crónica em 66,7%, aguda em 23,8% e fulminante em 9,5%; a maioria (91%) tinha HAI tipo I e 24% eram assintomáticos; astenia (64%), icterícia (50%), anorexia (47%), emagrecimento (31%), artralguas (29%), hepatomegalia (24%), náuseas e vômitos (24%) foram os achados mais frequentes; havia outra doença autoimune em 21%. Fizeram tratamento com prednisolona e azatioprina 45,2%, prednisolona 35,7% e deflazacort 2,4%; houve evolução favorável em 86% dos doentes, tendo falecido 14%. Em pré-tratamento, os critérios de diagnóstico clássicos classificaram 25 doentes (60%) como HAI definitiva e 17 (40%) como provável; aplicando os CDS, só houve concordância com os clássicos em 19 doentes (45%); a HAI passou de definitiva a provável em 14 (33%) e de provável a definitiva em 3 (7%); em 14% a pontuação foi inferior a 6 (nos critérios clássicos, HAI definitiva em 3 e provável em 3).

Conclusões: Nos nossos doentes, foram mais frequentes a HAI tipo I (91%) e a forma de apresentação crónica (66,7%). A maioria teve remissão sob tratamento. Comparando os critérios de diagnóstico, houve concordância em 45% dos doentes; em 14% os CDS não permitiram a classificação como HAI. Na prática, perante suspeita de HAI, os CDS poderão ser uma opção inicial, mas deverão usar-se também os critérios clássicos, sobretudo nos casos atípicos.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: lurdescorreia@portugalmail.pt (L. Correia).

KEYWORDS

Autoimmune hepatitis;
Diagnosis;
Simplified criteria;
Diagnostic criteria from the International Autoimmune Hepatitis Group

Autoimmune hepatitis: Are simplified criteria less sensitive?**Abstract**

Introduction: Autoimmune hepatitis (AIH) has variable clinical presentation and recognition can be difficult. The diagnostic criteria of the International AIH Group initially proposed for scientific purposes, are complex in clinical practice. In 2008, Henes et al. proposed simplified diagnostic criteria (SDC), with positive and negative predictive values of about 90%, but they need further confirmation.

Objective: To compare classic and simplified criteria in patients with AIH.

Methods: Retrospective analysis of clinical records and application of diagnostic criteria.

Results: Included 42 patients (40 females/2 males), with mean age of 38 years old (9-78). Chronic hepatitis was the form of presentation in 66.7%, acute hepatitis in 23.8% and fulminant hepatitis in 9.5%. The majority (91%) had type I HAI and 24% were asymptomatic. Asthenia (64%), jaundice (50%), anorexia (47%), weight loss (31%), arthralgia (29%), hepatomegaly (24%), nausea and vomit (24%) were the most frequent clinical findings; 21% had another autoimmune disease. Patients were treated with prednisolone and azathioprine (45.2%), prednisolone (35.7%) or deflazacort (2.4%); the evolution was favorable in 86% patients, 14% died. In pre-treatment, classic diagnostic criteria classified 25 patients (60%) as definite AIH and 17 (40%) as probable; applying SDC, there was agreement with classic criteria in only 19 patients (45%); AIH changed from definite to probable in 14 (33%) and from probable to definite in 3 (7%); in 14% the score was inferior to 6 (definite AIH in 3 and probable in 3, in classic criteria).

Conclusions: In our patients, type I AIH (91%) and chronic hepatitis presentation form (66, 7%), were the most frequent. The majority had remission with treatment. Comparison between the diagnostic criteria revealed concordance in 45% of the cases; in 14% the SDC didn't allow classification as HAI. In practice, faced with suspected HAI, SDC are an initial option, but classical criteria should also be used, particularly in atypical cases.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A hepatite autoimune (HAI) é uma inflamação do fígado de etiologia desconhecida^{1,2}. Pensa-se que na sua fisiopatologia estejam envolvidos fatores ambientais, falência de mecanismos de imunotolerância e predisposição genética que, em conjunto, vão induzir uma resposta celular contra antígenos hepáticos, mediada pelos linfócitos T, levando a um processo progressivo de necroinflamação e de fibrose²⁻⁴. É uma doença relativamente rara, sendo a prevalência de 11 a 17 indivíduos por cada 100 000, com uma incidência de 1 a 2 indivíduos por ano por cada 100 000². Pode surgir em ambos os sexos (embora seja mais frequente no feminino) e em todos os grupos etários e raças^{1,2,5,6}.

O diagnóstico baseia-se nas alterações histológicas, nas características clínicas e nos achados laboratoriais (aumento das globulinas séricas e presença de um ou mais autoanticorpos característicos)^{1,2,7-10}.

Tem apresentação clínica variável, pelo que o seu reconhecimento pode ser difícil. Frequentemente assintomática ou com sintomas inespecíficos (fadiga, icterícia, náuseas, dor abdominal e artralgiás), pode também apresentar-se como hepatite aguda grave ou como falência hepática fulminante, com necessidade de transplante hepático^{9,11,12}. Assim, deve ser suspeitada em qualquer doente com aumento das aminotransferases⁶.

Quando não é tratada, a HAI tem mau prognóstico, com desenvolvimento de cirrose hepática em menos de 10 anos e com sobrevivência de 50% aos 5 anos^{5,6}. Por outro lado, com

terapêutica imunossupressora, à qual mais de 80% dos doentes responde, a maioria pode esperar sobrevivência normal e com boa qualidade de vida^{13,14}. Por esse motivo, o diagnóstico e o tratamento atempados são fundamentais^{5,6}.

Não existe nenhum teste que constitua um *gold standard* e ainda não foi encontrado um sistema simples e preciso de critérios de diagnóstico para a HAI⁶. Em 1993 o grupo internacional de HAI (GIHAI) sugeriu um conjunto de critérios para estabelecer o diagnóstico de HAI, que foram revistos em 1999 (critérios clássicos) (tabelas 1 e 2)^{2,6-8,10-13}. Estes critérios clássicos, propostos inicialmente com fins científicos, são complexos, o que os torna uma ferramenta difícil na prática clínica. Por esse motivo, em 2008, Henes et al. propuseram critérios de diagnóstico simplificados (CDS), com valores preditivos positivo e negativo da ordem dos 90%, mas necessitando de confirmação (tabela 3)⁶⁻⁸.

Objetivo

Comparação entre os critérios de diagnóstico clássicos e os simplificados num grupo de doentes com HAI seguidos numa Consulta de Doença Hepática.

Material e métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo que incluiu 42 doentes com o diagnóstico de HAI, de acordo com os Critérios do Grupo Internacional (tabelas 1 e 2), seguidos em Consulta

Tabela 1 Critérios de diagnóstico da HAI do Grupo Internacional de HAI (critérios clássicos)

Requisitos	Critérios de diagnóstico	
	Definitivo	Provável
Sem doença genética hepática	Fenótipo normal para a $\alpha 1$ antitripsina Concentrações séricas normais de ceruloplasmina, ferro e ferritina	Défice parcial de $\alpha 1$ antitripsina
Sem infecção vírica ativa	Soronegatividade para marcadores de infecção ativa para os vírus das hepatites A, B e C	Soronegatividade para marcadores de infecção ativa para os vírus das hepatites A, B e C
Sem lesão alcoólica ou medicamentosa	Consumo médio de álcool inferior a 25 g/d. Ausência de uso recente de fármacos hepatotóxicos	Consumo de álcool inferior a 50 g/d. Ausência de uso recente de fármacos hepatotóxicos
Características laboratoriais	Aumento das aminotransferases séricas Concentrações de imunoglobulinas totais, gamaglobulina ou IgG no soro $\geq 1,5$ vezes o LSN	Aumento das aminotransferases séricas Qualquer aumento sérico de imunoglobulinas
Autoanticorpos	ANA, AML ou anti-LKM1 $\geq 1:80$ (adultos) ou $\geq 1:20$ (crianças); ausência de AMA	ANA, AML ou anti-LKM1 $\geq 1:40$ (adultos) ou presença de outros autoanticorpos ^a
Achados histológicos	Hepatite de interface Sem lesões biliares, granulomas ou outras alterações sugestivas de outra etiologia	Hepatite de interface Sem lesões biliares, granulomas ou outras alterações sugestivas de outra etiologia

AMA: anticorpos anti-mitochondriais; ANA: anticorpos anti-nucleares; Anti-LKM1: anticorpos anti-microsomas hepáticos/renais do tipo 1; HAI: hepatite autoimune; LSN: limite superior da normalidade; SMA: anticorpos anti-músculo liso.

Adaptação dos critérios de diagnóstico da hepatite autoimune (J Hepatol. 2002;36:481).

^a Inclui: anticorpos perinucleares anticitoplasma dos neutrófilos, anticorpos antiantigénio solúvel hepático/fígado e pâncreas, anticorpos antiactina, anticorpos anticitosol hepático tipo 1 e anticorpos antirreceptor da asialoglicoproteína.

de Doença Hepática, entre 1987 e 2008. Nos doentes assim classificados, foram também aplicados os Critérios Simplificados (tabela 3), comparando os resultados. A recolha dos dados fez-se com recurso aos processos clínicos dos doentes. A análise estatística foi efetuada com recurso ao programa informático Microsoft Office Excel 2007.

Resultados

Foram incluídos 42 doentes, 40 (95,2%) do sexo feminino e 2 (4,8%) do sexo masculino, que cumpriam os critérios de diagnóstico do Grupo Internacional de HAI. A idade variou entre os 9 e os 78 anos, sendo a idade média, aquando do diagnóstico, de 38 anos (± 19) (fig. 1).

Vinte e oito doentes (66,7%) tiveram apresentação sob a forma crónica, 10 (23,8%) como hepatite aguda e 4 (9,5%) como fulminante. Trinta e oito doentes (90,5%) foram classificados como tendo HAI do tipo 1, um doente (2,4%) do tipo 2 e 3 doentes (7,1%) não apresentavam anticorpos padrão.

Os sintomas mais frequentes foram astenia (64%), anorexia (47%), artralgias (29%), náuseas e vômitos (24%) (fig. 2). Vinte e quatro por cento dos doentes eram assintomáticos (fig. 2). Os sinais mais frequentes foram icterícia (50%), emagrecimento (31%) e hepatomegalia (24%) (fig. 2).

Nove doentes apresentavam doenças associadas, nomeadamente hipotireoidismo (2 casos), vitiligo (2 casos), síndrome de Sjögren, psoríase, diabetes mellitus, esclerose múltipla e colangite esclerosante. Esta última apresentava alterações histológicas e radiológicas compatíveis com essa entidade e um score diagnóstico para HAI de 16 pontos nos Critérios Clássicos, pré-tratamento.

Todos tinham globulinas séricas superiores a 2 mg/dl. O valor da relação ALP/AST foi inferior a 1,5 em 66,7% dos doentes, entre 1,5 e 3 em 26,2% e superior a 3 em 7,1%. Em 66,7% dos doentes estavam presentes ANA, em 57,1% SMA, em 33,3% ANA e SMA e em 2,4% apenas anti-LKM1. Em 7,1% dos doentes não foram detetados anticorpos padrão. Na histologia hepática observou-se infiltrado linfoplasmocitário (95,2%), hepatite de interface (88,1%), rosetas (35,7%), cirrose (28,6%), necrose «em ponte» (26,2%) e alterações biliares (11,9%) (tabela 4).

Relativamente à terapêutica inicial, em 45,2% (19 doentes) foi instituída a associação de prednisolona e azatioprina, 35,7% (15 doentes) fizeram prednisolona em

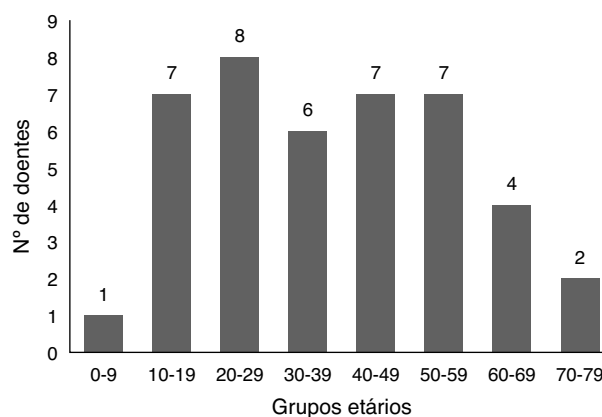


Figura 1 Distribuição dos doentes de acordo com a idade à data do diagnóstico.

Tabela 2 Score diagnóstico para a hepatite autoimune no adulto

Score diagnóstico para hepatite autoimune					
Categoria	Fator	Score	Categoria	Fator	Score
Género	Feminino	+2	Outra doença autoimune	Outra doença autoimune não hepática	+2
FA/AST (ou ALT)	> 3	-2	Outros autoanticorpos ^a	Anti-SLA/LP, antiactina, LC1, pANCA	+2
	< 1,5	+2		Características histológicas	Hepatite de interface
Gamaglobulina ou IgG	> 2 LSN	+3	HLA	Plasmócitos	+1
	1,5-2 LSN	+2		Rosetas	+1
	1-1,5 LSN	+1		Nenhum dos anteriores	-5
	< 1 LSN	0		Alterações biliares	-3
Títulos de ANA, AML ou anti-LKM1	> 1:80	+3	Resposta ao tratamento	Características atípicas	-3
	1:80	+2		DR3 ou DR4	+1
	1:40	+1			
AMA	Positivos	-4	Resposta ao tratamento	Remissão	+2
	Positivos	-3		Recidiva	+3
Marcadores das hepatites víricas	Negativos	+3	Score diagnóstico pré-tratamento	Diagnóstico definitivo	> 15
	Sim	-4		Diagnóstico provável	10-15
Fármacos hepatotóxicos	Não	+1	Score diagnóstico pós-tratamento	Diagnóstico definitivo	> 17
	< 25 g/d	+2		Diagnóstico provável	12-17
	> 60 g/d	-2			

ALT: alanina aminotransferase; AMA, anticorpos antimitocondriais; AML: anticorpos antimúsculo liso; ANA: anticorpos antinucleares; Anti-LKM1: anticorpos antimicrosomas hepáticos/renais do tipo 1; AST: aspartato aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; LSN: limite superior da normalidade.

^a Inclui: anticorpos perinucleares anticitoplasma dos neutrófilos (pANCA), anticorpos antiantigénio solúvel hepático/fígado e pâncreas (anti-SLA/LP), anticorpos antiactina, anticorpos anticitosol hepático tipo 1 (LC1) e anticorpos antirreceptor da asialoglicoproteína (ASGPR). Adaptação dos critérios de diagnóstico da hepatite autoimune (J Hepatol. 2002;36:481).

monoterapia e um doente tomou deflazacorte. Nos doentes tratados com a associação, foi observada remissão da doença em 39%, remissão e recidiva em 33%, resposta parcial em 17% e falência em 11%. A percentagem de doentes com falência terapêutica é similar aos que expressavam AMA e alterações biliares (tabela 4), mas, desses 11%, só um apresentava alterações biliares e nenhum tinha AMA positivos. Dos doentes submetidos a monoterapia com prednisolona, 53% tiveram remissão, 27% remissão e recidiva, 7% resposta parcial e 33% falência. A evolução foi favorável em 86% dos doentes, tendo falecido 14% (6 doentes).

Previamente ao tratamento, os critérios de diagnóstico clássicos classificaram 25 doentes (60%) como tendo HAI definitiva e 17 (40%) como provável. Aplicando os critérios de diagnóstico simplificados, 11 doentes (26%) tinham HAI definitiva, 25 (60%) HAI provável e 6 doentes (14%) tinham pontuação inferior a 6. Só houve concordância entre os 2 critérios em 19 doentes (45%), com concordância em 11 doentes (65%) para o diagnóstico provável e em 8 doentes (32%) para o definitivo. A HAI passou de definitiva a provável em 14 (33%) e de provável a definitiva em 3 (7%), e 6 doentes não tinham HAI, aplicando os critérios simplificados (tabela 5).

Discussão e conclusões

A nossa casuística de HAI, apesar da dimensão, apresenta características idênticas ao descrito na literatura, pelo que

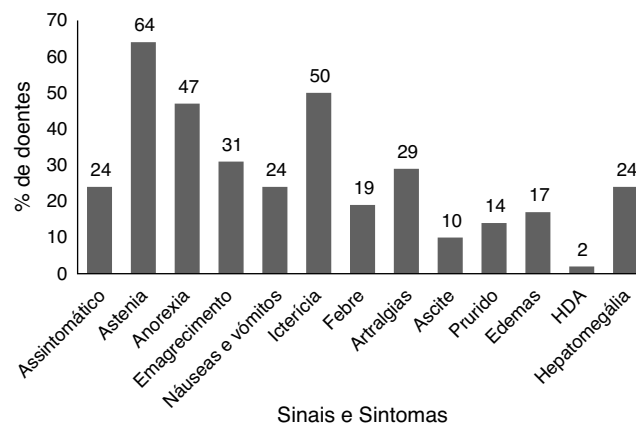


Figura 2 Características clínicas dos doentes com hepatite autoimune.

Tabela 3 Critérios de diagnóstico simplificados para o diagnóstico da HAI

Parâmetro	Discriminador	Score
ANA ou AML +	≥ 1:40	+ 1
ANA ou AML +	≥ 1:80 ou	
Anti-LKM1+	≥ 1:40 ou	+ 2
AML	Positivo	
Valor de IgG	> LSN	+ 1
	> 1,1 LSN	+ 2
Histologia hepática	Compatível com HAI	+ 1
	Típica de HAI	+ 2
Ausência de hepatites víricas	Não	0
	Sim	+ 2
HAI provável		≥ 6 pontos
HAI definitiva		≥ 7 pontos

AML: anticorpos antimúsculo liso; ANA: anticorpos antinucleares; Anti-LKM1: anticorpos antimicrosomas hepáticos/renais do tipo 1; HAI: hepatite autoimune; LSN: limite superior da normalidade.

Adaptação dos critérios de diagnóstico simplificados de Hennes et al.⁶

é adequada para avaliar os novos critérios simplificados. Verificou-se a habitual maior prevalência no sexo feminino (95,24 vs. 4,76%) e a idade dos nossos doentes variou entre os 9 e os 78 anos, o que está de acordo com vários estudos^{1,2,6,9}. A apresentação da HAI é heterogênea e, nos nossos doentes, a forma crônica foi a mais frequente (66,7%), de acordo também com o que está publicado². Era assintomática em 24% dos doentes, percentagem semelhante à encontrada no estudo de Feld et al. (25%)¹⁵.

Tabela 4 Alterações laboratoriais e histologia hepática

	Número de doentes	(%)
<i>Fosfatase alcalina/Aspartato aminotransferase</i>		
< 1,5	28	66,7
1,5-3	11	26,2
> 3	3	7,1
<i>Globulinas séricas</i>		
< 2	0	0
> 2	42	100
<i>Autoanticorpos</i>		
Antinucleares	28	66,7
Antimúsculo liso	24	57,1
LKM 1	1	2,4
Antimitocondriais	5	11,9
Sem anticorpos padrão	3	7,1
<i>Histologia hepática</i>		
Infiltrado linfoplasmocitário	40	95,2
Hepatite de interface	37	88,1
Rosetas	15	35,7
Cirroose	12	28,6
Necrose «em ponte»	11	26,2
Alterações biliares	5	11,9

Tabela 5 Comparação entre os critérios clássicos e os simplificados em pré-tratamento

Classificação da hepatite autoimune		
Critérios clássicos	Critérios Simplificados	Número de doentes (%)
Provável (17 doentes – 40%)	Provável	11 (26)
	Definitiva	3 (7)
	Pontuação < 6	3 (7)
Definitiva (25 doentes – 60%)	Definitiva	8 (19)
	Provável	14 (33)
	Pontuação < 6	3 (7)

No que se refere ao padrão analítico, encontramos na maioria dos doentes (66,7%) uma relação ALP/AST inferior a 1,5 de acordo com o habitual nesta patologia¹². Todos os nossos doentes tinham hiperglobulinemia (superior a 2 mg/dL), uma das alterações muito típicas da HAI, que deve ser devidamente valorizada para o diagnóstico precoce.

A presença de autoanticorpos no sangue é muito importante para o diagnóstico, fazendo parte de ambos os critérios. A maioria dos nossos doentes (66,7%) tinha ANA positivos, associados aos AML em 33,3% dos casos. Os AML estavam presentes em 57,1%, percentagem inferior à encontrada noutros estudos (87%)¹. Os anti-LKM1 ocorrem geralmente na ausência de ANA e de AML¹, são raros nos doentes dos Estados Unidos, surgindo em apenas 4% dos adultos com HAI¹. Só um doente dos nossos doentes tinha anti-LKM1, sendo os ANA e os AML negativos. Em 7,1% dos nossos doentes não foram detetados anticorpos padrão. Nestes casos, outros autoanticorpos (antirreceptor da asialoglicoproteína [anti-ASGPR], anti-LC1 e antiantigénio solúvel hepático/fígado e pâncreas [anti-SLA/LP]) podem auxiliar no diagnóstico de HAI¹, mas a sua pesquisa ainda não se efetuava no período do estudo. Nos nossos casos, predominou a HAI do tipo 1 (90,5%), que é a forma mais comum a nível mundial (cerca de 80% dos casos)^{1,2}.

Todos os nossos doentes realizaram biopsia, observando-se infiltrado linfoplasmocitário em 95,2% e hepatite de interface em 88,1%. A biopsia hepática é recomendada para estabelecer o diagnóstico, avaliar a gravidade e determinar a necessidade de tratamento^{1,2,14} e a hepatite de interface é a marca histológica da doença, sendo o infiltrado linfoplasmocitário também muito típico^{1,2,12}.

Nos critérios clássicos, valoriza-se a resposta à terapêutica como elemento de diagnóstico, uma vez que a resposta à prednisona isolada em doses altas, ou à prednisona em dose mais baixa associada à azatioprina, é característica^{1,2,13}. A maioria dos nossos doentes foi tratada, ou com a associação (45,2%) ou com prednisolona em monoterapia (35,7%), a remissão foi a regra em ambos os regimes, a percentagem de falência foi superior à descrita na literatura (9%)², mas a recidiva foi inferior à habitualmente descrita (33% nos doentes que fizeram a associação e 27% nos submetidos a monoterapia). A evolução foi favorável na maioria dos doentes (86%).

Nos critérios clássicos (*International Autoimmune Hepatitis Group Criteria for Diagnosis of Autoimmune Hepatitis*)

(tabelas 1 e 2), as diferenças entre diagnóstico definitivo e provável devem-se, essencialmente, ao valor sérico da gamaglobulina ou da imunoglobulina G, ao título de ANA, AML ou anti-LKM1 e à exposição ao álcool, fármacos hepatotóxicos ou infeções capazes de causar doença hepática⁴. Por serem complexos (13 componentes e 29 graus possíveis) e de difícil utilização na prática clínica, Henes et al., em 2008, propuseram critérios de diagnóstico simplificados (CDS), baseados em apenas 4 componentes e 12 graus possíveis, com valores preditivos positivos e negativos da ordem dos 90% (tabela 3)⁶⁻⁸. Nos CDS, um *score* superior ou igual a 6 (o máximo é 8) define um «diagnóstico provável» enquanto um *score* superior ou igual a 7 define um «diagnóstico definitivo».

Este novo sistema foi testado em doentes na Alemanha, Japão, Espanha, Grécia, Noruega, Brasil, Áustria, Reino Unido e nos Estados Unidos, sendo também validado em diversas populações controlo com patologias hepáticas colestáticas, virais, metabólicas, tóxicas e genéticas⁶. Embora estejam descritas especificidades de 97% para um diagnóstico provável e de 99% para um diagnóstico definitivo e sensibilidades de 88% para um diagnóstico provável e de 81% para definitivo, permanece a dúvida sobre se estes critérios podem ser reproduzíveis na prática clínica^{6,7}.

Pelas características atrás discutidas, o nosso grupo mostrava-se adequado para avaliar os novos critérios simplificados, em comparação com os clássicos, oportunamente aplicados, de forma prospetiva aos nossos doentes. Somente os critérios simplificados foram aplicados retrospectivamente, com o intuito de comparar a sua performance com os clássicos. Na nossa casuística, em pré-tratamento, os critérios clássicos classificaram mais doentes como tendo HAI definitiva (60%) do que os critérios simplificados (26%) e estes classificaram mais doentes como HAI provável (59 vs. 40%), curiosamente de acordo com o encontrado por Czaja, em que os critérios clássicos classificaram mais doentes com HAI definitiva (92 vs. 86%) e os CDS classificaram mais doentes com HAI provável (9 vs. 8%).

O mais interessante no nosso estudo foi a baixa concordância verificada entre os 2 sistemas de classificação (apenas em 45% dos doentes), inferior à descrita por Czaja (85%)¹⁰. Provavelmente, esta discrepância é devida às características de cada amostra estudada, sendo que, no caso da HAI, todas as séries são de pequena dimensão, o que faz com que possam ter alguma heterogeneidade, que, aliás, a utilização de critérios de classificação pretende obviar. Não é provável que outros fatores, como as técnicas laboratoriais ou a análise histopatológica, possam justificar a diferença encontrada, uma vez que em ambos os estudos foram empregues as técnicas e os métodos de análise padronizados para estes casos.

Verificámos haver concordância em 65% dos doentes para o diagnóstico provável e em 32% para o definitivo, percentagens inferiores às descritas por Yeoman et al., em que houve concordância entre os critérios em 90% dos doentes para um diagnóstico provável e em 61% para um diagnóstico definitivo⁷.

Czaja verificou que, dos 140 doentes com HAI definitiva, de acordo com os critérios clássicos, 9% (11 doentes) foram classificados como HAI provável ou como não tendo HAI (2 doentes) pelos CDS e, continuando a comparar os 2

sistemas de classificação, dos 13 doentes com HAI provável pelos critérios clássicos, 5 foram classificados como HAI definitiva e 5 como não tendo HAI¹⁰.

Para tentar perceber quais as alterações que fizeram modificar o diagnóstico entre definitivo e provável, à semelhança do que foi efetuado no estudo de Czaja, foram analisadas as características com pontuação inferior ou não identificadas pelos critérios de diagnóstico simplificados, nos 23 doentes com diagnóstico discrepante (tabela 6).

Os pontos obtidos pelos Critérios Clássicos para o sexo feminino (n = 14), gamaglobulina acima do limite superior da normalidade e valor de IgG normal (n = 1), autoanticorpos com título elevado (n = 13), relação entre a fosfatase alcalina e a aspartato aminotransferase inferior a 1,5 (n = 10), doença autoimune concomitante (n = 5), consumo de álcool inferior a 25 g/d (n = 12) e a presença de HLA DR3 ou DR4 (n = 4), foram as bases para atribuir um diagnóstico definitivo aos 14 doentes classificados como HAI provável usando os Critérios Simplificados.

Os pontos perdidos ou não atribuídos pelos Critérios Clássicos para características histológicas atípicas (n = 1), relação entre a fosfatase alcalina e a aspartato aminotransferase entre 1,5 e 3,0 (n = 1), perda de doenças autoimunes concomitantes (n = 3), exposição a possível medicação hepatotóxica (n = 3) e perda dos marcadores clássicos HLA (n = 3) foram as bases para atribuir um diagnóstico provável a 3 doentes classificados como HAI definitiva usando os Critérios Simplificados.

De igual modo, os 6 doentes classificados como HAI provável ou definitiva usando os Critérios Clássicos e que obtiveram pontuação inferior a 6 com os Critérios Simplificados apresentaram características com pontuação inferior ou não identificadas por estes últimos, tais como o sexo feminino (n = 6), doença autoimune concomitante (n = 1), gamaglobulina acima do limite superior da normalidade e valor de IgG normal (n = 2), autoanticorpos com título elevado (n = 3), relação entre a fosfatase alcalina e a aspartato aminotransferase inferior a 1,5 (n = 3) e consumo de álcool inferior a 25 g/d (n = 6).

A natureza e a frequência das características que resultaram na subida ou descida da pontuação no Sistema de Classificação Clássico e que explicam as discrepâncias no diagnóstico quando aplicados os Critérios Classificados estão detalhadas na tabela 6. Os resultados foram semelhantes aos apresentados no estudo de Czaja, em que os 3 fatores mais frequentemente implicados na discrepância dos diagnósticos foram o sexo feminino (no estudo de Czaja, 16 dos 23 casos discrepantes), autoanticorpos com título elevado (14 dos 23 casos) e a relação entre a fosfatase alcalina e a aspartato aminotransferase inferior a 1,5 (21 dos 23 casos discrepantes)¹⁰. Na nossa série, o consumo de álcool inferior a 25 g/d foi a segunda característica mais frequente não identificada nos Critérios Simplificados.

A percentagem de falsos negativos foi de 11% no estudo de Yeoman et al. e de 5% no de Czaja^{7,10}. De facto, o que está descrito na literatura e que também pode ser inferido pelos resultados do nosso estudo, em que encontramos 14% de falsos negativos (3 doentes com HAI provável e 3 com HAI definitiva pelos critérios clássicos), é que a sensibilidade dos CDS para o diagnóstico de HAI é bastante inferior à demonstrada pelos critérios clássicos (97 a 100%)⁸.

Tabela 6 Alterações que fizeram modificar o diagnóstico nos 23 doentes de acordo com o sistema de classificação da hepatite autoimune utilizado

Características com pontuação inferior ou não identificadas pelos Critérios Simplificados	Número de doentes cujo ajuste no score	
	Fez subir a pontuação de acordo com o Sistema de Classificação Clássico ^a	Fez descer a pontuação de acordo com o Sistema de Classificação Clássico ^a
Sexo feminino	23	-
Doença autoimune concomitante	6	-
FA/AST > 1,5 e < 3	-	8
FA/AST < 1,5	15	-
Gamaglobulina acima do LSN e valor de IgG normal	3	-
Autoanticorpos com título elevado	19	-
Presença de AMA	-	2
Exposição a possível medicação hepatotóxica	-	8
Consumo de álcool < 25 g/d	21	-
Consumo de álcool > 60 g/d	-	2
HLA DR3 ou DR4	4	-
Características histológicas atípicas	-	1

AMA: anticorpos antimitocondriais; AST: aspartato aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; IgG: imunoglobulina G; LSN: limite superior da normalidade.

^a Sistema de Classificação Clássico = Quadro 2.

O estudo retrospectivo de Yeoman et al. demonstrou elevada especificidade para os diagnósticos provável e definitivo em doentes com um curso não fulminante. No entanto, apesar de a sensibilidade permanecer alta para um diagnóstico provável, diminuiu para 70% para um diagnóstico definitivo⁷. No seu estudo, Czaja concluiu que tanto os critérios clássicos como os simplificados têm elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de HAI e que os CDS têm maior especificidade e previsibilidade. No entanto, verificou que os sistemas não são intercambiáveis e que os critérios clássicos terão maior valor no diagnóstico de doentes menos típicos, especialmente naqueles com hepatite crónica criptogénica ou sem autoanticorpos¹⁰.

Em conclusão, os critérios de diagnóstico de HAI, à semelhança do que acontece com outras patologias semelhantes, destinam-se a suprir a falta de um verdadeiro *gold standard* diagnóstico. No nosso trabalho, demonstrámos que, na prática clínica, perante uma suspeita de HAI, os CDS podem ser uma opção inicial, mas deverão usar-se também os critérios clássicos, sobretudo se com os CDS se obtiver uma pontuação inferior a 6. No entanto, são necessários mais estudos, se possível multicêntricos, de modo a abranger um maior número de doentes, para avaliar definitivamente a possibilidade de substituição dos critérios clássicos pelos simplificados.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes

e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Czaja AJ, Freese DK, American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36:479–97.
2. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51:2193–213.
3. Vergani D, Choudhuri K, Bogdanos DP, Mieli-Vergani G. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2002;6:727–37.
4. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2007;1:113–28.
5. Frenzel C, Herkel J, Lüth S, Galle PR, Schramm C, Lohse AW. Evaluation of F-actin ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2731–6.
6. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169–76.
7. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology*. 2009;50:538–45.
8. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burruoughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:929–38.

9. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Eng J Med.* 2006;354: 54–66.
10. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48: 1540–8.
11. Teufel A, Galle PR, Kanzler S. Update on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1035–41.
12. Krawitt EL, Chopra S, Bonis PAL. Clinical manifestations and diagnosis of autoimmune hepatitis. UpToDate. 2011 [consultado 10 Mai 2011]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>
13. Dienstag JL, Hepatite, Crônica, Em: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JJ, et al., editores. *Harrison Medicina Interna.* 17ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2008. p. 1966–9.
14. Krawitt EL, Bonis PAL. Treatment of autoimmune hepatitis. UpToDate. 2011 [consultado 10 Mai 2011]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>
15. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology.* 2005;42:53–62.