

Etiopatogenia da hepatite autoimune e perspectivas terapêuticas

Etiopathogeny of autoimmune hepatitis and therapeutic perspectives

Beatriz Pontes Abreu¹, Cinthia Viana Martins², Tito Bastos Siqueira Soares³, Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur⁴

¹Universidade Federal do Ceará. E-mail: beapontes@alu.ufc.br; Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4282-4660>;

²Universidade Federal do Ceará. E-mail: cinthia.farmacia2021@alu.ufc.br; Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4632-8541>;

³Universidade Estadual do Ceará. E-mail: tito.bastos@aluno.uece.br; Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9275>;

⁴Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS). E-mail: tatiana.bachur@unichristus.edu.br; Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1975-9995>

Resumo: A Hepatite Autoimune é uma doença multifatorial que tem como principal desafio o desenvolvimento de alternativas terapêuticas que se mostrem efetivas e causem menos efeitos negativos à vida do paciente a longo prazo do que o tratamento tradicional. O objetivo deste estudo foi elencar os mecanismos fisiopatológicos relacionados à HAI, evidenciando a terapêutica tradicional e as terapias que estão sendo investigadas. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e ScienceDirect para a seleção de artigos científicos acerca da temática. O tratamento de escolha da HAI consiste no uso de corticosteroides em monoterapia ou associados à azatioprina, repercutindo com importantes efeitos colaterais. A descoberta de novos mecanismos etiopatogênicos envolvidos na HAI abre caminhos para a ampliação das formas de combater a doença, possibilitando a investigação de perspectivas inovadoras para o tratamento da HAI, com terapias direcionadas a alvos específicos, de modo a diminuir os efeitos colaterais associados ao uso da terapêutica tradicional à longo prazo.

Palavras-chave: Autoantígeno. Fisiopatologia. Manifestações clínicas. Terapêutica.

Abstract: Autoimmune Hepatitis is a multifactorial disease whose main challenge is the development of therapeutic alternatives that prove to be effective and cause less negative effects on the patient's life in the long term than traditional treatment. The objective of this study was to list the pathophysiological mechanisms related to AIH, highlighting the traditional therapy and the therapies that are being investigated. To this end, a literature search was conducted in the MEDLINE, EMBASE and ScienceDirect databases to select scientific articles on the subject. The treatment of choice for AIH consists of the use of corticosteroids in monotherapy or associated with azathioprine, resulting in important side effects. The discovery of new etiopathogenic mechanisms involved in AIH opens paths for expanding the ways to combat the disease, allowing the investigation of innovative perspectives for the treatment of AIH, with therapies directed to specific targets, in order to reduce the side effects associated with the use of traditional long-term therapy.

Keywords: Autoantigen. Pathophysiology. Clinical manifestations. Therapy.

1 INTRODUÇÃO

A Hepatite Autoimune (HAI) consiste em doença hepática de caráter autoimune que pode se desenvolver em indivíduos geneticamente predispostos quando submetidos a um gatilho ambiental. A resposta autoimune gerada caracteriza-se pelo ataque de células linfocitárias dirigidas contra autoantígenos hepáticos, causando uma intensa resposta inflamatória no fígado (MIELI-VERGANI et al., 2018). Histologicamente a HAI é caracterizada por hepatite de interface e infiltração linfocítica do fígado. Em relação aos achados sorológicos, caracteriza-se por níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), imunoglobulina G (IgG), além da presença de autoanticorpos (FLOREANI et al., 2018).

Considerando as características da doença, a HAI pode ser classificada em HAI tipo 1 ou HAI tipo 2. O tipo 1 é a forma de acometimento mais comum (90%) caracterizada pela presença de anticorpos antinucleares (anti-ácidos nucléicos, anti-histonas e anti-ribonucleoproteínas), anticorpos antimúsculo liso (anti-actina, anti-troponina e anti-tropomiosina) e anticorpo anti-antígeno hepático solúvel (anti-SLA). O tipo 2 é menos comum (10%), em que é verificada a presença de anticorpos do fígado/músculo renal tipo 1 (anti-LKM1) ou tipo 3 (anti-LKM3) e anticorpos contra o citosol hepático tipo 1 (anti-LC1) (THEOCHARIDOU; HENEGHAN, 2018). No entanto, o perfil de anticorpos pode mudar durante o curso da doença; consequentemente há uma tendência em considerar as HAI como uma única entidade, sem subtipagem (MIELI-VERGANI et al., 2018).

Descobertas recentes de novos mecanismos da etiopatogenia da HAI estão sendo feitas, o que implica no desenvolvimento de medidas terapêuticas personalizadas. Porém, essas novas abordagens ainda não possuem consenso internacional quando comparadas a utilização do tratamento tradicional. Assim, estudá-las é importante para investigar a possibilidade de alternativas mais direcionadas e com menos efeitos colaterais em relação à abordagem terapêutica convencional.

O objetivo da presente revisão é apresentar a etiopatogenia da HAI, suas manifestações clínicas, tratamento atualmente realizado e as novas perspectivas terapêuticas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica conduzida a partir da seleção de artigos nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e ScienceDirect e apresentada na forma de revisão integrativa. Foram incluídos artigos originais e de revisão, disponíveis na íntegra e que respondessem à seguinte pergunta de pesquisa: "Quais são os mecanismos fisiopatológicos da Hepatite Autoimune?". Na MEDLINE, foi utilizado o descritor MeSH "Hepatitis, Autoimmune", enquanto na EMBASE, o descritor Emtree aplicado foi "Autoimmune hepatitis". Na ScienceDirect, foram utilizadas as palavras-chave "autoimmune hepatitis" e "pathophysiology". O fluxo de seleção dos artigos utilizados na presente revisão encontra-se apresentado na Figura 1.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiopatogenia da Hepatite Autoimune

Predisposição genética

Segundo Engel *et al.* (2018), a suscetibilidade genética para o desenvolvimento da Hepatite Autoimune pode estar relacionada com *loci* complexo Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e não HLA.

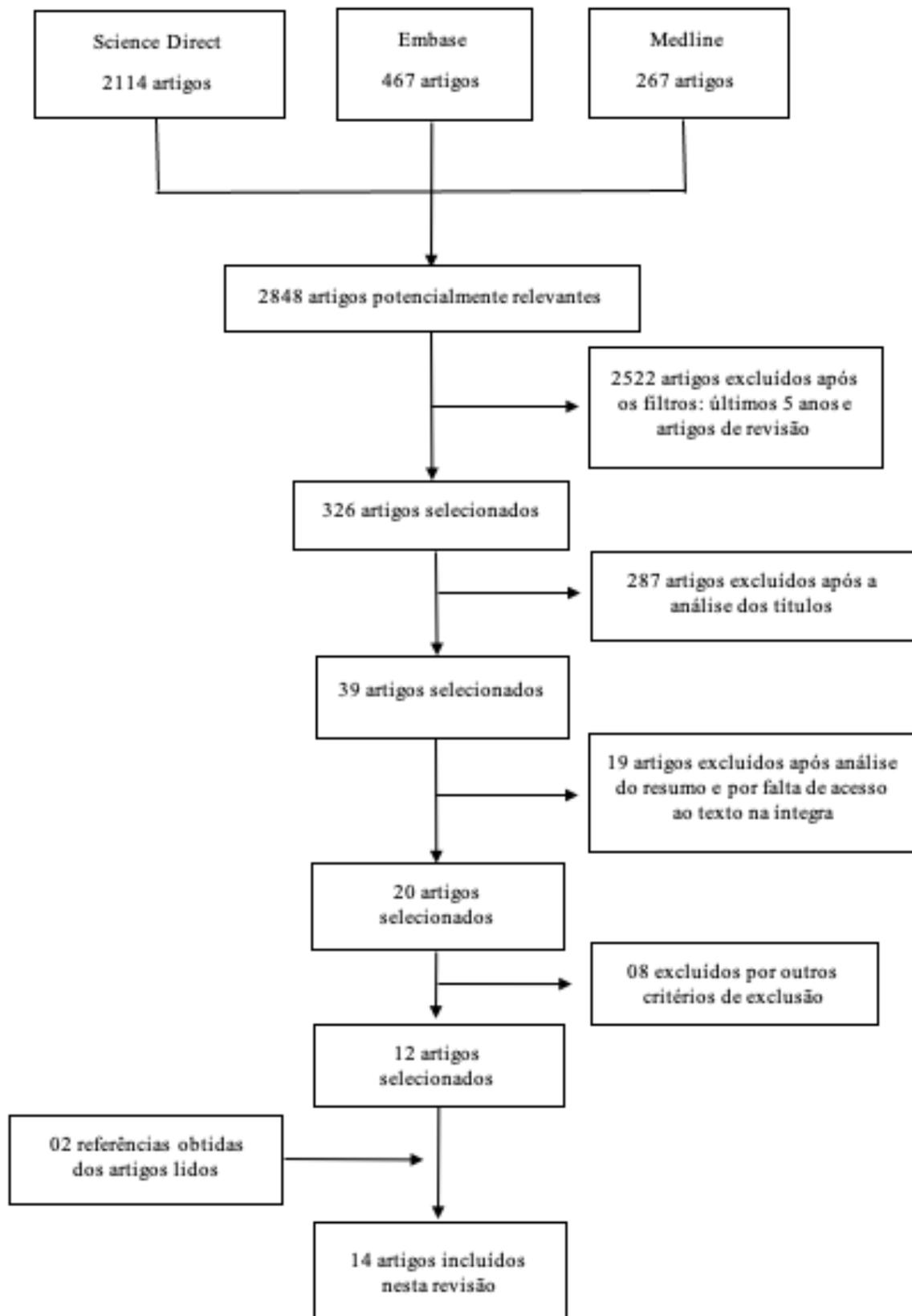
A HAI foi associada com polimorfismos da região HLA, que codifica o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (MIELI-VERGANI *et al.*, 2018). Pesquisas demonstraram a relação do antígeno HLA-DR3 ao início precoce da doença, menor resposta ao tratamento e maior necessidade de transplante de fígado. Já a presença do antígeno HLA-DR4 foi associada ao início tardio e menor necessidade de transplante hepático (ENGEL *et al.*, 2021).

As formas não HLA citadas como responsáveis pela predisposição à ocorrência da HAI são os polimorfismos de nucleotídeo único do Antígeno 4 de linfócito citotóxico (CTLA4), receptor de vitamina D e Fator de Necrose Tumoral (TNF). O CTLA4 é expresso constitutivamente em células T reguladoras (Treg), presentes em grande número HAI e têm ação antagonista às proteínas CD28, responsáveis por estimular células T efectoras (Teff). A perda da ação do CTLA4, com consequente superexpressão constitutiva de CD28, resulta em hepatite imunomediada seguida por fibrose hepática em camundongos. A vitamina D tem relação com o desenvolvimento de células Treg no fígado, de modo a existir correlação de formas polimórficas de seu receptor e maior chance de desenvolvimento da HAI, uma vez que pacientes com a doença apresentam níveis reduzidos dessa vitamina. A forma polimórfica TNF- α -308A/G é associada a aumentos de TNF, citocina pró-inflamatória produzida pelas células T helper 1 (Th1), as quais estão seletivamente expandidas no fígado de pacientes com HAI (ENGEL *et al.*, 2021).

Fatores epigenéticos

Alterações epigenéticas, como modificações no padrão dos micro-RNAs, podem causar a perda de autotolerância e estimular a ocorrência da HAI, ocorrendo elevação da presença de microRNA 21 e microRNA 122. Enquanto o microRNA 21 é responsável por silenciar o gene da morte celular programada (PDCD4), que promove a destruição de linfócitos T e citocinas inflamatórias, o microRNA 122 atua produzindo moléculas inflamatórias, como interferon tipo 1. A dosagem dos micro-RNA21 e micro-RNA122 se relaciona de forma diretamente proporcional com os níveis de enzimas hepáticas e de forma inversamente proporcional com o nível de fibrose hepática, o que mostra a correlação do desequilíbrio dessas moléculas com o dano hepático contínuo (CZAJA, 2019; CZAJA, 2017).

Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção dos artigos



Mimetismo molecular

Mimetismo molecular é um fenômeno imunogênico, em que moléculas possuem semelhanças estruturais ou conformacionais com autoantígenos (CZAJA, 2019). Infecções virais, uso de drogas e desregulação da microbiota intestinal podem resultar em mimetismo molecular e reatividade cruzada, interferindo na resposta hepática e influenciando no desenvolvimento da HAI (FLOREANI *et al.*, 2018; CZAJA, 2019).

Em pacientes com hepatite C, ocorre produção de anti-LKM1, existindo homologia entre os epítomos do vírus da hepatite C e o autoantígeno P450 2D6 (CYP2D6) específico do fígado (THEOCHARIDOU; HENEGHAN, 2018). A relação do vírus da hepatite A (HAV), B (HBV), C (HCV) e do vírus do sarampo com o desenvolvimento da HAI sinalizam que o mimetismo molecular é um importante fator na patogênese dessa doença autoimune (FLOREANI *et al.*, 2018).

Drogas como a nitrofurantoína e a minociclina são as mais comumente associadas à HAI por mimetismo, devido aos seus metabólitos atuarem como antígenos (THEOCHARIDOU; HENEGHAN, 2018; ENGEL *et al.*, 2021).

Antígenos derivados do intestino também podem precipitar a inflamação do fígado por meio de mimetismo molecular (ENGEL *et al.*, 2021). Pacientes com HAI têm sido caracterizados por deficiências nas proteínas estruturais (zona ocludente 1 e ocludina) que mantêm a integridade da barreira mucosa gastrointestinal, além de apresentarem elevação dos níveis plasmáticos de lipopolissacarídeo bacteriano derivado do intestino e diminuição do número de anaeróbios intestinais, que caracteriza disbiose. Diversidade e carga total de bactérias intestinais reduzidas também foram associadas a exacerbação de hepatite autoimune experimental em camundongos transgênicos HLA-DRB1*03-positivos. Assim, os achados sugerem que a hepatite autoimune está associada ao enfraquecimento da barreira mucosa gastrointestinal, à disbiose, e translocação de produtos microbianos derivados do intestino para a circulação sistêmica (CZAJA, 2019).

Perda de autotolerância

A falha no processo de tolerância imunológica ocorre pela desregulação entre a atividade das células Treg e células T_H17, de tal modo que há a interação de células do sistema imune com autoantígenos hepáticos, além da presença de citocinas, o que causa a citotoxicidade e lesões ao fígado (ENGEL *et al.*, 2021). A presença de células T autorreativas no organismo é um processo funcional, porém costuma ser controlada pelas células Treg, o que explica a ausência de danos em condições fisiológicas. As células Treg, que atuam tanto direta quanto indiretamente sobre as células alvo, com a produção das citocinas interleucina 10 (IL-10) e fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), apresentam dosagem baixa e menor funcionalidade no combate das células T efetoras em pacientes com HAI se comparado a de indivíduos saudáveis ou em remissão. Também, as células Treg podem apresentar-se instáveis durante o processo

inflamatório, de modo a se converterem em células efetoras (MIELI-VERGANI *et al.*, 2018).

Apresentação do autoantígeno

O autoantígeno é apresentado por células apresentadoras de antígenos (APCs), como células dendríticas (DCs), macrófagos e células B, às células TCD4⁺ (Th0). As células Th0 são ativadas e se diferenciam, a depender da citocina presente, em formas distintas. A maturação na forma Th1 ocorre dependente da citocina IL-12, assim como a diferenciação para a forma Th2 depende da presença da IL-4. Células Th1 são responsáveis pela ativação de células T CD8⁺ citotóxicas e pela produção de IL-2 e interferon- γ (IFN- γ). A presença do IFN- γ está relacionada com a maior diferenciação de células fagocíticas, maior atividade de células *natural killer* (NK) e maior atividade das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade classe I e classe II no hepatócito, que ativam as células T e tornam o dano hepático um processo contínuo. As citocinas IL-4, IL-10 e IL-13, produzidas por células Th2, induzem a produção de autoanticorpos. Além disso, as células T foliculares (T_{fh}) estimulam a secreção de imunoglobulinas pelas células B que foram ativadas e sofreram diferenciação. Assim, a ativação excessiva de células T_{fh} pode gerar respostas de autoimunidade (MIELI-VERGANI *et al.*, 2018).

Células linfóides inatas

Li *et al.* (2017) reúnem evidências de uma relação da patogênese da HAI com vários grupos de células linfóides inatas produtoras de citocinas associadas às células T auxiliares, levando à fibrose e inflamação hepática.

Manifestações clínicas da Hepatite Autoimune

A HAI se manifesta através de sintomas inespecíficos como mal-estar, náusea, vômito, anorexia, dor articular, dor abdominal, icterícia, urina escura e fezes claras, além de haver a possibilidade do desenvolvimento de sérias complicações, como a cirrose e a hipertensão portal (VERGANI *et al.*, 2021). A elevação de aminotransferase é outro achado presente nos pacientes com HAI (TAUBERT *et al.*, 2018)

A relação da HAI com outras doenças autoimunes concomitantes, como psoríase, doenças reumáticas e doença celíaca foi destacada na literatura. Há evidências de ligação da psoríase com o subconjunto das células T CD4⁺ produtores de IL-17 (Th17); porém esta relação precisa ser melhor investigada (FLOREANI *et al.*, 2019).

Doenças reumáticas, como a Síndrome de Sjögren (SS) e a artrite reumatoide, apresentam semelhanças com a HAI em relação à positividade de anticorpos antinucleares (ANA), elevados em doenças autoimunes sistêmicas, auxiliando na detecção desse tipo de doença, além de a anormalidades laboratoriais, como hipergamaglobulinemia, que consiste no aumento de globulinas no sangue, proteínas produzidas por linfócitos para atuarem na defesa do organismo contra antígenos (FLOREANI *et al.*, 2019)

A maioria dos pacientes celíacos (quase 95%) são HLA-DQ2 positivos, um sorotipo fortemente associado ao HLA-DR3, um fator de risco para a HAI. A patogênese do dano hepático na doença celíaca ainda precisa ser definida em detalhes. No entanto, o comprometimento da integridade da mucosa intestinal, juntamente com o crescimento excessivo de bactérias intestinais, características da doença celíaca, repercutem na entrega de produtos bacterianos ao fígado através da circulação portal (FLOREANI *et al.*,2019)

Conduas terapêuticas na Hepatite Autoimune

O tratamento padrão da HAI consiste no uso de corticosteroides isolados ou em combinação com azatioprina, sendo eficaz na maioria dos pacientes. Essa terapêutica tem o objetivo de aliviar os sintomas clínicos, regular as aminotransferases (ALT e AST) e os níveis de imunoglobulina, em particular IgG (remissão bioquímica) e de normalizar a histologia hepática (MIELI-VERGANI *et al.*,2018). A prednisona, ao se transformar em sua forma ativa (prednisolona), inibe a transcrição das moléculas de citocinas, reduzindo o processo inflamatório e a produção de células imunes. A azatioprina bloqueia a produção de purina exercendo efeitos citotóxicos e interferindo na fase S do ciclo celular, de modo a causar a morte celular e a diminuir a produção de células imunes (VERGANI *et al.*,2021; PATHAK; KAMAT,2018). A ausência de tratamento está associada a uma progressão da fibrose hepática e redução da sobrevida do paciente com HAI a longo prazo (TAUBERT *et al.*, 2018).

A imunossupressão inespecífica ocasionada pelo uso contínuo dos fármacos usados tratamento de primeira linha da HAI pode ocasionar osteoporose, diabetes, obesidade e hipertensão, bem como déficit de vitamina D que, por sua vez pode estar associado a uma menor resposta a esse tipo de tratamento da hepatite autoimune (ENGEL *et al.*,2021; CZAJA,2019). Stellan *et al.* (1988) trataram 34 pacientes do sexo feminino, de idades entre 20 e 66 anos (19 delas pós-menopausa), que atenderam aos critérios internacionalmente acordados para hepatite autoimune crônica ativa, com prednisolona. Os autores observaram que o conteúdo mineral ósseo trabecular espinhal, medido por tomografia computadorizada quantitativa, foi menor em pacientes com hepatite autoimune tratada com esteroides do que naquelas com outras formas de doença hepática crônica, evidenciando indiretamente que a terapia com corticosteroides pode aumentar a perda óssea.

Em contraponto, novos alvos terapêuticos estão em discussão como alternativas quando não há resposta satisfatória ao tratamento tradicional (TAUBERT *et al.*, 2018).

Novos alvos e perspectivas terapêuticas para o tratamento da Hepatite Autoimune

Células T reguladoras (Treg)

Múltiplas intervenções, que basicamente suprimem Teff e estimulam Treg, estão em discussão para superar deficiências numéricas e funcionais das Treg intra-hepáticas (TAUBERT *et al.*,2018). Uma das vantagens

desse processo consiste na diminuição da probabilidade de resposta imune contra produtos terapêuticos, além do potencial de restaurar a autotolerância (HALLIDAY *et al.*,2020).

Linfócitos B

O papel das células B ainda é subestimado na fisiopatologia da HAI, apesar dos recentes resultados promissores com novas terapias direcionadas às células B (TAUBERT *et al.*,2018). A redução de linfócitos B reduz as células T efetoras e as células T foliculares auxiliares (Tfh), as quais promovem a formação do centro germinativo e a maturação das células B para células plasmáticas secretoras de imunoglobulina, enquanto aumentam células T virgens. Recente ensaio clínico usou anticorpo anti-IgG1 humano contra um dos receptores (BR3) do fator de ativação de células B como terapia de segunda linha (TAUBERT *et al.*,2018).

Fator de necrose tumoral α

O anti-TNF α tem demonstrado eficácia como terapia de resgate em pacientes com HAI de difícil tratamento, mas resulta em complicações infecciosas. Paradoxalmente, os bloqueadores de TNF α também podem desencadear HAI, por exemplo o tratamento com infliximabe (anti-TNF α) foi associado com lesão hepática aguda induzida por drogas (ENGEL *et al.*,2021; TAUBERT *et al.*,2018).

Via IL-17 e células Th17

A família IL-17 consiste em seis membros. As IL-17A e IL-17F são secretadas principalmente por células Th17, as quais possuem como uma de suas funções a regulação imunológica de doenças autoimunes. Células Th17 encontram-se elevadas no fígado em pacientes com HAI, de modo que a expressão intra-hepática de IL-17 e de outras citocinas pró-inflamatórias relacionadas são associadas com a atividade da doença e com o estágio de fibrose hepática. A administração do anticorpo anti-IL17 melhorou a gravidade da doença em um modelo de HAI murino que exibiu a regulação positiva de IL-17, conforme visto em doenças humanas (TAUBERT *et al.*,2018).

Interleucina 21 (IL-21) e células T auxiliares foliculares

A IL-21 é uma citocina secretada por células T e células Natural Killer (NK), que influencia a diferenciação de várias linhagens de células T. Foram descritos níveis elevados de IL-21 no sangue e no fígado de pacientes com HAI em relação ao controle, os quais correspondem a frequências mais altas de Tfh. O bloqueio de IL-21 suprimiu a geração de Tfh e aboliu a indução de HAI em modelo murino (TAUBERT *et al.*,2018).

Células tronco mesenquimais

O trabalho de Lu *et al.* (2019) teve como objetivo testar se os exossomos com miR-223-3p de células-tronco mesenquimais ósseas poderiam atenuar as respostas inflamatórias e imunológicas em um modelo experimental

de HAI induzida por proteína S-100 emulsionada com um volume de adjuvante de Freund completo (S100/FA) em camundongos. Os resultados demonstraram atenuação hepática com redução significativa das aminotransferases em um espectro semelhante ao tratamento tradicional com prednisolona e azatioprina, embora os autores apontem limitações no estudo.

Células linfóides inatas

Há evidências do potencial terapêutico a partir da deleção de células linfóides inatas do grupo 2, com o alívio dos sintomas em pacientes com HAI com fibrose hepática. O uso de bloqueador ou anticorpo contra citocina IL-17 também tem sido investigado, uma vez que foi evidenciada a relação entre o desenvolvimento de fibrose e inflamação hepática em pacientes com HAI com a alta expressão dessa citocina no fígado (LI *et al.*, 2017).

4 CONCLUSÃO

A Hepatite Autoimune possui etiologia complexa e fisiopatologia multifatorial, estando relacionada com formas genéticas HLA, além de formas não HLA que, em conjunto aos gatilhos ambientais, podem determinar a ocorrência da HAI.

A redução da atividade do CTLA4, as formas polimórficas dos receptores de vitamina D, dos fatores de necrose tumoral (TNF-alfa), a dosagem aumentada de micro RNA21 e micro RNA 122 são exemplos de alterações genéticas não HLA, as quais estão associadas a manifestações pró-inflamatórias que acentuam os sintomas relacionados a hepatite, com a maior disposição de citocinas nos hepatócitos.

A descoberta de novos mecanismos etiopatogênicos envolvidos na Hepatite Autoimune abre caminhos para a ampliação das formas de combater a doença, possibilitando a investigação de perspectivas inovadoras para o tratamento da HAI, com terapias direcionadas a alvos específicos, de modo a diminuir os efeitos colaterais associados ao uso da terapêutica tradicional à longo prazo.

REFERÊNCIAS

CZAJA, A. J. Review article: next-generation transformative advances in the pathogenesis and management of autoimmune hepatitis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 46, n. 10, p. 920-937, 2017.

CZAJA, A. J. Examining pathogenic concepts of autoimmune hepatitis for cues to future investigations and interventions. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 45, p. 6579, 2019.

ENGEL, B. et al. Genetic aspects of adult and pediatric autoimmune hepatitis: A concise review. **European Journal of Medical Genetics**, v. 64, n. 6, p. 104214, 2021.

FLOREANI, A. et al. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. **Journal of Autoimmunity**, v. 95, p. 133-143, 2018.

FLOREANI, A. et al. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. **European Journal of Internal Medicine**, v. 59, p. 1-7, 2019.

HALLIDAY, N. et al. Review article: experimental therapies in autoimmune hepatitis. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 52, n. 7, p. 1134-1149, 2020.

LI S. et al. Innate lymphoid cell-derived cytokines in autoimmune diseases. **Journal of Autoimmunity**, v. 83, p. 62-72, 2017.

LU, F.B. et al. Attenuation of experimental autoimmune hepatitis in mice with bone mesenchymal stem cell-derived exosomes carrying microRNA-223-3p. **Molecules and Cells**, v. 42, n. 12, p. 906, 2019.

MIELI-VERGANI, G. et al. Autoimmune hepatitis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 1-21, 2018. PATHAK, S.; KAMAT, D. Autoimmune Hepatitis in Children. **Pediatric Annals**, v. 47, n. 2, p. e81-e86, 2018.

STELLON, A. J.; WEBB, A.; COMPSTON, J. E. Bone histomorphometry and structure in corticosteroid treated chronic active hepatitis. **Gut**, v. 29, n. 3, p. 378-384, 1988.

TAUBERT, R. et al. Novel therapeutic targets in autoimmune hepatitis. **Journal of Autoimmunity**, v. 95, p. 34-46, 2018.

THEOCHARIDOU, E.; HENEGHAN, M.A. Current and future perspectives in autoimmune hepatitis. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 79, n. 3, p. 151-159, 2018.

VERGANI, D.; BERETTA-PICCOLI, B.T.; MIELI-VERGANI, G. A reasoned approach to the treatment of autoimmune hepatitis. **Digestive and Liver Disease**, v. 53, n. 11, p. 1381-1393, 2021.