

## Hepatite auto-imune – a -propósito de três casos<sup>†</sup>

Autoimmune hepatitis – 3 clinical case reports

*María M. Méndez \**, *Maria A. Cipriano \*\*\**, *Bernardino Ribeiro \*\**, *Maria J. Nabais §*, *Mário B. Alexandrino §§*, *Júlio J. Moura §§§*

.....

### Resumo

*Como já é bem conhecido, a hepatite auto-imune (HAI), constitui uma forma de doença hepática inflamatória crônica, com predomínio do sexo feminino (4:1), hipergamaglobulinemia, auto-anticorpos circulantes, boa resposta à imunossupressão, possível coexistência com outras doenças auto-imunes e prevalência aumentada nos portadores dos alelos DR3 ou DR4 do HLA.*

*Descrevemos e comentamos três casos clínicos de HAI, dois do sexo masculino (caso 1: RAAOE, 23 anos e caso 2: PFSC, 30 anos) e outro no sexo feminino (caso 3: MANL, 61 anos), diagnosticados no nosso Serviço em 1999. Dois dos doentes estavam muito pouco sintomáticos e o terceiro terá tido previamente uma “remissão” espontânea. Apresentavam valores de alanino aminotransferase (ALT), entre 12 e 50 vezes o limite superior da normalidade. Os três doentes tinham uma imunoglobulina G (IgG) elevada e positividade para auto-anticorpos.*

*No caso 1, trata-se de doença com alguns anos de evolução, mas com menor gravidade analítica e histológica. Os casos 2 e 3 correspondem a formas graves de HAI, apresentando um deles uma histologia controversa e outro uma forma mais típica.*

*Após o diagnóstico, iniciaram tratamento com corticóides e, posteriormente, azatioprina, com boa resposta terapêutica, e continuando em remissão.*

<sup>†</sup>Apresentado parcialmente como comunicação oral no 6º Congresso Nacional de Medicina Interna

\*Médica do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*Médico do Internato Complementar de Gastrenterologia

\*\*\*Assistente Hospitalar Graduada de Anatomia Patológica

§ Assistente Hospitalar de Medicina Interna

§§ Chefe de Serviço de Medicina Interna

§§§ Professor da Faculdade de Medicina de Coimbra e Director do Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra  
Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 19/11/01

**Palavras chave:** *hepatite auto-imune, hipergamaglobulinemia, hipertransaminasemia, imunossupressão*

### Abstract

*Autoimmune hepatitis (AIH) is a form of chronic hepatic inflammation, with a female sex predominance (4:1), hypergammaglobulinemia, circulating autoantibodies, response to immunosuppressive therapy, possible association with other autoimmune diseases and greater prevalence of human leukocyte antigen (HLA) alleles DR3 or DR4.*

*We report three cases of AIH, two men (case 1: RAAOE, 23 years old and case 2: PFSC, 30 years old) and one woman (case 3: MANL, 61 years old), diagnosed in our Department in 1999. Two of the patients had few symptoms and the third had a previous spontaneous “remission”. The alanine aminotransferase (ALT) levels were 12 to 50 times the upper limit of normal. The three patients had an increased immunoglobulin G (IgG) level and positive autoantibodies.*

*Case 1 had the disease for a few years, but minor laboratory and histologic severity. Cases 2 and 3 correspond to severe forms of AIH, one with controversial histology and the other with a more typical form.*

*After diagnosis, they initiated treatment with corticosteroids and later azathioprine, with good response and maintained remission.*

**Key words:** *autoimmune hepatitis, hypergammaglobulinemia, elevated aminotransferases, immunosuppression*

.....

### Introdução

Existe uma grande prevalência de doença hepática em Portugal, como é referida por Valente A I et al<sup>1</sup>.

Perante um doente com alteração dos enzimas hepáticos (aminotransferases,  $\gamma$ GT e fosfatase alcalina), devem ser excluídas primeiro as causas mais frequentes como álcool, vírus da hepatite B e C e medicamentos. Outras etiologias menos frequentes podem ser genéticas: hemocromatose, doença de Wilson, défice de  $\alpha$ 1 antitripsina; ou auto-imunes: hepatite auto-imune, cirrose biliar primária, colangite auto-imune<sup>2,3</sup>.

A HAI é uma doença rara, com uma prevalência entre 50 e 200/milhões de habitantes<sup>4</sup>, e constitui a única doença hepática crônica, que não precisa de seis meses para se estabelecer o critério de cronicidade<sup>5,6</sup>. Tem uma forma de apresentação variável (insidiosa, aguda ou mesmo fulminante) e a clínica pode ser pobre. Caracteriza-se pelos se-

guintes achados laboratoriais: alteração dos enzimas hepáticos com elevação predominante das aminotransferases, hipergamaglobulinemia G policlonal, e presença de auto-anticorpos. De acordo com o tipo de auto-anticorpo presente, a HAI, tem sido classificada como tipo 1, quando são positivos os anticorpos anti-nucleares (ANA) ou antimúsculo liso (SMA); tipo 2 quando presentes os anticorpos antimicrosossomais hepáticos/renais tipo 1 (anti LKM 1). Outros marcadores imunoserológicos para a HAI são os anticorpos contra antigénios citosólicos hepáticos (anti LC 1), antigénios solúveis hepáticos (anti SLA) e antigénios hepatopancreáticos (anti LP). Alguns autores, têm proposto os anti SLA e anti LP, como característicos de um terceiro tipo de HAI, embora o Grupo Internacional da Hepatite Auto-imune, apenas os considere marcadores de HAI, quando os ANA, SMA e LKM 1 são negativos<sup>3,4,7</sup>.

O estudo histopatológico do fígado é complemento fundamental para o diagnóstico.

Não existem achados morfológicos patognomónicos, mas é característica a existência de hepatite de interface com infiltrado necroinflamatório linfoplasmocitário, fibrose septal ou portal e formação de rosetas, mas classicamente sem lesões dos ductos biliares ou granulomas<sup>7,8</sup>. A coexistência de alterações biliares orienta o diagnóstico para uma “síndrome de sobreposição”<sup>9</sup>.

Todas as formas de HAI respondem ao tratamento com corticóides e, por isso, o seu manuseio é o mesmo. A resposta ao tratamento imunossupressor é rápida e a maior parte dos doentes alcançam a remissão, mas são frequentes as recaídas (50-86 %), quando se suspende ou diminui a medicação<sup>6</sup>.

O Grupo Internacional para o estudo da Hepatite Auto-imune elaborou, em 1992<sup>5</sup>, os critérios para o seu diagnóstico. Posteriormente, foram publicadas revisões a estes critérios. A mais recente foi feita em 1999. Este “score” diagnóstico, está proposto para ser utilizado, principalmente, no âmbito da investigação, mas pode ser útil na prática clínica, sobretudo, nos casos difíceis<sup>7</sup>.

### Quadro I – Valores das enzimas hepáticas nos doentes estudados

CASOS CLÍNICOS	1	2	3	Normal
Idade/Sexo	23/M	30/M	61/F	
ALT (U/L)	530	1110	1323	10-40
AST (U/L)	197	394	1148	10-42
GGT (U/L)	161	306	279	8-38
FA (U/L)	84	284	186	<272

ALT – Alanino aminotransferase, AST – Aspartato aminotransferase, GGT -  $\gamma$  glutamil transpeptidase, FA – Fosfatase alcalina

### Descrição dos casos clínicos

#### Caso 1

Doente do sexo masculino, 23 anos, estudante e residente em Coimbra. Em Outubro de 1999, recorreu a consultório médico particular, com queixas de astenia e desmotivação geral, especialmente nos estudos, que se arrastavam desde os 17 anos, motivo pelo qual já tinha abandonado os estudos, numa ocasião. Era portador de análises realizadas em 1997, que apresentavam aumento ligeiro de aminotransferases e  $\gamma$ GT. Novos exames laboratoriais, realizados após a consulta, revelaram agravamento das alterações analíticas.

O doente não tinha antecedentes pessoais de interesse e negava a existência de hábitos tóxicos ou medicamentosos. O pai tinha hipertensão arterial.

### Quadro II – Parâmetros laboratoriais complementares dos três casos.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	Valores NORMAIS
<b>Serologias virais</b>	Negativas	Negativas	Negativas	
<b>HLA DR 3, DR 4</b>	-	Negativos	-	
<b>Ceruloplasmina(g/l)</b>	0.53	0.46	0.35	0.22-0.58
<b>Sat transferrina (%)</b>	67 %	29.72	52.4	20-50
<b>Ferritina (ng/ml)</b>	162	570	1000	30-350
<b><math>\alpha</math>1 antitripsina (g/l)</b>	1.86	2.04	2.18	0.88-1.74
<b>SACE (U/L)</b>	59.4	103	-	8-55
<b>Provas tiroideias</b>	Normais	Normais	Normais	

SACE : Enzima Conversora da Angiotensina.

**Quadro III – Resultados das provas imunoserológicas.**

CASO	1	2	3	Normal
ANA	+++	++	+++	
SMA	+++	Neg	+++	
Anti LKM1	Neg	+++	Neg	
AMA <sup>1</sup>	Neg	Neg	Neg	
IgG <sup>2</sup> (g/L)	20.80	40	35.9	7.5-15.6

<sup>1</sup>Anticorpos antimitocondriais

<sup>2</sup>Imunoglobulina G

Ao exame objectivo, apresentava-se ansioso, com magreza constitucional. Tinha seborreia e alopecia ligeira. A tensão arterial era de 130/70 mm Hg e o pulso rítmico, com 92 ppm.. A palpação abdominal era indolor e não revelou massas ou organomegalias.

Os resultados laboratoriais mais relevantes referem-se nos quadros I, II, III.

Realizou outros exames complementares, nomeadamente radiografia de tórax que não tinha alterações; ecografia abdominal que apenas revelou uma “esteatose hepática difusa”; o exame parasitológico das fezes foi negativo.

Em 29/11/99, foi internado para a realização de biopsia hepática que revelou arquitectura mantida, mas fibrose portal marcada e septos finos porto-portais frequentes. O infiltrado inflamatório portal e a actividade de interface eram moderados, a actividade lobular ligeira e não havia estase de colatos (Fig. 1). O diagnóstico histopatológico foi de hepatite crónica moderada com fibrose septal, compatível com etiologia auto-imune (Quadro IV).

**CASO 2**

Doente do sexo masculino, de 30 anos de idade, empregado dos CTT. Natural e residente em Penacova. Enviado pelo médico assistente à Consulta Externa de Medicina, por apresentar alteração dos enzimas hepáticos em análises realizadas no âmbito da Medicina do Trabalho. As análises realizadas quatro meses antes, teriam sido normais.

O doente referia, desde há três meses, sensação de enfartamento posprandial, dor ligeira ocasional e inespecífica, a nível do hipocôndrio direito, sem febre, mialgias, artralgias, perda de peso ou apetite, ou alterações do trânsito intestinal. Apresentava, também, uma pigmentação cutânea difusa em ambas as pernas, motivo pelo qual já tinha

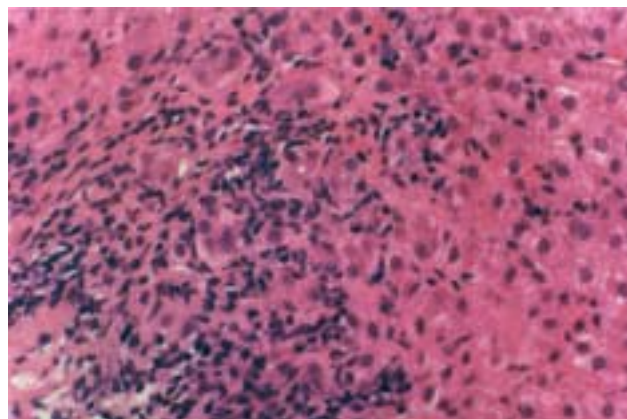


Fig. 1 – (Caso 1). Hepatite de interface moderada com hepatócitos peri-portais formando rosetas (hematoxilina-eosina, 400x)

sido enviado à consulta de Dermatologia, onde foi diagnosticada “dermite ocre”. Na Cirurgia Vasculosa, foi negada a existência de patologia venosa responsável por este quadro cutâneo.

Os antecedentes pessoais não tinham relevância. O pai tinha cardiopatia isquémica e hipercolesterolemia. A mãe tinha iniciado recentemente tratamento por “hepatite auto-imune”. A irmã teria tido alterações hepáticas, tendo sido diagnosticada “sarcoidose”, não estando no entanto medicada.

Referia um consumo ocasional de álcool (fins de semana) e não tinha hábitos tóxicos ou medicamentosos.

A tensão arterial era de 125/80 mm Hg e o pulso rítmico com 64 ppm. Regista-se apenas a pigmentação cutânea anteriormente descrita.

Os resultados laboratoriais estão resumidos nos quadros I, II, III.

Foi realizada biopsia hepática em 14/9/99, que revelou: actividade inflamatória grave periportal e acinar, com pontes necro-inflamatórias e presença de grande número de plasmócitos e eosinófilos. Lesões de colangite linfocítica num dos ductos englobados, onde se observa fibrose laminar concêntrica, embora sem existência de ductopénia ou sinais histológicos de colestase crónica (Fig. 2a e 2b). Diagnóstico histopatológico: Hepatite crónica grave, com fibrose portal e septal incompleta e ocasional (Quadro IV). Sob o ponto de vista morfológico, o diagnóstico diferencial inclui, para além da hepatite auto-imune, a possibilidade de síndrome de sobreposição, hepatite auto-imune/ colangite esclerosante primária.

**CASO 3**

Doente do sexo feminino, 61 anos de idade, operária agrícola, natural e residente em Penacova. Foi enviada ao Serviço de Urgência dos HUC, pelo médico assistente, por alteração dos enzimas hepáticos. A doente apresentava, desde há 15 dias, quadro clínico de astenia e anorexia com icterícia, colúria e hipocolia. Fez análises, que revelaram elevação das aminotransferases,  $\gamma$ GT, fosfatase alcalina e

### Quadro IV – Evolução histológica, pré e pós-tratamento, nos três doentes.

Doente	Actividade inflamatória				Grau de fibrose	
	Portal (interface)		Lobular		Pré-T	Pós-T
	Pré-T <sup>1</sup>	Pós-T <sup>2</sup>	Pré-T	Pós-T		
1	Moderado	Nula	Ligeira	Nula	Septos P-P	Portal
2	Severo*	Ligeiro	Severa Necrose em ponte	Ligeiro	Septos incompletos	Portal
3	Severo**	Moderado	Severa	Ligeiro	Septos P-P	Septos P-P

<sup>1</sup> Biopsia hepática antes de iniciar o tratamento

<sup>2</sup> Biopsia hepática após tratamento e remissão laboratorial

\*Lesões de colangite linfocítica, um dos ductos com fibrose laminar concêntrica

\*\*Alguns hepatócitos com balonização do citoplasma, bilirrubinostase e rosetas colestáticas

bilirrubinas total (5,3 mg/dl) e directa (4,2 mg/dl). Foi internada a 23-11-99, por suspeita de hepatite medicamentosa.

Em Janeiro do 98, tinha estado internada, também por quadro de hepatite cuja etiologia não foi esclarecida. Após a alta, foi seguida em consulta externa, verificando-se uma normalização gradual (ao longo de quase um ano) dos enzimas hepáticos.

Tinha antecedentes de depressão, diagnosticada há um ano, em tratamento.

Teria tido a menarca aos 14 anos e menopausa aos 51. Teve três gravidezes a termo.

Sem hábitos alcoólicos ou tabágicos. Referia uma alimentação variada e o consumo, desde há poucos meses, de diferentes variedades de chás homeopáticos. Estava medicada com venlafaxina, oxazepam, calcitonina, cálcio e piracetam.

Ao exame objectivo estava apirética, apresentava moderada icterícia da pele e mucosas. Tensão arterial de 120/70 mm Hg, pulso de 84 ppm. O abdómen era mole, depressível e não doloroso à palpação. Sem massas ou organomegalias e ruídos hidroaéreos presentes.

Durante o internamento, foi-lhe suspensa a medicação habitual, sem obter melhoria clínica ou laboratorial e verificando-se maior elevação das aminotransferases.

Os exames complementares são referidos nos *quadros I, II, III*.

A biopsia hepática, realizada em 30/11/99, revelou: infiltrado inflamatório portal grave, com actividade de interface e lobular marcadas, com plasmócitos facilmente reconhecíveis, acompanhadas de balonização do citoplasma hepatocitário, com bilirrubinostase e rosetas colestáticas (*Fig. 3*). O diagnóstico histológico foi de hepatite crónica

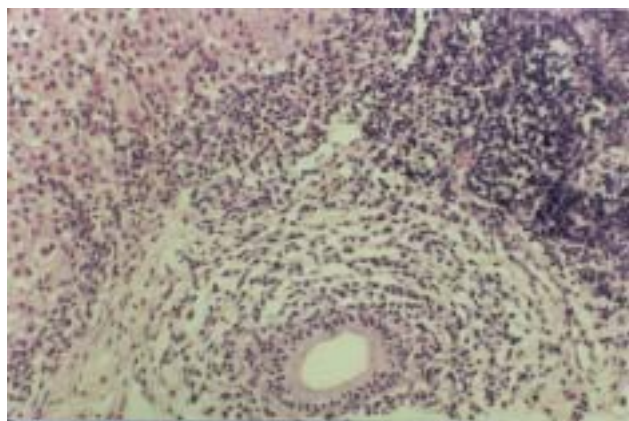


Fig. 2a – (Caso 2). Infiltrado inflamatório portal de intensidade severa, condicionando lesão severa da interface. Colangite linfocítica. (Hematoxilina-eosina, 200x)

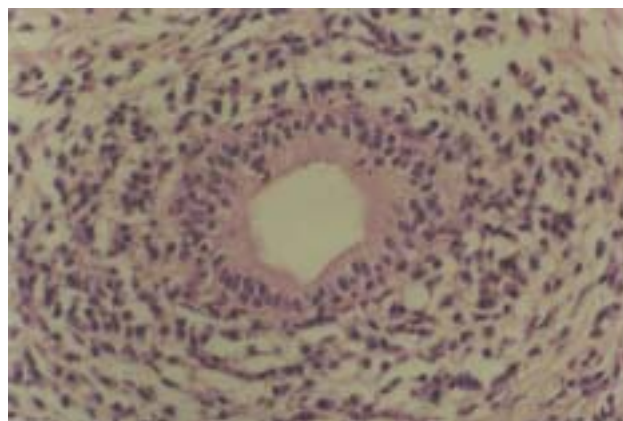


Fig. 2b. – (Hematoxilina-eosina, 400x)



grave com fibrose septal, sendo o primeiro diagnóstico a considerar de hepatite auto-imune (*Quadro IV*).

**Comentários**

Os nossos doentes, dois homens e uma mulher, com idades de 23, 30 e 61 anos, respectivamente, apresentavam valores de ALT entre 12 e 50 vezes o limite superior da normalidade. (*Quadro I*)

Nos três doentes, foram excluídas as causas mais comuns de alterações laboratoriais hepáticas, como hábitos alcoólicos moderados/graves, infecção pelos vírus da hepatite B ou C (e outros vírus hepatotópicos) e medicamentos. Também pesquisámos a existência de hemocromatose, doença de Wilson, défice de  $\alpha 1$ -antitripsina ou cirrose biliar primária. (*Quadro II*).

Os casos 1 e 3, tinham positividade para os anticorpos anti SMA (HAI tipo 1), o caso 2 para os anti LKM1 (HAI tipo 2); os três apresentavam hipergamaglobulinémia IgG policlonal (1,5-3 vezes o limite superior da normalidade) (*Quadro III*). A HAI tipo 2, atinge principalmente crianças (2-14 anos) e menos frequentemente adultos. No entanto, existem diferenças geográficas, pois, enquanto nos EUA apenas 4% são adultos, na Europa, especialmente na Alemanha e na França, até 20% são diagnosticados na idade adulta<sup>3,6</sup>.

Parece-nos de interesse, a ingestão regular de chás por parte da terceira doente, já que produtos de herbanário têm sido implicados no desenvolvimento de HAI<sup>10</sup>.

O doente do caso 2 e a sua mãe desenvolveram, quase simultaneamente, a doença: predisposição genética mais exposição ao mesmo factor ambiental desencadeante?

Os três doentes seguiram o mesmo protocolo terapêutico, constituído por um tratamento de indução à remissão, com metilprednisolona (40 mg por dia) e um tratamento de manutenção, em que foi associada azatioprina (50-100 mg por dia), na altura da remissão laboratorial. Desde o início fizeram diminuição gradual dos corticóides. Está provado

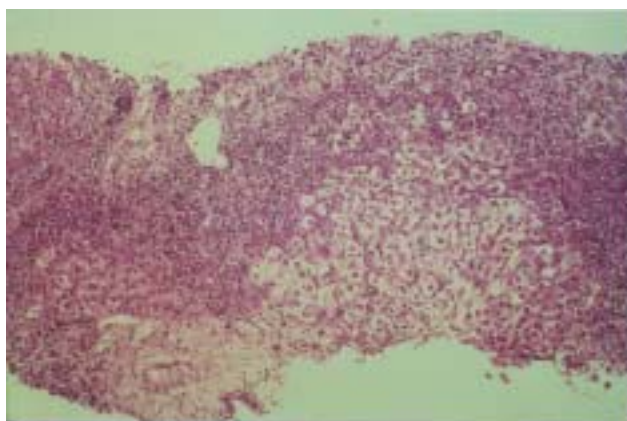


Fig. 3 – (Caso 3). Infiltrado inflamatório de intensidade severa e pontes necro-inflamatórias porto-portais. Balonização difusa dos hepatócitos. (Hematoxilina-eosina, 100x)

**Quadro V – Efeitos secundários do tratamento.**

CASOS CLÍNICOS	1	2	3
Aumento de apetite e peso	+	+	+
Rubor facial	+	+	+
Acne	+	+	
Candidíase oral		+	+
Tremor		+	+
Obesidade troncular	+		+
Diminuição da força muscular		+	
Rash			+
Evolução da massa óssea			
$\Delta$ CL <sup>1</sup>	+ 5.1 %*	-1.9%*	1.3 %**
$\Delta$ CL <sup>2</sup>	- 9.4 %*	-3.5%*	1.6 %**

<sup>1</sup>Diferença obtida no cálculo da massa óssea na coluna lombar  
<sup>2</sup>Diferença obtida no cálculo da massa óssea no colo do fémur  
 \*Diferenças com o exame anterior estatisticamente significativas.  
 \*\*Diferenças com o exame anterior não estatisticamente significativas.

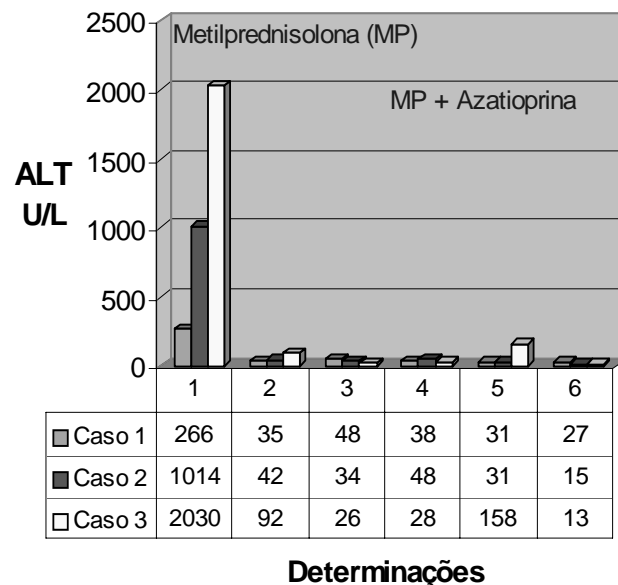


Fig. 4 – Evolução laboratorial da alamina aminotransferase (ALT) e curso do tratamento.

que os corticóides induzem e mantêm a remissão histológica e melhoram os sintomas e a sobrevida. A azatioprina (AZA) não é eficaz na indução de remissão, mas serve para manter a remissão laboratorial, permitindo doses mais baixas de corticóides. Uma vez alcançada uma remissão prolongada, esta pode ser mantida com doses altas de AZA, sem corticóides. Efeitos benéficos associados a este regime terapêutico são a reversão do excesso de peso e facies cushingóide, associadas à corticoterapia. Também é substancial o benefício psicológico da suspensão dos corticóides<sup>11,12</sup>.

Os doentes receberam também tratamento protector gástrico, com inibidores da bomba de prótons, e fizeram prevenção da osteoporose com bifosfonatos.

Os níveis de aminotransferases e da IgG, foram utilizados como índices de resposta terapêutica, medidos, no início, cada quinze dias e, depois, mensalmente, até remissão laboratorial mantida (Fig. 4).

Houve alguma dificuldade com a aderência terapêutica da terceira doente, de perfil psicológico extremadamente ansioso e que diminuiu os corticóides por “receio” dos efeitos secundários, o que motivou elevações transitórias (<2-3 N) das aminotransferases, já após a normalização laboratorial.

Os efeitos secundários do tratamento, referidos por cada doente e observados por nós ao exame físico, são mencionados no quadro IV. Para saber o grau de influência da corticoterapia na massa óssea os três doentes realizaram densitometria óssea bifotónica (DOB) antes e após o 1º ano de tratamento. (Quadro V)

Em cada doente, foi realizada uma biópsia hepática na altura do diagnóstico, antes de iniciar tratamento e outra durante o tratamento, após a remissão laboratorial. As segundas biópsias realizadas revelaram, no caso 1, HAI em fase de remissão com fibrose portal e peri-sinusoidal ligeiras e sem actividade inflamatória; no caso 2, lesões de hepatite de interface, actividade lobular de intensidade ligeira e fibrose portal; no caso 3, HAI com actividade moderada e fibrose portal e septal. Comparativamente, às primeiras biópsias, no caso 1 houve regressão quase completa, no caso 2 regressão marcada e no caso 3 regressão parcial. (Resultados das biópsias sumariados no quadro V).

Nos casos típicos, a biópsia mostra uma distribuição irregular do infiltrado inflamatório portal, com hepatite de interface (peri-portal e peri-septal) e grande número de plasmócitos e eosinófilos, para além de linfócitos. A hepatite de interface (“piecemeal necrosis”) é geralmente bastante marcada, podendo haver necrose em ponte (porto-portal ou centro-lobular) também com plasmócitos<sup>7</sup>.

Pode observar-se também uma hepatite lobular, sobretudo nos surtos de agudização da doença<sup>5</sup> e na região acinar 1, onde os hepatócitos podem adoptar uma disposição pseudo-acinar (“rosetas”), geralmente sem lúmen óbvio.

Este padrão é típico da HAI, assim como a presença de plasmócitos; estas características não são contudo patognomónicas e não estão presentes em todas as biópsias de doentes com HAI, podendo ser vistas em associação com hepatites crónicas de outras etiologias. Nos casos descritos, este era o padrão observado nas biópsias, antes da terapêutica nos casos 2 e 3, sendo menor a actividade necroinflamatória no caso 1.

A biópsia na hepatite auto-imune LKM é semelhante às outras formas de HAI, e os achados histológicos não permitem o diagnóstico diferencial, ou seja, não há alterações morfológicas que possam relacionar-se com os vários tipos de auto-anticorpos.

Geralmente na HAI não ocorrem alterações biliares e a sua presença é indicativa de outra alteração, como cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e, em menor grau, hepatite crónica C; por outro lado, num doente com anticorpos anti-nucleares, uma lesão biliar deve sugerir o diagnóstico de colangiopatia auto-imune. No segundo caso havia, num ducto biliar, colangite linfocítica acompanhada de tecido conjuntivo fibro-edematoso com disposição laminar concêntrica periductal. Além de ser uma lesão isolada, que não se repetiu na segunda biópsia realizada após terapêutica, não se acompanhava de ductopenia, de reacção ductular ou de sinais histológicos de colestase crónica, pelo que pensamos não deve ser excluído o diagnóstico de HAI<sup>7</sup>. No entanto, consideramos que deve ser dada atenção especial a todas as alterações clínico-laboratoriais que possam indiciar o desenvolvimento de uma colestase crónica no início, pois, embora raro no adulto, a síndrome de sobreposição hepatite auto-imune / colangite esclerosante primária existe<sup>13</sup>.

Nalguns doentes com HAI pode observar-se transformação em células gigantes (hepatite sincicial de células gigantes)<sup>14</sup>. Embora pouco comum, está descrito um padrão de inflamação predominantemente centrolobular com espaços porta normais.

A evolução fulminante na HAI, não pode ser distinguida de outras formas de necrose maciça ou submaciça e o estágio de cirrose também não é facilmente distinguível de uma cirrose de outra etiologia<sup>15</sup>.

## Conclusões

Descrevemos três casos de HAI, dos quais dois são do sexo masculino, relação não frequente.

Salientamos a clínica pobre, praticamente só astenia em dois casos.

A eventualidade de síndrome de sobreposição num dos casos, mas com resposta comparável à HAI típica.

## Bibliografia

1. Valente AI, Almeida A, Gouveia A et al. Prevalência Doença Hepática Crónica em Portugal. Acta Médica Portuguesa 1996; 9:197-202.
2. Daniel SP, Marshall MK. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000; 342: 1266-1271.

3. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Cap 75. In : Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds): Gastrointestinal and Liver Disease, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders 1999.
4. Manns MP. Autoimmune hepatitis. In: Bruce R Bacon, Adrian M. Di Bisceglie. Liver disease: Diagnosis and Management. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000: 107-118.
5. Johnson PJ, MacFarlane IG, Alvarez F et al. Meeting Report : International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993 Oct 18: 998-1005.
6. Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. Drugs 1999 Jan; 57(1): 49-68.
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. Ignacio Aiza, Eugene R Schiff. Autoimmune hepatitis. Curr Opin. Gastroenterol 1995, 11:238-244.
9. Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. An Intern Med 1996; 125: 588-598.
10. Kamiyama T, Nouchi T, Kojima S et al. Autoimmune hepatitis triggered by administration of an herbal medicine. Am J Gastroenterol 1997; 92: 703-704.
11. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. N Engl J Med 1995; 333: 958-963.
12. Johnson PJ. Treatment of autoimmune hepatitis. Gut 1997 Jul; 41(1):3-4.
13. McNair ANB, Moloney M, Portmann BC, Williams R, McFarlane IG. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. Am J Gastroenterol 1998 ;93: 777-784.
14. Lau JYN, Koukoulis G, Mieli-Vergani G et al. Syncytial giant cell hepatitis – a specific disease entity. J. Hepatology 1992 ;15: 216-219.
15. Te HS, Koukoulis G, Granger DR. Autoimmune hepatitis: a histologic variant associated with prominent centrilobular necrosis. Gut 1997 ;41: 269-271.