

# Hepatite Auto-Imune Casuística de um serviço de Medicina Interna

## *Autoimmune hepatitis in an Internal Medicine ward*

Teresa Vaio<sup>1</sup>, Paulo Ferreira<sup>2</sup>, Arsénio Santos<sup>3</sup>, Adélia Simão<sup>4</sup>, Rui Perdigoto<sup>5</sup>, Rui Santos<sup>6</sup>, Armando Carvalho<sup>6</sup>, Armando Porto<sup>6</sup>

### Resumo

**Introdução:** A hepatite auto-imune (HAI) é uma inflamação hepática de causa desconhecida, caracterizada pela presença de hepatite de interface na biópsia hepática, de hipergamaglobulinemia e de auto-anticorpos característicos.

**Objectivo:** Avaliar as características clínicas, laboratoriais e histológicas, a resposta à terapêutica e o prognóstico da hepatite auto-imune.

**Métodos:** Análise dos processos clínicos dos doentes com hepatite auto-imune admitidos no Serviço de Medicina III dos HUC entre 1987 e 2002.

**Resultados** – Foram diagnosticados 29 casos, 28 do sexo feminino e 1 do masculino, com a idade média de 34,2±16,4 anos. A forma de apresentação foi fulminante em 6,9% dos doentes, aguda em 20,7% e insidiosa ou crónica em 72,4%. Os sintomas mais comuns foram: astenia (65,6%), anorexia (48,3%), náuseas e vômitos (48,3%); 24,1% dos doentes eram assintomáticos. Pelo score do International Autoimmune Hepatitis Group, o diagnóstico era definitivo em 69% dos casos e provável em 31%. Tinham HAI tipo I 86,2% dos doentes, 3,5% eram do tipo II e 10,3% não apresentavam auto-anticorpos convencionais. O anti-VHC era positivo em 2 doentes, o AgHBs em 1 e o IgM anti-VHA em 1. Apresentavam cirrose 27,6% dos doentes. Treze iniciaram terapêutica com prednisolona e 15 com prednisolona + azatioprina, com resposta completa em 39,3% dos casos, parcial em 7,1%, ausência de resposta em 25% e resposta seguida de recaída em 28,6%. O transplante hepático foi realizado em 4 doentes (13,8%). Com um período médio de seguimento de 69 meses (variando entre 1 e 213 meses), a mortalidade foi de 13,8%: 2 doentes por falência hepática, 1 por sepsis e 1 por meningite herpética.

**Conclusões:** À data do diagnóstico, 24,1% dos doentes eram assintomáticos e 27,6% tinham cirrose; a terapêutica com prednisolona e azatioprina foi mais eficaz que a prednisolona isolada; houve necessidade de transplante hepático em 13,8% dos doentes; a evolução foi favorável na maioria dos casos.

**Palavras chave:** hepatite auto-imune, score do *International Autoimmune Hepatitis Group*, evolução clínica, tratamento.

### Abstract

**Introduction:** Autoimmune Hepatitis (AIH) is a hepatocellular inflammation of unknown cause, characterised by the presence of interface hepatitis on liver biopsy, and hypergammaglobulinaemia and autoantibodies in serum.

**Objective:** To characterise clinical, laboratory and histological features, as well as the outcome, of AIH.

**Methods** - Retrospective analysis of AIH cases admitted between 1987 and 2002 in an Internal Medicine Ward.

**Results:** Twenty nine patients (pts), with a mean age of 34.2 ±16.4 years and a male-to-female ratio 1:28. The onset was fulminant in 6.9%, acute in 20.7% and insidious or chronic in 72.4%. Asthenia (65.6%), anorexia (48.3%), nausea and vomiting (48.3%), were the most common symptoms; 24.1% were asymptomatic. Applying the scoring system of the International Autoimmune Hepatitis Group, the diagnosis was definitive in 69% and probable in 31%. HAI type I was diagnosed in 86.2%, 3.5% were type II and in 10.3% none of the standard antibodies were found. Two pts were positive for anti-VHC, 1 for HbsAg and 1 had a recent history of hepatitis A. Initial therapy was prednisolone in 13 pts and prednisolone + azathioprine in 15. Complete response was achieved in 39.3%, partial response in 7.1%, failure in 25% and relapse in 28.6%. Four patients underwent liver transplantation. During a mean follow-up period of 69 months (range, 1 to 213 months), the mortality was 13.8%: 2 pts died from hepatic failure, 1 from sepsis and 1 from herpetic meningitis.

**Conclusions:** At the time of diagnosis, 24.1% of the patients were asymptomatic and 27.1% had cirrhosis; therapy with prednisolone and azathioprine was more effective than prednisolone monotherapy; liver transplantation was required in 4 patients; the evolution was favourable in the majority of cases.

**Key words:** autoimmune hepatitis, International Autoimmune Hepatitis Group scoring system, clinical outcome, treatment.

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

<sup>2</sup>Assistente de Medicina Interna

<sup>3</sup>Assistente Graduado de Medicina Interna

<sup>4</sup>Assistente Graduado de Medicina Interna e Professor Auxiliar da FMC

<sup>5</sup>Chefe de Serviço de Medicina Interna e Professor Auxiliar da FMC

<sup>6</sup>Director do Serviço de Medicina III e Professor Catedrático da FMC

Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 01.03.05

Aceite para publicação a 10.12.07

## Introdução

A hepatite auto-imune (HAI) é uma inflamação hepática de causa desconhecida, caracterizada pela presença de hepatite de interface na biopsia hepática, hipergamaglobulinemia e auto-anticorpos relacionados com o fígado.<sup>1-5</sup>

Os critérios de diagnóstico, baseados num consenso internacional datado de 1993<sup>6</sup> e revisto em 1999<sup>7</sup> do *International Autoimmune Hepatitis Group*, têm em consideração aspectos clínicos, epidemiológicos, bioquímicos e histológicos, estabelecendo um *score* que classifica o diagnóstico em provável ou definitivo.

A patogénese da HAI é desconhecida, prevalecendo duas teorias: a da hepatotoxicidade mediada por células dependente de auto-antígenos e a da hepatotoxicidade mediada por células dependente de auto-anticorpos.<sup>1,2,4</sup> Na primeira hipótese, auto-antígenos ou antígenos estranhos semelhantes a auto-antígenos são expressos por moléculas da classe II do sistema major de histocompatibilidade, levando à activação de células T CD4+, que são os principais efectores da doença; na segunda, os linfócitos T CD4+ induzem as células B a produzirem anticorpos contra antígenos da membrana do hepatócito, devido a um defeito da função supressora. Estas hipóteses não são mutuamente exclusivas, pois ambos os mecanismos poderão estar presentes e ser importantes em diferentes fases da doença. Nenhum dos auto-anticorpos associados à HAI é patogénico.<sup>2</sup> Apenas se conhece um auto-antígeno provavelmente envolvido na patogénese, o CYP2D6, relacionado com a HAI tipo II.<sup>1,2,5,8,9</sup>

Com base na presença de determinados auto-anticorpos, foram identificadas duas formas de HAI. A HAI tipo I é a forma mais comum da doença e é caracterizada pela presença de anticorpos anti-nucleares (ANA) e/ou antimúsculo liso (ASMA). Os auto-anticorpos antimicrosossomais do fígado e rim (anti-LKM) são os marcadores serológicos da HAI tipo II.<sup>7</sup> Foi proposto um terceiro tipo de HAI – a HAI tipo III – caracterizado por anticorpos contra o antígeno solúvel hepático (anti-SLA) e/ou anti-fígado e pâncreas (anti-LP).<sup>1,2,3,5,8,10</sup> Esta forma é semelhante à HAI tipo I, parecendo tratar-se apenas de uma variante daquela, mais do que uma entidade separada.<sup>1,2,3,5,8,10</sup>

Alguns doentes (20%) apresentam todas as características da HAI, mas não se detectam auto-anticorpos convencionais; contudo, estes podem surgir

mais tarde durante a evolução da doença, sobretudo durante as recaídas.<sup>1,3</sup> Nestes casos, o diagnóstico é difícil, podendo vir a ser facilitado no futuro, com a identificação de outros auto-anticorpos.<sup>5</sup>

A doença afecta, sobretudo, mulheres (relação de 4:1) e todas as idades e grupos étnicos são susceptíveis.<sup>2,5,11</sup> A HAI tipo I tem uma distribuição bimodal, com um pico durante a puberdade e outro entre a quarta e a sexta décadas de vida.<sup>1,2,4</sup> A HAI tipo II afecta, sobretudo, crianças entre os 2 e os 14 anos de idade.<sup>1,2,4</sup> A forma de apresentação pode ser fulminante, aguda ou crónica.<sup>1,3,4,11</sup> O sintoma mais comum é a astenia; a hepatomegalia e a icterícia são os achados físicos mais frequentemente encontrados.<sup>1,4,11</sup>

A elevação das aminotransferases séricas e a hipergamaglobulinemia, à custa da IgG, são as alterações laboratoriais mais características.<sup>1,4</sup> Um padrão histológico caracterizado por hepatite de interface, hepatite lobular, células multinucleadas e infiltrado linfoplasmocitário é o mais frequente, podendo também existir cirrose na altura do diagnóstico (em até 30% dos casos).<sup>1,4</sup>

Nem todos os doentes com HAI necessitam de fazer terapêutica. A necessidade do tratamento depende da gravidade da inflamação e não do grau de disfunção hepática.<sup>1</sup> A presença de cirrose não é contra-indicação para o tratamento.<sup>1,5</sup> Devem ser tratados os doentes com: níveis séricos de AST mais de 10 vezes o limite superior da normalidade, níveis séricos de AST acima de 5 vezes o limite superior da normalidade em conjugação com gamaglobulinas séricas de pelo menos duas vezes o limite superior da normalidade ou achados histológicos de necrose em ponte ou necrose multiacinar. Em caso de aumento ligeiro ou moderado da AST (<10 vezes o normal) e das gamaglobulinas (<2 vezes o normal) ou com hepatite de interface isolada, sem necrose em ponte ou colapso multiacinar, a decisão terapêutica deve ser individualizada e determinada pela sintomatologia e pelo curso clínico da doença. A prednisolona isolada ou a sua associação à azatioprina são eficazes,<sup>1,2,4,5,12</sup> sendo preferível o segundo esquema, sobretudo em casos com osteoporose, obesidade, acne, labilidade emocional, hipertensão arterial ou diabetes e na pós-menopausa. Se houver falência do tratamento, doses superiores às convencionais podem promover melhoria clínica e laboratorial, mas o transplante hepático pode ser necessário.<sup>1,2,4,5,12</sup>

Com o presente trabalho, os autores pretendem

## QUADRO I

## Características gerais

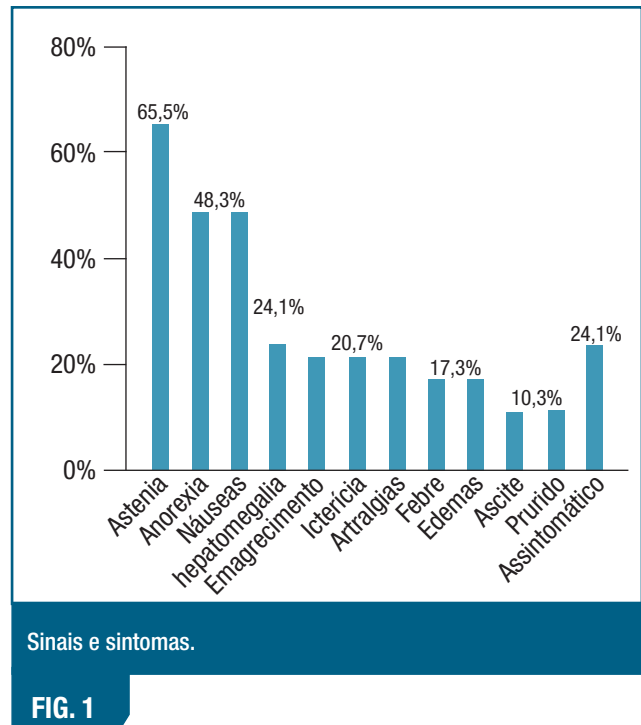
|   | Número de doentes (n=29) | %    |
|---|--------------------------|------|
| <b>Sexo</b>   |                          |      |
| Masculino   | 1                        | 3,5  |
| Feminino  | 28                       | 6,5  |
| <b>Idade de início (anos)</b>                       |                          |      |
| 0-9   | 2                        | 6,9  |
| 10-19   | 5                        | 17,2 |
| 20-29   | 7                        | 24,1 |
| 30-39   | 5                        | 17,3 |
| 40-49   | 4                        | 13,8 |
| 50-59   | 4                        | 13,8 |
| >60   | 2                        | 6,9  |
| Mediana e limites                                   | 33 (9-67)                |      |
| <b>Tempo entre o início e o diagnóstico (meses)</b> |                          |      |
| <1  | 2                        | 6,9  |
| 1-6   | 7                        | 24,1 |
| 6-12  | 6                        | 20,7 |
| 12-24   | 8                        | 27,6 |
| >24   | 6                        | 20,7 |
| Mediana e limites                                   | 8 (1,5-60)               |      |
| Ingestão alcoólica (> 60 g/dia)                     | 1                        | 3,5  |
| Hábitos medicamentosos                              | 7                        | 24,1 |
| Outras doenças auto-imunes                          | 8                        | 27,6 |

analisar a sua experiência em HAI, avaliando as características clínicas, laboratoriais e histológicas, a resposta à terapêutica e a evolução desta doença.

### Material e métodos

Foi feita análise retrospectiva dos doentes de HAI diagnosticados no Serviço de Medicina III dos HUC no período compreendido entre 1987 e 2002.

Foram consultados os processos clínicos e registados os seguintes dados: sexo, idade de início dos sintomas ou das alterações laboratoriais, idade



do diagnóstico, antecedentes pessoais, incluindo consumo de medicamentos, consumo de álcool e outras doenças auto-imunes, antecedentes familiares, AST, ALT, fosfatase alcalina, gamaglobulinas, IgG sérica, auto-anticorpos, marcadores virais, achados histológicos, tipo de terapêutica e resposta à mesma, complicações e causa de morte.

Em todos os casos, foram aplicados os critérios do *International Autoimmune Hepatitis Group*.<sup>7</sup>

### Resultados

Foram identificados 29 doentes com critérios de diagnóstico de HAI, que apresentavam a idade média de 34,3±16,42 anos (limites de 9 e 67) e uma relação F/M de 28:1 (*Quadro I*). Segundo o score do *International Autoimmune Hepatitis Group* (IAHG) o diagnóstico era, antes da terapêutica, provável em 9 casos (31%) e definitivo em 20 (69%).

Entre o início dos sintomas ou das alterações laboratoriais e o diagnóstico decorreram, em média, 16 meses (variando entre 15 dias e 10 anos). Eram de raça branca 28 doentes e 1 era de raça negra. A forma de apresentação foi insidiosa em 72,4% dos doentes, aguda em 20,7% e fulminante em 6,9%. À data do diagnóstico, 24,1% dos doentes eram assintomáticos e os sintomas mais frequentes foram a astenia (em 65,6% dos casos), a anorexia (48,3%) e náuseas/

## QUADRO II

## Exames complementares

|  | Número de doentes<br>(n=29) | Percentagem<br>% |
|--|-----------------------------|------------------|
| <b>Realção Fosfatase alcalina/AST</b>        |                             |                  |
| <1,5   | 19                          | 65,6             |
| 1,5-3  | 7                           | 24,1             |
| >3   | 3                           | 10,3             |
| <b>Globulinas séricas</b>                    |                             |                  |
| <1   | 0                           | 0                |
| 1-1,5  | 0                           | 0                |
| 1,5-2  | 0                           | 0                |
| >2   | 29                          | 100              |
| <b>Auto-anticorpos</b>                       |                             |                  |
| ANA positivos                                | 19                          | 65,6             |
| SMA positivos                                | 15                          | 51,7             |
| SMA+ANA positivos                            | 9                           | 31               |
| LKM-1 positivos                              | 1                           | 3,5              |
| AMA Positivos                                | 2                           | 6,9              |
| Anti – células parietais gástricas positivos | 4                           | 13,8             |
| Sem auto-anticorpos convencionais            | 3                           | 10,3             |
| <b>Serologias</b>                            |                             |                  |
| Ag HBs Positivo                              | 1                           | 3,5              |
| Anti VHC positivo                            | 2                           | 6,9              |
| Anti HAV (IgM) positivo                      | 1                           | 3,5              |
| <b>Histologia hepática</b>                   |                             |                  |
| Hepatite de interface                        | 26                          | 92,6             |
| Infiltrado linfoplasmocítico                 | 27                          | 93,1             |
| Rosetas                                      | 13                          | 44,8             |
| Alterações biliares                          | 3                           | 10,3             |
| Fibrose em ponte                             | 5                           | 17,2             |
| Cirrose                                      | 8                           | 27,6             |
| <b>Classificação</b>                         |                             |                  |
| HAI tipo I                                   | 25                          | 86,2             |
| HAI tipo II                                  | 1                           | 3,5              |
| Não determinado                              | 3                           | 10,3             |
| <b>Score (antes da terapêutica)</b>          |                             |                  |
| 10-15  | 9                           | 31               |
| >15  | 20                          | 69               |

vômitos (48,3%) (Fig. 1). As doenças auto-imunes associadas foram: hipotireoidismo (em 2 doentes), vitiligo (2), esclerose em placas (1) e psoríase (1). Um paciente era seropositivo para o AgHBs (AgHBe negativo, Anti-HBe positivo e ADN VHB positivo) e 2 para o anti-VHC (ambos com ARN-VHC negativo).

Num doente a HAI manifestou-se 2 meses após hepatite A.

Tomavam cronicamente medicamentos 7 doentes: contraceptivos orais (3), antidepressivo e deflazacort (1), AINE (1), benzodiazepinas (1) e alfa-metildopa (1).

A relação fosfatase alcalina/AST foi inferior a 1,5 em 65,6% dos doentes, entre 1,5 e 3 em 24,1% e superior a 3 em 10,3% (Quadro II). A AST era inferior a 2 vezes o limite superior da normalidade em 24,1% dos doentes, entre 2 e 5 vezes em 24,1%, entre 5 e 10 vezes em 10,3% e superior a 10 vezes em 31%. Todos os doentes tinham globulinas séricas superiores a 2 g/dl (Quadro II). Os ANA eram positivos em 65,6% dos doentes e os SMA em 51,7%, com ANA e SMA concomitantemente positivos em 31%. Apenas 3,5% dos doentes tinham anti-LKM-1 positivo. Havia positividade para os anticorpos antimitocondriais (AMA) em 6,9% dos doentes e para os anticélulas parietais gástricas em 13,8%. Três doentes não tinham auto-anticorpos convencionais. Estes dados permitiram-nos classificar 25 (86,2%) doentes como HAI de tipo I e 1 (3,5%) como HAI de tipo II, enquanto 3 (10,3%), ao não apresentarem auto-anticorpos convencionais, não puderam ser classificados.

Na biopsia hepática, realizada em todos os doentes, havia hepatite de interface em 92,6%, infiltrado linfoplasmocitário em 93,1%, fibrose em ponte em 17,2%, rosetas em 44,8% e cirrose em 27,6%. Havia alterações biliares em 10,3% dos doentes, tendo todos eles AMA negativos.

Treze doentes (44,8%) foram tratados com prednisolona, dos quais 30,8% obtiveram remissão, 23% resposta e recaída, 7,7% resposta incompleta e 38,5% falência do tratamento (Quadro III).

Dos 15 doentes cuja terapêutica inicial foi a associação de prednisolona e azatioprina, 46,7% obtiveram remissão, 33,3% resposta e recaída, 6,7% resposta incompleta e 13,3% falência da terapêutica.

Nos 8 doentes com recaída, foram posteriormente utilizadas doses superiores às iniciais, quer da prednisolona quer da associação, obtendo-se remissão em 4 doentes (destes, 3 tinham sido tratados inicialmente

com prednisolona isolada e outro com a associação), resposta parcial em 3 (todos tratados inicialmente com a associação e mantendo tratamento com dose de manutenção) e 1 doente foi transplantado (este também teve como terapêutica inicial a associação).

Dos 7 doentes com falência da terapêutica, em 5 tratados inicialmente com prednisolona, 3 foram posteriormente medicados com prednisolona associada à azatioprina, 2 com remissão e 1 que faleceu por meningite herpética, e 2 foram transplantados; nos 2 doentes medicados inicialmente com a associação de prednisolona e azatioprina, 1 foi tratado, em seguida com doses superiores às iniciais, com remissão, e o outro foi tratado com ciclosporina, sendo posteriormente transplantado por apresentar insuficiência hepática.

Nos doentes com resposta incompleta, 1 cuja terapêutica inicial foi prednisolona isolada e 1 cujo tratamento inicial foi a associação, foi mantida prednisolona isolada para controlo da doença.

Uma doente não apresentava critérios para tratamento, mantendo-se em vigilância clínico-laboratorial.

Os efeitos secundários mais frequentes foram fácies cushingóide (51,7%), diabetes (20,7%), náuseas e vômitos (51,7%), citopenias (13,8%) e psicose (13,8%), não tendo sido evidenciadas diferenças significativas entre os dois esquemas terapêuticos utilizados. Não houve necessidade de suspender a medicação em nenhum dos casos.

Foi realizado transplante hepático em 4 doentes. Os pacientes transplantados eram todos do sexo feminino, com idade média à data do diagnóstico de  $29,5 \pm 13,5$  anos, tendo falecido 2, no pós-transplante; os outros dois evoluíram favoravelmente, sem rejeição ou recrudescência da doença.

Com um período médio de observação de 69 meses (variando entre 1 e 213 meses) a evolução foi favorável em 86,2% dos doentes, com 13,8% de mortalidade (4 doentes, 2 após transplante).

## Discussão

Na nossa experiência, o maior pico de incidência da HAI verificou-se entre os 20 e os 29 anos, não

### QUADRO III

#### Terapêutica e resposta

|                     | Prednisolona             |      | Prednisolona + Azatioprina |      |
|---------------------|--------------------------|------|----------------------------|------|
|                     | Número de doentes (n=13) | %    | Número de doentes (n=15)   | %    |
| Remissão            | 4                        | 30,8 | 7                          | 46,7 |
| Resposta e recaída  | 3                        | 23   | 5                          | 33,3 |
| Resposta incompleta | 1                        | 7,7  | 1                          | 6,7  |
| Falência            | 5                        | 38,5 | 2                          | 13,3 |

sendo evidente outro pico entre a 4ª e a 6ª décadas de vida, como é referido na literatura. O padrão de distribuição, diferente entre pacientes de raça branca e japoneses, pode estar relacionado com a diferenciação HLA,<sup>13</sup> factor que não pôde ser avaliado nos nossos doentes. O estudo bioquímico mostra um padrão citolítico em 65,6% e um padrão de colestase em 10,3% dos doentes (todos AMA negativos). Em 27,6% dos doentes já existia cirrose na apresentação, à semelhança de outros estudos publicados,<sup>14</sup> o que significa que estes doentes tiveram a doença por um período considerável antes de iniciarem os sintomas ou antes do diagnóstico. À data deste, 24,1% dos doentes eram assintomáticos, sendo o diagnóstico suspeitado a partir das alterações da enzimologia hepática.

Embora os ANA fossem os auto-anticorpos mais frequentemente detectados, dez doentes (34,5%) tinham ANA negativos. Os AMA foram positivos em 2 pacientes, um com positividade para os ANA e outro para os ANA e para o SMA, não apresentando nenhum deles evidência histológica de lesão dos ductos biliares. Pelo *score* do IAHG, um tinha diagnóstico provável e outro definitivo, ambos tiveram resposta à terapêutica imunossupressora. Caso se tratasse de uma síndrome de sobreposição seria de esperar pior resposta ao tratamento.<sup>5,12</sup>

Nos 9 pacientes com HAI provável segundo o *score* do IAHG pré-tratamento, a resposta à terapêutica confirmou o diagnóstico. O mesmo ocorreu nos 3 pacientes sem auto-anticorpos convencionais, pois todos obtiveram remissão com a terapêutica instituída.

Na presente série, 2 pacientes (6,9%) foram positivos para o anti-VHC, mas ambos com ARN do VHC negativo, o que significa que se tratará de prováveis falsos positivos ou de portadores com baixa repli-



cação; ambos apresentavam HAI tipo 1. Um doente desenvolveu HAI dois meses após hepatite A aguda, à semelhança de outros casos publicados,<sup>13,16,17,18</sup> e outro era AgHBs positivo, tinha hepatite B crónica AgHBe negativo associada, tendo respondido ao tratamento imunossupressor e, posteriormente, a tratamento a hepatite B com Lamivudina. Ainda que o mecanismo da HAI seja desconhecido, julga-se que a HAI pode ser desencadeada pela infecção por vírus hepatotrópicos.<sup>15-20</sup> De facto, foram relatados alguns casos de HAI durante o curso de hepatite viral crónica ou após hepatite viral aguda, incluindo infecção pelos vírus das hepatites A, B e C e vírus de Epstein-Barr.<sup>15-20</sup>

Os critérios de diagnóstico propostos pelo *International Autoimmune Hepatitis Group* permitiram obviar as dificuldades diagnósticas nos casos mais duvidosos. No entanto, certos factores como ANA negativos, AMA positivos e infecção pelos vírus das hepatites B e C dificultam o diagnóstico em alguns doentes. A investigação posterior destes casos pode contribuir para o melhor entendimento da HAI.

A terapêutica foi eficaz e bem tolerada, na grande maioria dos casos,. A associação de prednisolona e azatioprina foi mais eficaz que a prednisolona isolada, uma vez que se obteve resposta em 80% dos doentes tratados com a associação, contra 53,8% nos doentes tratados apenas com prednisolona. De salientar que, em qualquer dos casos, houve necessidade de fazer, na maioria das vezes, tratamento de manutenção com baixas doses dos mesmos fármacos.

Verificámos uma sobrevida de 86,2% após um seguimento médio de 69±63,6 meses, o que atesta o bom prognóstico, na maioria dos casos, desta doença. ■

## Bibliografia

1. Czaja AJ. Handbook of liver diseases. 10 th Edition. London: Churchill Livingstone, 1998: 63-83.
2. Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs* 1999; 57: 49-68.
3. McFarlane, IG. The relationship between autoimmune markers and different clinical syndromes in autoimmune hepatitis. *Gut* 1998; 42:599-602.
4. Krawitz EL. Autoimmune hepatitis. *N Eng J Medicine* 1996; 344:897-903.
5. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-497.
6. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
7. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.
8. Strassburg CP, Manns MP. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 339-351.
9. Johanet C, Dubel L, Chazouillères O. Auto-anticorps en hepatologie. *Pathologie Biologie* 1999 ; 47 : 997-1005.
10. Czaja AJ, Kruger M, Santrach PJ et al. Genetic Distinctions between types 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2197-2200.
11. Krawitz EL. Can you recognize autoimmune hepatitis?. *Postgraduate Medicine* 1998; 104: 145-152.
12. Czaja AJ. Treatment of Autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 365-377.
13. Omagari K, Kinoshita H, Kato Y et al. Clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis in Nagasaki Prefecture, Japan. *J Gastroenterol* 1999; 34: 221-226.
14. Kanzler S, Gerken G, Lohr H, et al. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001; 34: 354-355.
15. Vento S, Guella L, Mirandola F et al. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet* 1995; 346:608-609.
16. Vento S, Gaforano T, Di Pierri G et al. Identification of hepatitis A virus as trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991; 337:1183-1187.
17. Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 106-108.
18. Huppertz HY, Treichel U, Gassel AM et al. Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1995; 23: 204-208.
19. Laskus T, Slusarczyk J. Autoimmune chronic active hepatitis developing after acute type B hepatitis. *Diagnosis Disease Science* 1989; 34:1294-1297.
20. Mackie FD, Peakman M, Yun M et al. Primary and secondary liver/kidney microsomal autoantibody response following infection with hepatitis C virus. *Gastroenterology* 1994; 106: 1672-1675.