

**ANA LUISA GARCIA CALICH**

**Anticorpo antiproteína P ribossomal em pacientes  
com hepatite autoimune**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do título de Doutor em Ciências

Programa de: Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Imunes e  
Infecciosos

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eloísa Silva Dutra de  
Oliveira Bonfá

**SÃO PAULO  
2013**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Calich, Ana Luisa Garcia

Anticorpo antiproteína P ribossomal em pacientes com hepatite autoimune /  
Ana Luisa Garcia Calich. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Imunes e  
Infecciosos.

Orientador: Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá.

Descritores: 1.Lúpus eritematoso sistêmico 2.Hepatite autoimune  
3.Ribossomos 4.Anticorpos 5.Prognóstico

USP/FM/DBD-035/13

*Dedico esta tese aos meus pais, Isidio Calich, que para mim é um exemplo de médico e pessoa a ser seguido a quem agradeço por todo conhecimento clínico ensinado e Vera Calich que é para mim o exemplo de pesquisadora ética e eficiente e a quem agradeço todos os ensinamentos para fazer esta tese.*

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eloísa, que sempre foi e será um exemplo de determinação. Agradeço por ter permitido minha entrada no HC e pela confiança e carinho com que sempre me tratou.

À Dr<sup>a</sup>. Vilma Viana Trindade, pelos ensinamentos, entusiasmo e disponibilidade que foi fundamental para a realização desta tese. E às funcionárias do Laboratório de Investigação Médica da Reumatologia, em especial a Elaine Leon, pelo carinho, apoio e ajuda sempre que foi preciso.

Ao Prof. Dr. Eduardo Cançado e Dr<sup>a</sup>. Débora Terrabuio, pelo fornecimento do material necessário para a realização desta tese.

Ao Prof. Clóvis, pelo incentivo, divertimento e por acreditar neste trabalho desde o início.

Ao Adriano, pelo apoio, estímulo, amor e compreensão.

Às minhas grandes amigas e irmãs, Luiza, Luciana, Renata, Karina e Fernanda, que fizeram da residência na Reumatologia uma lembrança de um período repleto de alegrias, aprendizado e companheirismo.

À secretaria Katia, da Disciplina de Gastroenterologia pela disponibilidade para separar todos os prontuários dos pacientes para a coleta de dados.

Aos amigos do CEDMAC, em especial a Carla e Nádía que estavam sempre dispostas a me ajudar com as dúvidas burocráticas da pós graduação.

Aos assistentes da Reumatologia do HC, especialmente Dr. Eduardo Borba, pela ajuda na elaboração da tese.

Aos pacientes, que tornaram possível este estudo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referencias: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.  
*Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2012.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO .....	1
2	OBJETIVOS .....	4
3	MÉTODOS .....	6
3.1	População do Estudo .....	7
3.2	Métodos .....	8
3.2.1	Determinação dos autoanticorpos relacionados a hepatite autoimune .....	8
3.2.2	Determinação do anticorpo anti-P .....	8
3.2.3	Determinação do anticorpo anti-DNA dupla fita e anticorpo anti-SM.....	9
3.2.4	Análise estatística .....	9
4	RESULTADOS .....	10
4.1	Dados Demográficos e Clínicos no Momento do Diagnóstico .....	11
4.2	Caracterização do Tipo de Hepatite Autoimune Baseado no Perfil de Autoanticorpos .....	12
4.3	Anticorpo Anti-P .....	12
4.4	Características Clínicas e Laboratoriais dos Pacientes com Hepatite Autoimune Anti-P Positivo e Anti-P Negativo .....	12
5	DISCUSSÃO .....	16
6	CONCLUSÕES .....	20
7	ANEXO .....	22
8	REFERÊNCIAS .....	24
	APÊNDICES .....	31

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAML	- Anticorpo antimúsculo liso
Anti-P	- Anticorpo antiproteína P ribossomal
Anti-LKM1	- Anticorpo antifração microssomal de fígado e rim Tipo 1
AST	- Aspartato transaminase
CAPPesq	- Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
DP	- Desvio padrão
FAN	- Fator antinúcleo
HAI	- Hepatite autoimune
HCFMUSP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IFI	- Imunofluorescência indireta
IFN- $\gamma$	- Interferon-gama
LES	- Lúpus eritematoso sistêmico
Th1	- Linfócitos T helper Tipo 1



## RESUMO

Calich ALG. *Anticorpo antiproteína P ribossomal em pacientes com hepatite autoimune* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

**Introdução:** Os anticorpos antiproteína P ribossomal (anti-P) são considerados marcadores sorológicos específicos do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e estão associados a acometimento hepático nesta doença. As semelhanças entre a hepatite autoimune (HAI) e a hepatite associada ao LES levou ao questionamento se o anticorpo anti-P também estaria presente na HAI. **Objetivo:** Avaliar a frequência e significância clínica do anticorpo anti-P em uma grande coorte de pacientes com HAI. **Métodos:** Foram analisados os soros de 96 pacientes com HAI, coletados no diagnóstico e comparados com 82 soros de indivíduos saudáveis. Todos os soros foram testados para a presença do anticorpo anti-P pelo método de ELISA, do anticorpo anti-DNA de dupla fita pelo método de imunofluorescência indireta usando *Crithidia luciliae* e do anticorpo anti-Sm pelo método de ELISA. Os critérios de exclusão adotados foram a presença de outros anticorpos específicos de LES como o anti-DNA de dupla fita (n=1) e o anti-Sm (n=2) ou se o paciente apresentasse o diagnóstico de LES definido pelo Colégio Americano de Reumatologia (n=0). Os prontuários médicos foram revisados para dados demográficos, clínicos e resultados de exames laboratoriais relacionados a hepatopatia e anticorpos específicos de HAI. **Resultado:** Títulos moderados ou alto (> 40 U) de anti-P foram encontrados em 9,7% (9/93) dos pacientes com HAI e em nenhum dos controles ( $p = 0,003$ ). No diagnóstico, os pacientes com anti-P positivo ou negativo apresentavam características demográficas/clínicas semelhantes, como a frequência de cirrose (44,4% vs 28,5%,  $p = 0,44$ ) e exames laboratoriais relacionados a hepatite ( $p > 0,05$ ). Entretanto, ao final do seguimento destes pacientes (média de  $10,2 \pm 4,9$  anos), os pacientes positivos para anticorpos anti-P apresentaram uma maior frequência de cirrose quando comparados a pacientes negativos para anti-P (100% vs 60%,  $p = 0,04$ ). **Conclusão:** a demonstração da presença do anticorpo anti-P em pacientes com HAI sem evidência de LES sugere um mecanismo comum de acometimento hepático nestas duas doenças. Além disso, a presença deste anticorpo parece predizer um pior prognóstico nos pacientes com HAI.

Descritores: Lúpus eritematoso sistêmico. Hepatite autoimune. Ribossomos. Anticorpos. Prognóstico.

## SUMMARY

Calich ALG. *Anti-ribosomal P protein antibody in autoimmune hepatitis patients* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

**Background:** Autoantibodies to ribosomal P proteins (anti-rib P) are specific serological markers for systemic lupus erythematosus (SLE) and are associated with liver involvement in this disease. The similarity in autoimmune background between autoimmune hepatitis (AIH) and SLE-associated hepatitis raises the possibility that anti-rib P antibodies might also have relevance in AIH. **Aims:** To evaluate the frequency and clinical significance of anti-rib P antibodies in a large AIH cohort. **Methods:** Sera obtained at diagnosis of 96 AIH patients and of 82 healthy controls were tested for IgG anti-ribosomal P protein by ELISA. All of the sera were also screened for other lupus-specific autoantibodies, three patients with the presence of anti-dsDNA (n=1) and anti-Sm (n = 2) were excluded. **Results:** Moderate to high titers (> 40 U) of anti-rib P antibody were found in 9.7% (9/93) of the AIH patients and none of the controls ( $P = 0.003$ ). At presentation, AIH patients with and without anti-rib P antibodies had similar demographic/clinical features, including the frequency of cirrhosis (44.4% vs. 28.5%,  $P = 0.44$ ), hepatic laboratorial findings ( $p > 0.05$ ). Importantly, at the final observation (follow-up period  $10.2 \pm 4.9$  years), the AIH patients with anti-rib P had a significantly higher frequency of cirrhosis compared to the negative group (100% vs. 60%,  $P = 0.04$ ). **Conclusion:** The novel demonstration of anti-rib P in AIH patients without clinical or laboratory evidence of SLE suggests a common underlying mechanism targeting the liver in these two diseases. In addition, this antibody appears to predict the patients with worse AIH prognoses.

Descriptors: Systemic lupus erythematosus. Autoimmune hepatitis. Ribosomes. Antibodies. Prognosis.

## Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

