

HEPATITE AUTOIMUNE: SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E REALIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO PRECOCE PARA TRATAMENTO ADEQUADO

AUTOIMMUNE HEPATITIS: ITS CLINICAL MANIFESTATIONS AND EARLY DIAGNOSIS TO SUITABLE TREATMENT

NEIDE SATURNINO DA SILVA^{1*}, KLEBER RODRIGUES DE REZENDE¹, SORAIA MARTOS¹, ENIO TEIXEIRA MOLINA FILHO², JANAINA DA SILVA MARTINS³, JEFFERSON FISCHER⁴, TALITA DE MENEZES⁵

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 2. Médico Intensivista no Hospital Metropolitano, Especialista em Clínica Médica, Especialista em Urgência e Emergência; 3. Médica Clínica Geral e Nefrologista no Hospital Metropolitano, 4. Médico Intensivista no Hospital Metropolitano, Especialista em Clínica Médica, Especialista em Urgência e Emergência; 5. Médica Infectologista no Hospital Metropolitano, especialista em Clínica Médica.

*Rua Marques de Abrantes, 439, Apto 202, Edifício Ricardo Wolf, Zona 7, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87020-170. neidesaturnino@hotmail.com

Recebido em 17/02/2015. Aceito para publicação em 25/02/2015

RESUMO

A hepatite autoimune constitui uma forma de doença hepática inflamatória crônica, com início e duração variáveis, com destruição progressiva do parênquima hepático e que, sem tratamento imunossupressor, evolui frequentemente para cirrose. Relativamente rara, desencadeada por fatores desconhecidos, com predomínio nos pacientes do sexo feminino. O Diagnóstico é realizado através da característica clínica, bioquímicas, sorologias e histologia. Possível coexistência com outras doenças autoimunes.

Perante um doente com alteração das enzimas hepáticas, devem ser excluídas primeiro as causas mais frequentes como álcool, vírus da hepatite B e C e medicamentos, sendo que as outras etiologias são menos frequentes, como as causas genéticas e as autoimunes. O tratamento pode ser realizado com a prednisona isolada ou associada à azatioprina para diminuir os efeitos colaterais do corticoide. A resposta à terapia é avaliada através da melhora dos sinais e sintomas, melhora dos índices laboratoriais de inflamação hepática e da função hepática. A maior parte dos doentes alcançam a remissão, mas são frequentes as recaídas, quando se suspende ou diminui a medicação.

PALAVRAS-CHAVE: Hepatite autoimune, diagnóstico precoce, tratamento, cirrose e redução da mortalidade.

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis is a form of chronic liver with variable length beginning with the progressive destruction of the hepatic parenchyma without immunosuppressive regimens often progresses to cirrhosis inflammatory disease. Relatively rare, caused by unknown factors, predominantly in female patients. Diagnosis is made through clinical, biochemical, serological and histological features. It can coexist with other autoimmune diseases.

In patients with abnormal liver enzymes should be excluded first frequently, such as alcohol, hepatitis B and C viruses and drugs, and other etiologies are less common, such as genetic and autoimmune causes. The treatment can be performed alone or in combination with azathioprine, prednisone to decrease the side effects of corticosteroids. Response to treatment was assessed by improvement in signs and symptoms, improving laboratory indices of liver inflammation and liver function. Most patients achieve remission, but relapses are common when suspended or reduced medication.

KEYWORDS: Autoimmune hepatitis, early diagnosis, treatment, cirrhosis and reduced mortality.

1. INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença inflamatória crônica do fígado, relativamente rara, que pode ocorrer em qualquer faixa etária, com frequência diagnóstica em pacientes entre 40 a 50 anos^{1,2}. É mais comum em mulheres, uma relação de 3,6 mulheres para 1 homem^{1,3}.

A incidência e prevalência da HAI foi avaliada em apenas dois estudos em nível de base populacional, isto é devido ao fato que apenas poucos países fornecem informações confiáveis sobre o diagnóstico, bem como as causas de morte.^{3,4} Há dados epidemiológicos da HAI robustas contra os Estados Unidos. Estudos realizados na Europa, a incidência média é de 0,9 a 2 por 100.000 habitantes por ano, e sua taxa de prevalência é de 11 a 25 por cada 100 mil habitantes por ano.^{1,3} No Brasil é considerada uma doença rara, apesar dos poucos estudos realizados, é responsável por 5 a 10% das doenças hepáticas⁵.

A fisiopatologia é desencadeada por fatores desco-

nhecidos, provavelmente decorrente da interação entre predisposição genética, causas ambientais, mecanismos e falhas de tolerância imunológica, que cooperam para induzir um ataque imune mediada pelas células T para os antígenos do fígado, com início e duração variáveis, que cursa com destruição progressiva, necroinflamatória e processo fibrótico no parênquima hepático¹ e evolui frequentemente para cirrose na ausência de tratamento e outras complicações⁶.

O diagnóstico é realizado muitas vezes através de escore com critérios para o diagnóstico, devido ao conjunto com características comuns de doenças diferentes, onde são avaliados através das características clínicas, laboratoriais e característica histológica, e ausência de lesão em canais biliares ou de outras doenças que poderia levar a hepatite crônica e cirrose.

O objetivo é demonstrarmos a importância da HAI fazer parte do diagnóstico diferencial das hepatopatias para que seja realizada o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, por ser essencial na redução da evolução da cirrose e outras morbidades relacionadas à presença desta doença.

2. RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminina, 34 anos, residente em Maringá foi internada no serviço de clínica médica do Hospital Metropolitano, relatando que há 10 dias antes do internamento apresentava mialgias, fadiga associada a hiporexia, e intenso prurido pelo corpo, evoluindo depois de 4 dias com náuseas, algias e mal-estar abdominal, e surgimento de icterícia em esclera, face, acolia fecal e colúria. Negou comorbidades, etilismo, tabagismo, alergias, transfusões e negou uso de medicamentos. História familiar, pai com diabetes do tipo 2 e mãe com artrite reumatoide. Ao exame físico, apresentava xantelasma, icterícia ++++/4+ em esclera e face, ausculta cardíaca com bulhas normofonéticas em 2 tempos em sopro, ausculta pulmonar sem alterações ou ruídos adventícios, abdome doloroso à palpação profunda em hipocôndrio direito, hepatomegalia 4cm em rebordo costal direito, Murphy negativo, extremidades sem edemas, levando as hipóteses diagnósticas de hepatite medicamentosa, hepatite alcoólica, hepatite viral, coledocolitíase.

Os exames laboratoriais solicitados foram Bilirrubina total de 10,3mg/dL, BD 5,5mg/dL, AST 1009 U/L, ALT 1522U/L, FA 145U/L, GGT 101U/L, LDH 945 U/L hemograma, creatinina, ureia, K⁺ e Na⁺, TAP, KPTT, PCR e amilases dentro das normalidades, sorologias virais (A, B e C) não reagentes, imagens de Ecografia de abdominal total sem alterações, com hepatomegalia leve e Tomografia do abdome sem anormalidades.

Através da história clínica e exames laboratoriais da paciente a suspeita para Hepatite medicamentosa foi menos provável, a suspeita de hepatite alcoólica por não ter a relação do AST maior que o ALT e não ter o au-

mento do GGT necessário para essa patologia também foi excluída. Pelos resultados das sorologias virais negativas excluiu a suspeita para Hepatites virais, e através dos exames de imagem, ficou pouco provável Coledocolitíase devido à ausência de lesão em canais biliares.

Iniciou a investigação para doenças autoimune, solicitado o FAN para iniciar a investigação, sendo que o resultado foi positivo com titulação de 1/1280 com Padrão de núcleo pontilhado grosso, com esses resultados a suspeita foi para Cirrose biliar primária, Lúpus e Hepatite autoimune.

Devido à presença do prurido, xantelasma e fadiga suspeitou de cirrose biliar primária, mas sendo pouco provável devido às enzimas FA e GGT com valores baixos em relação ao aumento das aminotransferases, e lipidograma com valores menores que 600. A suspeita para Lúpus foi pouco provável, por não ter critérios clínicos suficientes para o diagnóstico clínico. A investigação foi para hepatite autoimune. Solicitou anticorpos específicos como anti-musculo liso, anti-mitocodrial e anti-Smith, para excluir as hipóteses diagnósticas, o resultado foi não reagente, porém o anti-mitocodrial e o anti-Smith negativo e ponto positivo para a hepatite autoimune.

Foi realizada a biopsia, e o resultado foi uma hepatopatia crônica com discreta atividade de interface, na microscopia mostrou tecido hepático com discreta fibrose nos dois espaços porta, infiltrado linfomononucleado, ultrapassando focalmente a placa limitante. No lóbulo, os hepatócitos balonizados, hiperplasia de células de Kupffer, com raros corpos acidófilos. Com esses resultados confirma a suspeita da hepatite autoimune, sendo que a importância da biopsia é para avaliar o grau de agressividade e do tratamento. Com todos os resultados e as manifestações clínica da paciente a suspeita do diagnóstico foi para Hepatite autoimune, e a partir deste resultado foi iniciado o tratamento da paciente com 60mg de Prednisona por dia durante uma semana, e reduzindo gradualmente durante 3 semana, ficando uma dose de 30mg para a manutenção do tratamento. Após 4 dias de terapia foi realizado a coleta para realização de exames das aminotransferases séricas e bilirrubinas para a verificação da resposta terapêutica, sendo que os resultados foram ALT 665U/L, AST 349U/L, BT 5,9mg/dL, BD 3,4 mg/dL, tendo uma diminuição significativa das enzimas hepáticas e bilirrubinas, apresentando resultado de uma excelente resposta terapêutica.

A investigação foi de acordo com escore dos critérios de diagnóstico para HAI conforme a Tabela 1, sendo que um total de 10-15 pontos é provável e >15 é definitivo para o diagnóstico para HAI, no caso da paciente os pontos foram contados através dos critérios do Gênero feminino (+2), FA/ALT ou AST ser < 1,5 vezes (+2), Álcool <2,5g/dl (+2), Marcadores virais negativo (+3), FAN (+3), Não realização de hemotransfusão (+2) res-

posta ao tratamento (+2), hepatite de interfase (+3) dando um total do escore de 19 pontos. Portanto pelo escore o diagnóstico foi definitivo para a HAI. Os resultados de exames laboratoriais realizados durante o internamento da paciente estão representados no quadro 1 abaixo.

Quadro 1. Resultados Exames laboratoriais.

Data	ALT	AST	BT	BD	BI	FA	GGT	LDH	Amilases
20/08	1522	1009	10,3	5,5	4,5	145	101	945	59,85
22/08	1379	910	10,9	5,9	5,0	116	-	-	41,19
25/08	1398	867	14,1	7,8	6,3	122	121	-	57,03
27/08	1123	775	15,5	8,2	7,3	140	-	-	53,98
29/08	1060	746	16,5	9,6	6,9	254	120	-	-
01/09	665	349	5,9	3,4	2,5	-	-	-	-

3. DISCUSSÃO

Para que se estabeleça o diagnóstico, é indispensável à exclusão de outras causas de doença hepática crônica. As manifestações clínicas geral em 50% dos casos são dos pacientes com início geralmente insidioso de semanas a meses, com sintomas inespecíficos, como fadiga, letargia, astenia, icterícia, náuseas, dor abdominal, hepatomegalia, artralgia e acne na apresentação, mas o espectro clínico é amplo, variando de apresentação assintomática à doença aguda grave^{1,7}. Metade desses pacientes refere episódio prévio de icterícia ou estão ictericos. Em 30 a 40%, principalmente em pacientes mais jovens, a doença se apresenta de forma aguda, mimetizando hepatite viral ou tóxico-medicamentosa. Formas assintomáticas são pouco frequentes em torno de 15 a 20%, com aumento de aminotransferases séricas detectado em exames de rotina ou durante acompanhamento de doenças extra-hepáticas¹.

A forma de apresentação fulminante é pouco frequente, mais comum nos pacientes com HAI-2⁷. Apresenta resposta satisfatória à terapêutica imunossupressora, no entanto, observa-se recorrência da doença em 60% a 80% dos casos, após a suspensão do tratamento imunossupressor^{8,9}.

O Grupo Internacional para o estudo da Hepatite autoimune elaborou, em 1992¹⁰, os critérios para o diagnóstico da HAI, baseando-se em confirmar o processo inflamatório no fígado, através da histologia, marcadores de destruição de hepatócitos no sangue, a presença de anticorpos contra hepatócitos e a falta de sinais sugestivos de lesão em canais biliares ou de outras doenças que levam a hepatite crônica e cirrose, como a ausência de marcadores virais isto é, da hepatite B (HBsAg) e C (VHC) e excelente resposta ao tratamento com corticosteroides. Este escore para o diagnóstico é muito utilizado na prática clínica para a investigação da HAI, sua revisão mais recente foi em 1999¹¹.

Esse sistema de pontuação foi proposto para facilitar a aplicação clínica. Os critérios clínicos para o diagnóstico

são o suficiente para fazer ou excluir HAI definida ou provável na maioria dos pacientes. A revisão original de sistema de pontuação foi desenvolvida como uma ferramenta para a pesquisa para garantir a comparabilidade das populações estudadas em ensaios clínicos (Tabela 1), e também pode ser aplicada em casos que desafiam o diagnóstico não é facilmente capturado pelos critérios descritiva. A resposta ao tratamento foi classificada na revisão original do sistema de pontuação, que pode ser representado tanto antes quanto após o tratamento (Tabela 1). O pré-tratamento pontuação de 10 pontos ou mais, ou uma pontuação de pós-tratamento de 12 pontos ou mais, indicar "provável" HAI na apresentação. A pontuação pré-tratamento de 10 pontos tem uma sensibilidade de 100%, uma especificidade de 73% e acurácia diagnóstica de 67%. A pontuação pré-tratamento de 15 pontos, indicando "HAI definitiva" tem uma sensibilidade de 95%, uma especificidade de 97% e acurácia diagnóstica de 94%. Um estudo retrospectivo apoia a utilidade do sistema original revisado em crianças com HAI¹.

O diagnóstico de HAI é baseado pelo processo inflamatório do fígado, na presença de achados clínicos, laboratoriais, histológicas e exclusão de outras condições que causam hepatite crônica e cirrose. A avaliação clínica deve incluir uma avaliação do uso de álcool e droga conhecida por hepatotóxico. Outras etiologias menos frequentes podem ser genéticas como a hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de α -1 antitripsina; ou as autoimunes como a hepatite autoimune, cirrose biliar primária, colangite auto-imune^{12,13}.

A avaliação laboratorial deve incluir medições bioquímicas pela elevação dos níveis aminotransferases séricas, alanina do soro (ALT) ou aspartato (AST) e bilirrubina direta e indireta. Sorologicamente pela presença de hipergamaglobulinemia G policlonal e presença de autoanticorpos, sendo os anticorpos anti-nucleares (ANA ou FAN), anticorpo do músculo liso (SMA) e anticorpos de microssomas do fígado e do tipo 1 (anti LKM1) rim¹. Outros marcadores imunológicos para a HAI são os anticorpos contra antígenos citosólicos hepáticos (anti-LC1), antígenos solúveis hepáticos (anti SLA) e antígenos hepatopancreáticos (anti LP)¹⁴. Alguns autores, têm proposto os anti SLA e anti LP, como característicos de um terceiro tipo de HAI, embora o Grupo Internacional da Hepatite Autoimune, apenas os considere marcadores de HAI, quando os ANA, SMA e LKM 1 são negativos^{1,11,13}. Possível coexistência com outras doenças autoimunes extra-hepáticas e prevalência aumentada nos indivíduos portadores dos alelos de histocompatibilidade HLA B8, DR3, DR4^{15,16}.

Se recomenda a biópsia hepática na apresentação para esclarecer o diagnóstico e guiar a decisão do tratamento. Em indisponibilidade da biópsia hepática em apresentação aguda, não deverá impedir que inicie a

terapia. A hepatite de interface é a confirmação histológica, o infiltrado inflamatório inicia no espaço porta e depois penetra dentro do lóbulo hepático destruindo os hepatócitos periféricos. O achado histológico é específico para HAI, e a ausência de plasmócitos no infiltrado não exclui o diagnóstico. Os eosinófilos, inflamação lobular, necrose em ponte, e necrose multicêntrica podem estar presentes sendo de histologia extremamente agressiva.

Tabela 1. Critérios de diagnóstico para HAI.

Escore Diagnóstico para HAI					
Gênero		Marcadores virais		Fenótipos HLA	
Feminino	+2	Positivos	-3	DR3 ou DR4	+1
		Negativos	+3		
FA/AST (ou ALT)		Outros marcadores			
> 3 vezes	-2	anti SLA, anti actina, anti LC1, pANCA	+2		
< 1,5 vezes	+2				
Gamaglobulina/IgG		Hemotransfusão		Resposta ao tratamento	
> 2 vezes o normal	+3	Sim	-2	Completa	+2
1,5 - 2 vezes ou normal	+2	Não	+1	Recaídas	+3
1 - 1,5 vezes ou normal	+1				
< 1 vez ou normal	0				
FAN, AML ou anti-LKM1		Outra doenças autoimune		Álcool	
>1:80	+3	Tireoidite, colite ou outra	+2	< 25g/d	+2
1:80	+2			> 60g/d	-2
1:40	+1				
<1:20	0				
Anticorpo anti-mitocôndria		Achados Histopatológicos		Escore diagnóstico	
Positivo	-4	Hepatite de interfase	+3	Pré-tratamento	
		Plasmócitos	+1	Definitivo	>15
		Rosetas	+1	Provável	10-15
		Nenhum dos acima	-5	Pós-tratamento	
		Alterações biliares	-3	Definitivo	>17
		Alteração sugestiva de outra patologia	-3	Provável	12-17

Fonte: Adaptado de Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. J Hepatol 1999; 31: 929-938.

Os granulomas raramente ocorre. Em todos, menos

nas formas mais leves, a fibrose está presente, e com a doença avançada, fibrose em ponte ou cirrose é visto. Os achados histológicos diferem dependendo da cinética da doença. Em comparação com pacientes com um início insidioso, pacientes com insuficiência hepática grave e exposição aguda mutuas e a hepatite lobular, desordem lobular, necrose dos hepatócitos, necrose central e necrose submaciça, mas menos fibrose e cirrose¹.

Os pacientes com HAI podem ser assintomáticos, em 34% a 45%. Normalmente, esses pacientes são homens e têm significativamente mais baixos níveis séricos de ALT na apresentação para os pacientes sintomáticos achados histológicos, incluindo a frequência de cirrose são semelhantes entre pacientes assintomáticos e sintomáticos. Porque até 70% de pacientes assintomáticos tornam-se sintomáticos durante o curso da doença, os pacientes assintomáticos devem ser seguidos por toda a vida, de preferência por um especialista, para monitorar as mudanças na atividade da doença¹.

O tratamento baseia-se no emprego de agentes imunossuppressores, como a prednisona isolada ou associada à azatioprina para diminuir os efeitos colaterais do corticoide, muitas vezes é bem sucedido para induzir a remissão da doença, e isto pode conduzir a uma expectativa de vida normal¹⁷. Todas as formas de HAI respondem ao tratamento, por isso é usada para todas as formas, sendo uma resposta muito rápida, onde é avaliada através da melhora dos sinais e sintomas, melhora dos índices laboratoriais de inflamação e da função hepática, sendo um critério importante para o diagnóstico a boa resposta ao tratamento com corticosteroides¹.

O prognóstico depende principalmente da severidade da hepatite, mas a resolução espontânea pode ser observada em até 20% dos pacientes com HAI, mas são frequentes as recaídas em torno de 50 a 86%, quando se suspende ou diminui a medicação^{1,17}. No entanto, a progressão para cirrose ocorre frequentemente na ausência de tratamento e outras complicações, e evoluem para óbitos em aproximadamente 5 anos. A cirrose hepática foi mais comum em pacientes mais jovens e mais velhos, com 43% de pacientes com idade entre 10 a 19 anos que têm cirrose ao diagnóstico de HAI⁶. Para aqueles com doença avançada e complicações, a consideração de um transplante de fígado é apropriado.

A corticoterapia é eficaz apenas em pacientes com quadro clínico, laboratorial ou características histológicas da inflamação hepática ativa. Pacientes com cirrose inativa não podem se beneficiar da terapia, e têm um maior risco de efeitos colaterais induzidos pela droga, porque a sua hipoalbuminemia associada, hiperbilirrubinemia, e shunt portossistêmico pode afetar a proteína transportadora, e levando a prednisona livre. Pacientes com diabetes instável, compressão medular, psicose ou osteoporose grave devem ser avaliados de forma crítica para um benefício do tratamento, antes de administrar

corticosteróides e azatioprina, deve ser evitado em pacientes com grave citopeniapré-tratamento, contagem de células brancas do sangue abaixo de $2,5 \times 10^9$ contagens/ou plaquetas abaixo de $50 \times 10^9/L$, ou deficiência completa da atividade conhecida de tiopurina metiltransferase¹.

4. CONCLUSÃO

A hepatite autoimune é uma doença relativamente rara, mas devastadora que progride rapidamente, por isso deve fazer parte dos diagnósticos diferenciais das hepatopatias, para que o tratamento imunossupressor seja iniciado imediatamente para aumentar significativamente a sobrevida, para induzir a remissão da doença e reduzir e evitar a perda da função hepática evoluindo para uma cirrose e necessitando de um transplante.

Quando estamos diante de um paciente com alteração das enzimas hepáticas, devemos excluir primeiro as causas mais frequentes como álcool, medicamentos e vírus da hepatite B e C, porém é importante pensar nas outras etiologias menos frequentes como as de causas genéticas, autoimunes para fazer parte dos diagnósticos diferenciais, porque o diagnóstico é baseado na presença de achados clínicos, laboratoriais, histológicos e exclusão de outras causas de doença hepática crônica.

No caso relatado a paciente foi diagnosticada com hepatite autoimune, provavelmente do tipo I por ser mais frequente em 80% dos casos, mas antes foi feita a exclusão das etiologias mais frequentes. E o estudo histopatológico do fígado é complemento fundamental para o diagnóstico, principalmente para avaliar a agressividade da doença.

REFERÊNCIAS

- [1] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, *et al.* AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 51, 2010; 51:2193-213. *J Hepatology*. 2014; 60: 478-9.
- [2] Werner M., Prytz H, Ohlsson B, *et al.* Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43:1232.
- [3] Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol*. 1998; 33: 99-103. *J Hepatology* 2014; 60:478-9.
- [4] Ngu JH, Bechly K., Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Geary RB, *et al.* Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J GastroenterolHepatol* 2010; 25:1681-6. *J Hepatology* 2014; 60:478-9.
- [5] Porta G, Hirschfeld APM. Hepatite autoimune na infância. In: Mattos A.A, (editor). *Tratado de Hepatologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2010; 391-8. *Rev Bras Clin Med SP*. 2012; 10(3):253-5.

- [6] Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA., *et al.* Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2013; 144: 560-9.
- [7] Gregorio GV, Portmann B, Karani L, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, *et al.* Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *J Hepatology*. 2001; 33:544-53.
- [8] Bittencourt PL, Couto CA. Hepatite Autoimune no Adulto. In: Mattos A.A, (editor). *Tratado de Hepatologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio. 2010; 373-89.
- [9] McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Sem. Liv. Dis*. 2002; 22:317-24.
- [10] Johnson PJ, MacFarlane IG, Alvarez F, *et al.* Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993; 18:998-1005.
- [11] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB *et al.* International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999; 31:929-38.
- [12] Daniel SP, Marshall MK. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000; 42: 1266-71.
- [13] Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. *Liver Disease, Curr Opin Gastroenterol* 2002;18: 334-344. *J Hepatology*. 2014; 54: 374-85.
- [14] Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review *J Gastroenterol*. 2012; 47:498-503.
- [15] Payne JA. Chronic hepatitis: pathogenesis and treatment. *DisMon* 1988; 34:109-59. *J. Pediatrics*. 2002; 78(4).
- [16] Maggiore G, Bernard O, Homberg JC, Hadchouel M, Alvarez F, Hadchouel P, *et al.* Liver disease associated with anti-liverkidneymicrosome antibody in children. *J Pediatr*. 2002; 76(4).
- [17] Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs* 1999; 57:49-68.

