

Uma abordagem geral da hepatite autoimune: revisão de literatura

A general approach to autoimmune hepatitis: literature review

Un abordaje general de la hepatitis autoinmune: revisión de la literatura

Mario Rodrigues Marques Neto¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Hepatite Autoimune (AIH). **Revisão bibliográfica:** A AIH é uma doença inflamatória do fígado causada por fatores ambientais em pacientes geneticamente predispostos. Consiste em uma doença hepática inflamatória crônica mediada por células T que afeta todas as idades e caracterizada por preponderância feminina, níveis séricos elevados de transaminase e imunoglobulina G, autoanticorpos circulantes positivos e presença de hepatite de interface na histologia hepática. É uma doença de etiologia desconhecida, que não tratada pode evoluir para cirrose hepática e insuficiência hepática, com risco pequeno (1-2% ao ano), mas significativo, de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. **Considerações finais:** A hepatite autoimune é uma doença frequentemente fatal se não diagnosticada e tratada precocemente. Esta se caracteriza pela destruição progressiva do parênquima e pelo desenvolvimento de fibrose crônica. O objetivo do tratamento na AIH é alcançar a remissão bioquímica e histológica completa e prevenir a progressão da fibrose hepática. O tratamento imunossupressor com corticosteroides costuma ter um bom efeito e é o fármaco mais importante para induzir a remissão. A Azatioprina, com ou sem corticosteróides, é a principal droga para manter a remissão.

Palavras-chave: Hepatite autoimune, Hepatologia, Hepatite.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Autoimmune Hepatitis (AIH). **Bibliographic review:** AIH is an inflammatory liver disease caused by environmental factors in genetically predisposed patients. It is a chronic T-cell-mediated inflammatory liver disease that affects all ages and is characterized by female preponderance, elevated serum levels of transaminase and immunoglobulin G, positive circulating autoantibodies, and the presence of interface hepatitis on liver histology. It is a disease of unknown etiology, which, if left untreated, can progress to liver cirrhosis and liver failure, with a small (1-2% per year) but significant risk of developing hepatocellular carcinoma. **Final considerations:** Autoimmune hepatitis is an often fatal disease if not diagnosed and treated early. This is characterized by the progressive destruction of the parenchyma and the development of chronic fibrosis. The goal of treatment in AIH is to achieve complete biochemical and histological remission and prevent the progression of hepatic fibrosis. Immunosuppressive treatment with corticosteroids usually has a good effect and is the most important drug for inducing remission. Azathioprine, with or without corticosteroids, is the main drug to maintain remission.

Keywords: Autoimmune hepatitis, Hepatology, Hepatitis.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Hepatitis Autoinmune (HAI). **Resivisión bibliográfica:** La HAI es una enfermedad hepática inflamatoria causada por factores ambientales en pacientes genéticamente

¹ Clínica Médica no Hospital Rio Doce (HOSPITAL RIO DOCE), Linhares - ES.

predispuestos. Es una enfermedad hepática inflamatoria crónica mediada por células T que afecta a todas las edades y se caracteriza por predominio femenino, niveles séricos elevados de transaminasas e inmunoglobulina G, autoanticuerpos circulantes positivos y presencia de hepatitis de interfase en la histología hepática. Es una enfermedad de etiología desconocida, que, si no se trata, puede progresar a cirrosis hepática e insuficiencia hepática, con un pequeño (1-2% por año) pero importante riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. **Consideraciones finales:** La hepatitis autoinmune es una enfermedad a menudo fatal si no se diagnostica y trata a tiempo. Esta se caracteriza por la destrucción progresiva del parénquima y el desarrollo de fibrosis crónica. El objetivo del tratamiento de la HAI es lograr la remisión bioquímica e histológica completa y prevenir la progresión de la fibrosis hepática. El tratamiento inmunosupresor con corticoides suele tener un buen efecto y es el fármaco más importante para inducir la remisión. La azatioprina, con o sin corticoides, es el principal fármaco para mantener la remisión.

Palabras clave: Hepatitis autoinmune, Hepatología, Hepatitis.

INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune (AIH) é uma doença inflamatória do fígado causada por fatores ambientais em pacientes geneticamente predispostos. Consiste em uma doença hepática inflamatória crônica mediada por células T que afeta todas as idades e caracterizada por preponderância feminina, níveis séricos elevados de transaminase e imunoglobulina G, autoanticorpos circulantes positivos e presença de hepatite de interface na histologia hepática (HONG JK, et al., 2021; VUERICH M, et al., 2021; BERETTA-PICCOLI BT, et al., 2022).

A AIH tem uma preponderância feminina três vezes mais frequente do que nos homens. A presença de autoimunidade na família é encontrada em 40% dos casos, apresentando doenças autoimunes sobrepostas, como doença inflamatória intestinal (DII), síndrome nefrótica, tireoidite, vitiligo, diabetes insulino-dependente, anemia hemolítica, trombocitopenia idiopática, doença celíaca e urticária pigmentosa (SIRBE C, et al., 2021).

É uma doença de etiologia desconhecida, que não tratada pode evoluir para cirrose hepática e insuficiência hepática, com risco pequeno (1-2% ao ano), mas significativo, de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Entretanto, de acordo com a hipótese patogênica dominante, a AIH se desenvolve em indivíduos geneticamente suscetíveis pela interação com vários gatilhos ambientais. O fígado é atacado por mecanismos de “mimetismo molecular” e é promovido pela regulação negativa das células T reguladoras. Mimetismo molecular, ativação imunológica em resposta à apresentação de autoantígeno e perda de autotolerância são exemplos dessas interações descritas em detalhes (DONG Y, et al., 2018; VESTERHUS M, et al., 2021; LOTFY A, et al., 2021; COVELLI C, et al., 2021).

O papel das interações gene-ambiente também foi previsto em doenças autoimunes. Infecções virais, dieta, exposição solar, estresse, bem como infecções por patógenos, vacinações, baixos níveis de vitamina D, microbiota alterada, exposição a hormônios sexuais e administração de drogas são fatores ambientais candidatos na predisposição de um indivíduo à AIH (HIGUCHI T, et al., 2021; CHRISTEN U e HINTERMANN E, 2019).

A AIH é subdividida em dois tipos de acordo com o perfil sorológico: o tipo 1 (AIH-1) é caracterizado por anticorpo antinuclear (ANA) e/ou anticorpo antimúsculo liso (SMA), enquanto o tipo 2 (AIH-2) é caracterizada por anticorpo microssomal anti-fígado-rim tipo 1 (anti-LKM1) e/ou por anticorpo anti-citosol hepático tipo 1 (anti-LC1). A AIH tipo 1, acomete adultos e crianças AIH tipo 2 acomete principalmente crianças (BERETTA-PICCOLI BT, et al., 2022).

A AIH continua sendo um grande desafio diagnóstico e terapêutico, principalmente por ser uma doença muito heterogênea. O diagnóstico imediato e oportuno é crucial, pois, se não tratada, a AIH tem uma alta taxa de mortalidade. Nesse sentido, apesar de sua raridade, a hepatite autoimune é potencialmente fatal quando não tratada. Dessa forma, torna-se essencial o seu estudo a fim de propiciar um diagnóstico e tratamento adequados ao paciente. O objetivo do estudo foi analisar as características da Hepatite Autoimune.

REVISÃO BILIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A hepatite autoimune é uma doença frequentemente fatal, caracterizada pela destruição progressiva do parênquima e pelo desenvolvimento de fibrose crônica. Inicialmente pensado para ser uma doença de mulheres jovens, agora é reconhecido que a hepatite autoimune pode afetar todas as faixas etárias. A AIH ocorre em crianças e adultos de todas as idades, tem predominância do sexo feminino (proporção sexual, 3/6:1) e afeta todos os grupos étnicos com prevalência geral de 10 a 20 casos por milhão de pessoas no norte da Europa e nos Estados Unidos (CHRISTEN U e HINTERMANN E, 2018; THEOCHARIDOU E e HENEGHAN MA, 2018; GADOUR E, 2021).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a HAI tem uma incidência anual de aproximadamente dois em 100.000 indivíduos e uma prevalência de 15 casos por 100.000 pessoas em todo o mundo. Foi observada uma distribuição bimodal com o primeiro pico na infância ou adolescência e o segundo na meia-idade entre a 4ª e a 6ª década de vida (DONG Y, et al., 2018; CHRISTEN U e HINTERMANN E, 2019).

Fisiopatologia da hepatite autoimune

A fisiopatologia da hepatite autoimune envolve uma interação complexa de fatores imunológicos, genéticos e ambientais. O insulto ambiental em indivíduos geneticamente suscetíveis pode resultar em reações imunológicas aberrantes e levar a lesão mediada por autoimunidade nos hepatócitos. A perda de autotolerância é o resultado do equilíbrio prejudicado entre as células T reguladoras específicas do fígado e as células efetoras do dano hepático (células CD4 e CD8, células B, células natural killer, macrófagos e monócitos). Em circunstâncias normais, as células T reguladoras exercem controle sobre a proliferação, excreção de citocinas e citotoxicidade das células efetoras, garantindo a imunotolerância. A função de controle das células T reguladas prejudicada ou a capacidade de resposta das células efetoras prejudicadas resulta no reconhecimento de autoantígenos específicos do fígado, maior liberação de citocinas e citotoxicidade, eventualmente levando a danos no fígado (THEOCHARIDOU E e HENEGHAN MA, 2018; CZAJA AJ, 2022; TANAKA A, 2020; LONGHI MS, et al., 2021).

Até agora, estudos genéticos identificaram vários loci que influenciam a suscetibilidade à AIH em regiões de antígeno leucocitário humano (HLA) e não-HLA. Apesar das diferenças étnicas, HLA-DR3 é o loci de risco genético mais convincente para AIH. Posteriormente caracterizado como HLA DRB1*0301, está associado a uma idade de início mais jovem e a um fenótipo mais grave. Este locus HLA de classe II determina a forma do sulco de ligação peptídica do complexo de classe II do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) que apresenta antígenos peptídicos ao CD4 +células T. A forte associação do haplótipo DRB1*0301 com AIH sugere que um peptídeo específico ligado a este complexo é reconhecido pelas células T dentro do fígado que então se tornam autorreativas. Além disso, genes não-HLA foram relatados como participantes da AIH, como o membro da superfamília 6 do receptor do fator de necrose tumoral (TNFRSF6), a proteína tirosina fosfatase N22 (PTPN22) e o receptor da vitamina D (VDR) (WANG G, et al., 2021; LOWE D e JOHN S, 2018).

A AIH pode se desenvolver após o uso de algumas drogas e agentes biológicos ou após infecções virais e outros eventos, como após um transplante ortotópico de fígado. A principal célula-alvo do processo patológico é o hepatócito. Certos medicamentos, incluindo nitrofurantoína, minociclina, oxifenisatina, metildopa, diclofenaco, interferon α , pemolina, atorvastatina, infliximab e agentes fitoterápicos, podem induzir lesões hepatocelulares de AIH. A frequência de AIH induzida por drogas em pacientes com HAI clássica é de 9%, e a maioria dos casos apresenta início agudo (DONG Y, et al., 2018; WANG G, et al., 2021; STIRNIMANN G, et al., 2019).

Acredita-se que a infecção por vários vírus, incluindo hepatite viral A, B e C, citomegalovírus, vírus Epstein Barr (EBV), vírus varicela zoster e vírus herpes simplex tipo 1, cause AIH de acordo com a hipótese do mimetismo molecular. A AIH pode se desenvolver também durante a gravidez e após o parto (STIRNIMANN G, et al., 2019; BOZWARD AG, et al., 2020; HIGUCHI T, et al., 2021; MONTACER KE, et al., 2020; LAMMERT C, et al., 2021).

Tipos de hepatite autoimune

A hepatite autoimune é classificada em dois tipos de acordo com o padrão sorológico de autoanticorpos. A doença tipo 1 é a mais comum (90% dos casos), e é caracterizada pela detecção de anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos de músculo liso (SMA) ou anticorpos contra antígeno hepático solúvel (anti-SLA). A idade de início, apresentação clínica, gravidade e necessidade de terapia imunossupressora de longo prazo são variáveis na hepatite autoimune tipo 1. A hepatite autoimune tipo 2 (10% dos casos) é caracterizada pela presença de anticorpos do fígado/músculo renal tipo 1 (anti-LKM1) ou raramente tipo 3 (anti-LKM3), ou anticorpos contra o citosol hepático tipo 1 (anti-LC1). Este tipo tem uma idade de início mais jovem, doença mais avançada ao diagnóstico, atividade mais grave e taxa de recaída muito alta após a retirada do tratamento (THEOCHARIDOU E e HENEGHAN MA, 2018).

A AIH-1 é responsável por cerca de 75%-80% de todos os pacientes, no entanto, a AIH-2 é mais frequentemente observada em crianças e pacientes jovens, que podem apresentar início agudo e alterações histológicas graves no momento do diagnóstico. Prognóstico de tratamento ruim, recorrência após o tratamento e necessidade de tratamento ao longo da vida são mais comuns na AIH-2 (DONG Y, et al., 2018).

Diagnóstico e quadro clínico

Consiste em uma doença inflamatória crônica caracterizada por hipergamaglobulinemia, presença de autoanticorpos séricos e características histológicas de hepatite de interface (VUERICH M, et al., 2021).

O International AIH Group (IAIHG) concordou com um sistema de pontuação de diagnóstico para auxiliar no diagnóstico de AIH. O IAIHG produziu um sistema de pontuação simplificado que consiste em apenas quatro parâmetros, incluindo aumento da concentração de imunoglobulina G (IgG) (hipergamaglobulinemia), ausência de marcadores virais, características histológicas típicas compatíveis com AIH e presença de autoanticorpos específicos. As aminotransferases séricas estão frequentemente elevadas na HAI e na rotina clínica são os primeiros indicadores de doença hepática (CHRISTEN U e HINTERMANN E, 2019; DUCAZU O, et al., 2021).

Os testes de função hepática geralmente mostram um padrão hepatocelular de lesão, com aumento das aminotransferases, que podem estar levemente elevadas ou até 50 vezes o valor normal superior. A alanina aminotransferase (ALT) é tipicamente maior do que a aspartato aminotransferase (AST). As enzimas colestáticas geralmente são normais ou levemente elevadas, a menos que haja uma sobreposição com colangite biliar primária (CBP) ou colangite esclerosante primária (CEP). O aumento das globulinas séricas (nível sérico de γ -globulina ou IgG) é evidente em 90% dos pacientes. A demonstração histológica da hepatite é necessária para o diagnóstico de AIH e, portanto, a biópsia hepática é obrigatória na investigação diagnóstica inicial, antes do tratamento. O aspecto típico da AIH é o de uma hepatite crônica grave com intensa inflamação portal e lobular, infiltração linfoplasmocitária na histologia, hepatite de interface grave e muitos danos aos hepatócitos (COVELLI C, et al., 2021).

A hepatite de interface está presente na apresentação da doença em 84 a 98% dos casos e é caracterizada por um denso infiltrado de células mononucleares erodindo a placa limitante e invadindo o parênquima hepático (VUERICH M, et al., 2021; LOWE D e JOHN S, 2018).

A AIH tem fenótipos clínicos mutáveis e diferentes apresentações. O espectro de manifestações iniciais varia de assintomática a insuficiência hepática aguda, mas a principal manifestação é a hepatite crônica. As manifestações clínicas da AIH são inespecíficas, cerca de 25% dos pacientes com AIH são assintomáticos. Pacientes assintomáticos são geralmente descobertos por causa de testes de função hepática anormais no exame físico. Cerca de 10 a 20% dos pacientes são assintomáticos e só apresentam níveis séricos elevados de aminotransferases (WANG G, et al., 2021).

Há também uma descrição de um curso lentamente progressivo da doença que pode durar alguns meses a alguns anos antes do diagnóstico, caracterizado por mal-estar, sonolência, fadiga, cefaleia, anorexia, perda

de peso, artralgia, dor abdominal e icterícia recidivante. Hepatomegalia, esplenomegalia, ascite e edema periférico ocasional podem ser observados durante o exame físico. Por causa do início insidioso, quase 30% dos pacientes com AIH demonstraram cirrose histológica na adesão. Em alguns casos, manifestações descompensadas podem ser as apresentações iniciais (WANG G, et al., 2021; SIRBE C, et al., 2021).

A AIH foi considerada uma doença hepática crônica. Por outro lado, alguns pacientes podem apresentar características atípicas, incluindo apresentação aguda. Uma recente pesquisa no Japão revelou que a prevalência de hepatite crônica, hepatite aguda e cirrose foi de 79,6%, 11,7% e 6,7%, respectivamente. A hepatite autoimune com apresentação aguda é classificada em dois tipos: 1) a fase de exacerbação aguda, na qual os pacientes apresentam as características clínicas da hepatite aguda, com evidência histológica de hepatite crônica e 2) a fase aguda da hepatite, na qual os pacientes apresentam as características histológicas de hepatite aguda. Um estudo recente relatou que a presença proeminente de atividade necroinflamatória lobular e perivenular, macrófagos pigmentados e aparência empedrada de hepatócitos, além de infiltração de plasmócitos e emperipolese, foram úteis para o diagnóstico patológico da apresentação aguda da AIH (TAKAHASHI A e OHIRA H, 2019; DUCAZU O, et al., 2021).

Tratamento

O objetivo do tratamento na AIH é alcançar a remissão bioquímica e histológica completa e prevenir a progressão da fibrose hepática. A remissão bioquímica completa está associada à normalização dos níveis séricos de alanina aminotransferase e IgG. Considerando que o aumento da mortalidade é observado em pacientes com AIH com cirrose em comparação com aqueles sem cirrose, regressão histológica da fibrose, bem como um melhor resultado a longo prazo serão alcançados pela remissão bioquímica completa (TANAKA A, 2020).

Se não tratada, a AIH tem um prognóstico grave. Um estudo controlado por placebo relatou uma taxa de sobrevivência de 5 anos de 32% em pacientes não tratados versus 82% em pacientes tratados com esteróides. De acordo com as diretrizes sobre o manejo da HAI pela American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), a taxa de sobrevivência de 6 meses em pacientes não tratados é de cerca de 60%. Portanto, uma vez diagnosticada, a AIH deve ser tratada prontamente (BERETTA-PICCOLI BT, et al., 2017).

O tratamento imunossupressor com corticosteroides costuma ter um bom efeito e é o fármaco mais importante para induzir a remissão. A Azatioprina, com ou sem corticosteróides, é a principal droga para manter a remissão. As diretrizes da American Association for the Study of the Liver Disease recomendam monoterapia com Prednisona (60 mg/dia) ou uma combinação de Prednisona (30 mg/dia) e Azatioprina. A Azatioprina é idealmente introduzida 2 a 4 semanas após o início do tratamento com esteróides, a fim de antecipar uma possível hepatotoxicidade. Para minimizar os efeitos colaterais, a Azatioprina é iniciada na dose de 50 mg/dia, que pode ser aumentada para 1-2 mg/kg/dia, dependendo da resposta individual ao tratamento (TANAKA A, 2020; PAPE S, et al., 2019).

No entanto, existem desafios associados ao tratamento a longo prazo com esses medicamentos. O acompanhamento completo e o tratamento individualizado em estreita colaboração com o médico de família são importantes, tanto em termos de efeitos colaterais quanto de efeito do tratamento (VESTERHUS M, et al., 2021; TANAKA A, 2020).

A suplementação de vitamina D e o aumento do suplemento de cálcio devem ser sugeridos a todos os pacientes que receberam esteróides. Além disso, deve-se realizar a vacinação contra hepatite A e B em todos os casos de AIH. Os médicos devem incluir avaliação contínua de anormalidades oftalmológicas e sintomas de osteoporose em todos os pacientes com HAI tratados com prednisona. Exames periódicos de avaliação e suplementos vitamínicos e energéticos reduzem o risco associado à administração de prednisona. Leucocitopenia (diminuição da contagem de glóbulos brancos) e trombocitopenia (diminuição da contagem de plaquetas) devem ser monitorados com a administração de Azatioprina em todos os pacientes com AIH (GADOUR E, 2021; DUCAZU O, et al., 2021).

Para os não responsivos à terapia padrão, a budesonida glicocorticóide de próxima geração pode representar uma alternativa. A budesonida na dose de 9 mg/dia fornece um agente de indução alternativo na HAI e está associada a menos efeitos colaterais relacionados aos esteróides. No entanto, a administração de budesonida deve ser considerada com cuidado, pois a falta de uma eliminação hepática eficiente de budesonida na primeira passagem pode resultar em efeitos colaterais indesejados em pacientes com cirrose ou shunt peri-hepático (CHRISTEN U e HINTERMANN E, 2019; BISCHOFF S, et al., 2020; PAPE S, et al., 2019).

O Micofenolato de Mofetil (MMF) é o tratamento de segunda linha mais usado para AIH. O MMF é um pró-fármaco éster do ácido micofenólico e é indicado para imunossupressão após transplante de órgão ou nefrite lúpica. O MMF inibe a inosina monofosfato desidrogenase, levando à depleção de nucleotídeos de guanina e, finalmente, à inibição da síntese de DNA. Embora não tenha sido oficialmente aprovado para AIH, o MMF demonstrou ser eficaz e bem tolerado em vários estudos retrospectivos de pacientes com hepatite autoimune que responderam insuficientemente ou foram intolerantes aos corticosteróides com taxas de remissão de até 88% e dosagens de 1.000 a 2.000 mg/dia (TANAKA A, 2020; PAPE S, et al., 2019).

Como para a maioria das doenças autoimunes, o tratamento da hepatite autoimune pode ser necessário por décadas e uma terapia padrão de curto prazo não é muito eficaz. A resolução da AIH raramente é alcançada em menos de 12 meses e a retirada da terapia após apenas 2 anos de tratamento resulta em recidivas em 85% dos casos. Assim, a terapia padrão de longo prazo acarreta o risco de efeitos colaterais significativos específicos de corticosteróides e relacionados à azatioprina (CHRISTEN U e HINTERMANN E, 2019).

No passado, níveis de transaminases abaixo de duas vezes o limite superior do normal (LSN) eram considerados prova de remissão, mas agora está claro que pacientes com níveis anormais de transaminases têm doença progressiva. Uma vez que a remissão é alcançada, a menor dose possível de drogas imunossupressoras deve ser usada para manter a remissão a longo prazo com nenhum ou mínimo efeito colateral (SEBODE M, et al., ;BERETTA-PICCOLI BT, et al., 2017).

A recidiva da doença é definida como os níveis de transaminase que se elevam acima do LSN após a remissão. A recaída ocorre principalmente se a dose dos imunossupressores for reduzida ou em caso de não adesão. A não adesão é um problema clínico frequente, particularmente em adolescentes e adultos jovens, e muitas vezes é devido a efeitos colaterais reais ou percebidos do tratamento. Deve-se sempre suspeitar em caso de recidiva enquanto estiver em dose estável de drogas imunossupressoras (BERETTA-PICCOLI BT, et al., 2017; BISCHOFF S, et al., 2020).

Consequências da hepatite autoimune

Pacientes com hepatite autoimune têm um risco geral aumentado de transplante de fígado ou morte precoce. Isso pode estar relacionado, em parte, ao atraso no início do tratamento, devido ao estabelecimento do diagnóstico apenas em estágio avançado da doença (aproximadamente 25% apresentam cirrose e/ou doença hepática descompensada no momento do diagnóstico). Outra razão pode ser medidas de tratamento insuficientes em pacientes que não atingem a remissão completa com o tratamento padrão (VESTERHUS M, et al., 2021). Apesar da terapia com corticosteróides, a fibrose hepática se desenvolve em 25% dos pacientes com AIH (DONG Y, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hepatite autoimune é uma doença frequentemente fatal se não diagnosticada e tratada precocemente. Esta se caracteriza pela destruição progressiva do parênquima e pelo desenvolvimento de fibrose crônica. O objetivo do tratamento na AIH é alcançar a remissão bioquímica e histológica completa e prevenir a progressão da fibrose hepática. O tratamento imunossupressor com corticosteróides costuma ter um bom efeito e é o fármaco mais importante para induzir a remissão. A Azatioprina, com ou sem corticosteróides, é a principal droga para manter a remissão.

REFERÊNCIAS

1. BERETTA-PICCOLI BT, et al. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*, 2017; 23(33): 6030-6048.
2. BERETTA-PICCOLI BT, et al. Autoimmune hepatitis. *Cell Mol Immunol*, 2022; 19(2): 158-176.
3. BISCHOFF S, et al. Autoimmune Hepatitis: a Review of Established and Evolving Treatments. *J Gastrointest Liver Dis*, 2020; 29(3): 429-443.
4. BOZWARD AG, et al. Autoimmune Hepatitis: Tolerogenic Immunological State During Pregnancy and Immune Escape in Post-partum. *Front Immunol*, 2020; 11: 591380.
5. CHRISTEN U, HINTERMANN E. Autoantibodies in Autoimmune Hepatitis: Can Epitopes Tell Us about the Etiology of the Disease? *Front Immunol*, 2018; 9: 163.
6. CHRISTEN U, HINTERMANN E. Pathogens and autoimmune hepatitis. *Clin Exp Immunol*, 2019; 195(1): 35-51.
7. COVELLI C, et al. Pathology of autoimmune hepatitis. *Pathologica*, 2021; 113(3): 185-193.
8. CZAJA AJ. Epigenetic Aspects and Prospects in Autoimmune Hepatitis. *Front Immunol*, 2022; 13: 921765.
9. DONG Y, et al. Ultrasound findings in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*, 2018; 24(15): 1583-1590.
10. DUCAZU O, et al. Diagnostic and prognostic scoring systems for autoimmune hepatitis: a review. *Acta Gastroenterol Belg*, 2021; 84(3): 487-495.
11. GADOUR E. Autoimmune Hepatitis: Treatment Options and Management Review. *Cureus*, 2021; 13(6): e15682.
12. HIGUCHI T, et al. Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response. *Hum Genomics*, 2021; 15(1): 6.
13. HONG JK, et al. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19. *Intern Med J*, 2021; 51(7): 1182-1183.
14. LAMMERT C, et al. Environmental risk factors are associated with autoimmune hepatitis. *Liver Int*, 2021; 41(10): 2396-2403.
15. LONGHI MS, et al. Regulatory T cells in autoimmune hepatitis: an updated overview. *J Autoimmun*, 2021; 119: 102619.
16. LOTFY A, et al. Stem cell therapies for autoimmune hepatitis. *Stem Cell Res Ther*. 2021; 12(1): 386.
17. LOWE D, JOHN S. Autoimmune hepatitis: Appraisal of current treatment guidelines. *World J Hepatol*, 2018; 10(12): 911-923.
18. MONTACER KE, et al. Autoimmune hepatitis following acute severe Epstein-Barr virus hepatitis. *Pan Afr Med J*, 2020; 37: 77.
19. PAPE S, et al. Clinical management of autoimmune hepatitis. *United European Gastroenterol J*, 2019; 7(9): 1156-1163.
20. SEBODE M, et al. Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease-Clinical and Diagnostic Relevance. *Front Immunol*, 2018; 9: 609.
21. SIRBE C, et al. Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis-Cellular and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(24): 13578.
22. STIRNIMANN G, et al. Recurrent and De Novo Autoimmune Hepatitis. *Liver Transpl*, 2019; 25(1): 152-166.
23. TAKAHASHI A, OHIRA H. Autoimmune hepatitis, fatty liver, and Fukushima. *Fukushima J Med Sci*, 2019; 65(2): 25-29.
24. TANAKA A. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. *Gut Liver*, 2020; 14(4): 430-438.
25. THEOCHARIDOU E, HENEGHAN MA. Current and future perspectives in autoimmune hepatitis. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2018; 79(3): 151-159.
26. VESTERHUS M, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2021; 141(10): 1-8.
27. VUERICH M, et al. Dysfunctional Immune Regulation in Autoimmune Hepatitis: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Front Immunol*, 2021; 12: 746436.
28. WANG G, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Int*, 2021; 15(2): 223-257.