



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA COUTINHO LIMA FERNANDES

Doença hepática no lúpus eritematoso sistémico

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. JOSÉ CARLOS PEREIRA DA SILVA CARDOSO

PROFESSOR DOUTOR AMÉRICO MANUEL COSTA FIGUEIREDO

Fevereiro /2022

DOENÇA HEPÁTICA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

LIVER DISEASE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Ana Coutinho Lima Fernandes^{1,2}

Professor Doutor Américo Manuel Costa Figueiredo^{1,3}

Dr. José Carlos Pereira da Silva Cardoso^{1,3}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² anacoutinho57@hotmail.com, Rua de Pias, 4990-179

³ amcfigueiredo@fmed.uc.pt, Praceta Mota Pinto, 3004-361

⁴ jose.c.cardoso@gmail.com, Praceta Mota Pinto, 3004-361

Índice

Resumo	1
Abstract	2
Lista de tabelas	3
Lista de abreviaturas	4
1. Introdução	5
2. Material e métodos	7
3. Desenvolvimento	8
3.1. Doenças hepáticas no contexto de Lúpus Eritematoso Sistémico.....	8
3.1.1. Hepatite lúpica.....	8
3.1.2. Doenças hepáticas autoimunes.....	10
• Hepatite auto-imune.....	10
• Colangite biliar primária.....	11
• Colangite esclerosante primária.....	12
• Síndromes de sobreposição.....	12
3.2. Doenças hepáticas induzidas por fármacos.....	12
3.3. Hepatites virais.....	15
3.4. Lesões hepáticas associadas a distúrbios vasculares.....	17
3.5. Abordagem diagnóstica.....	18
3.5.1. Achados histológicos.....	19
3.6. Tratamento da doença hepática no contexto de LES.....	19
3.7. Complicações e prognóstico.....	20
4. Conclusão	21
5. Agradecimentos	22
6. Referências	23

Resumo

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença inflamatória crónica autoimune, multissistémica e de etiologia multifatorial. Caracteriza-se por uma grande variedade de manifestações que reflete o envolvimento de vários órgãos, entre eles o fígado. Os critérios de diagnóstico do LES não integram a disfunção hepática, contudo uma percentagem significativa de doentes desenvolve doença hepática na evolução da sua doença.

O presente trabalho tem como objetivo uma revisão bibliográfica sobre o tema, para a qual foi feita uma pesquisa na base de dados PubMed utilizando a seguinte equação de pesquisa: “(systemic, lupus erythematosus (MeSH)) AND (liver disease (MeSH))”, restringindo os resultados a um período de 10 anos e aos idiomas inglês e português, com um total de 16 artigos selecionados.

A doença hepática no contexto clínico do LES pode ter várias etiologias, que podem ser divididas em doenças hepáticas autoimunes, doenças hepáticas não autoimunes e doença hepática induzida por LES. Na maioria dos casos, a clínica consiste numa alteração ligeira das provas de função hepática, no entanto pode apresentar-se como doença mais grave. Nesse caso, é mais provável a presença de outra patologia para além do LES. A abordagem diagnóstica é difícil, exigindo por vezes estudo histológico. O tratamento é definido de acordo com o diagnóstico estabelecido. No caso de se tratar de disfunção hepática induzida pela doença primária, o tratamento é o indicado para o LES e, habitualmente, está associada a bom prognóstico.

É relevante esclarecer a fisiopatologia que explica cada uma das etiologias de doença hepática neste contexto clínico. São ainda fundamentais mais estudos para definir de forma mais precisa e uniformizar a abordagem diagnóstica nestes casos.

Palavras-chave: Doença hepática; lúpus eritematoso sistémico; hepatite lúpica; doença hepática autoimune; alteração das provas de função hepática

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune inflammatory disease, multisystemic and with a multifactorial etiology. It is characterized by a wide variety of manifestations that reflect the involvement of several organs, including the liver. The diagnostic criteria for SLE do not include liver dysfunction, however a significant percentage of patients develop liver disease in the course of their disease.

The aim of the present work is to perform a review of the literature on the subject. A research was made in the PubMed database using the following search equation: “(systemic, lupus erythematosus (MeSH)) AND (liver disease (MeSH))”, restricting the results to a period of 10 years and to English and Portuguese, with the selection of a total of 16 articles.

Liver disease in the clinical context of SLE can have several etiologies, which can be divided in autoimmune liver diseases, non-autoimmune liver diseases and SLE-induced liver disease. In most cases, the clinical manifestations consist of mild abnormalities in liver function tests, however it can present with severe hepatic disease. In that case, the presence of another comorbidity in addition to SLE is more likely. The diagnostic approach is difficult, sometimes requiring histological study. Treatment is defined according to the established diagnosis. In the case of liver dysfunction induced by the primary disease, the treatment is the one indicated for SLE and it is usually associated with a good prognosis.

It's relevant to clarify the pathophysiology that explains each one of the etiologies of liver disease in this clinical picture. Further studies are still essential to better define and standardize the diagnostic approach in these cases.

Keywords: Liver disease; systemic lupus erythematosus; lupus hepatitis; autoimmune liver disease; abnormal liver tests

Lista de tabelas

Tabela 1 – Critérios de classificação do LES da EULAR/ACR, revistos em 2019.....	6
Tabela 2 – Doenças hepáticas no contexto do LES.....	8
Tabela 3 – Toxicidade hepática induzida por fármacos.....	15

Lista de abreviaturas

- AAC – Anticorpos anticardiolipina
AAN – Anticorpos antinucleares
AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides
ALT – Alanina aminotransferase
AML – Anticorpos anti-músculo liso
Anti-dsDNA – Anticorpos anti-cadeia dupla de DNA
Anti-LKM1 - *Anti-Liver kidney microsomal type 1 antibodies*
Anti-TNF – Anti-fator de necrose tumoral
CBP – Colangite biliar primária
CEP – Colangite esclerosante primária
FA – Fosfatase alcalina
HAI – Hepatite autoimune
HBsAg – Antígenos da hepatite B
HL – Hepatite lúpica
HRN – Hiperplasia regenerativa nodular
IAHG – *International Autoimmune Hepatitis Group*
IFN- α – Interferão-alfa
IgG – Imunoglobulina G
LES – Lúpus eritematoso sistémico
MTX – Metotrexato
SAF – Síndrome antifosfolipídico
SBC – Síndrome de Budd-Chiari
SLEDAI-2K – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*
VHB – Vírus da hepatite B
VHC – Vírus da hepatite C

1. Introdução

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença inflamatória autoimune crónica de etiologia multifatorial, que tem uma apresentação heterogénea e é caracterizada por períodos de exacerbação e remissão.¹⁻³ A incidência varia entre grupos étnicos e é superior em mulheres em idade reprodutiva. A taxa de mortalidade pelo LES é alta, sendo que a doença cardiovascular e as infeções são as duas causas de morte mais importantes por esta patologia a nível mundial.⁴ O LES caracteriza-se pelo envolvimento de vários sistemas, incluindo o sistema músculo-esquelético, mucocutâneo, cardiovascular, hematológico, renal, pulmonar e nervoso.² O envolvimento do sistema gastrointestinal também está descrito,⁵ sendo que 25 a 60% dos doentes apresentam envolvimento hepático em algum momento na sua vida.⁶ Em muitos casos, as alterações hepáticas ocorrem devido a patologias secundárias como toxicidade hepática induzida por fármacos, esteatose não alcoólica, doenças hepáticas autoimunes ou hepatites víricas.⁷⁻⁹ A disfunção hepática também pode ser uma manifestação de LES, denominando-se hepatite lúpica (HL).^{7,9} O diagnóstico do LES estabelece-se com base nos critérios de classificação da European Alliance of Associations for Rheumatology / American College of Rheumatology de 2019, sendo que estes não incluem o envolvimento hepático como critério diagnóstico (Tabela 1).^{6,9,10} O tratamento consiste, essencialmente, na administração de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), corticosteróides, imunossuppressores ou imunomoduladores.^{2,11}

O espectro de envolvimento hepático descrito nos doentes com LES é muito variável, desde apenas alterações das provas da função hepática até à insuficiência hepática grave, em casos mais raros.⁶ A disfunção hepática no LES pode associar-se a múltiplas causas com tratamentos e prognósticos distintos.^{7,8} Desta forma, a melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos conhecidos, das abordagens clínica e diagnóstica e da intervenção terapêutica poderá determinar um impacto significativo no prognóstico e na qualidade de vida destes doentes.

Esta revisão tem como objetivo descrever os principais aspetos clínicos, a abordagem diagnóstica e terapêutica nas diferentes patologias hepáticas no contexto clínico do LES, de forma a sistematizar a informação disponível sobre o tema e facilitar a identificação destas entidades clínicas.

Tabela 1 – Critérios de classificação do LES da EULAR/ACR, revistos em 2019

Critério obrigatório: AAN com títulos > 1.80 em células HEp-2 ou teste equivalente positivo

Critérios clínicos	Pontos	Critérios imunológicos	Pontos
Alteração constitucional		Anticorpos antifosfolípídeos	
Febre	2	Anticorpos anticardiolipina	2
Alteração hematológica		Anticorpos anti-β2GP1	2
Leucopenia	3	Anticoagulante lúpico	2
Trombocitopenia	4	Proteínas do complemento	
Hemólise autoimune	4	Níveis baixos de C3 ou C4	3
Alteração neuropsiquiátrica		Níveis baixos de C3 e C4	4
Delírio	2	Anticorpos específicos dos LES	
Psicose	3	Anticorpos anti-dsDNA	6
Convulsões	5	Anticorpo Anti-Smith	6
Alteração mucocutânea			
Alopécia não cicatricial	2		
Úlceras orais	2		
Lúpus cutâneo subagudo ou discóide	4		
Lúpus cutâneo agudo	6		
Serosite			
Derrame pleural ou pericárdico	5		
Pericardite aguda	6		
Alteração músculo-esquelética			
Envolvimento articular	6		
Alteração renal			
Proteinúria >0.5g/24h	4		
Biópsia renal: nefrite lúpica classe II ou V	8		
Biópsia renal: nefrite lúpica classe III ou IV	10		

Classificamos como LES se o score for igual ou superior a 10, sendo necessário pelo menos um critério clínico.

LES- lúpus eritematoso sistêmico; *EULAR- European Alliance of Associations for Rheumatology*; *ACR- American College of Rheumatology*; AAN- anticorpos antinucleares; Anticorpos anti-β2GP1- anticorpos anti-beta2-glicoproteína I; Anti-dsDNA- anticorpos anti-cadeia dupla de DNA.

Adaptado da referência (10).

2. Materiais e métodos

Realizou-se uma revisão bibliográfica na base de dados Pubmed, utilizando para tal a seguinte equação de pesquisa, que foi obtida após a verificação da existência dos termos MeSH, (systemic, lupus erythematosus (MeSH)) AND (liver disease (MeSH)). Filtrou-se a pesquisa com uso de uma linha temporal de 10 anos e em idiomas inglês e português. Percorrendo os passos descritos anteriormente, chegou-se a um total de 185 artigos, dos quais se selecionaram 16, considerados como relevantes para atingir o objetivo proposto.

Foi necessário acrescentar 10 referências bibliográficas que não constavam na pesquisa de base de forma a melhor contextualizar os vários temas abordados, em particular o lúpus eritematoso sistêmico. E além desses, também foram consultados artigos das listas de referências dos artigos selecionados.

3. Desenvolvimento

3.1. Doenças hepáticas no contexto de LES

A associação entre alterações das provas da função hepática e o LES pode ser devido a uma componente primária da doença, por uma sobreposição com outra doença hepática autoimune, ou ainda, por uma hepatopatia não autoimune concomitante, como a induzida por fármacos, a esteatose hepática não alcoólica, uma hepatite viral, doença hepática alcoólica e a associada a distúrbios vasculares (Tabela 2).⁷⁻⁹

Para considerar a doença hepática primária no LES é necessária a exclusão das causas secundárias mencionadas anteriormente.⁷

Tabela 2 – Doenças hepáticas no contexto do LES

<i>Doença hepática induzida pelo LES</i>	<i>Doenças hepáticas autoimunes</i>	<i>Doenças hepáticas não autoimunes</i>
<ul style="list-style-type: none">• Hepatite lúpica	<ul style="list-style-type: none">• Hepatite autoimune• Colangite biliar primária• Colangite esclerosante primária• Síndromes de sobreposição	<ul style="list-style-type: none">• Lesão hepática induzida por fármacos• Hepatites víricas• Esteatose hepática não alcoólica• Doença hepática alcoólica• Distúrbios vasculares

LES- lúpus eritematoso sistémico

3.1.1. Hepatite “lúpica”

Vários autores reconhecem uma disfunção hepática primária subclínica causada pelo LES, que se designa por hepatite lúpica.^{6,8} A HL é uma doença hepática reativa não específica que afeta 3-8% dos doentes com LES.¹⁴ Takahashi et al. relataram que a HL era a 2ª causa mais importante de alteração das provas da função hepática com recurso a biópsias hepáticas.¹²

Carateriza-se por uma elevação ligeira e, por norma, assintomática das transaminases,⁹ associada frequentemente a exacerbações do LES.⁸

A fisiopatologia não é bem conhecida, no entanto a ativação do complemento e a ocorrência de fenómenos de vasculite são dois possíveis mecanismos de lesão orgânica neste contexto.⁹

Estabeleceu-se uma relação temporal entre a atividade do LES e as alterações hepáticas. A atividade de doença do LES pode ser determinada com a aplicação do *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI-2K)*.^{9,11} A doença ativa é definida por um score SLEDAI-2K superior a 4.⁹ Num estudo retrospectivo, a prevalência de HL em doentes com doença ativa foi mais alta do que em doentes sem doença ativa (11.8% e 3.2%, respetivamente).¹³

As manifestações clínicas, quando ocorrem, são habitualmente inespecíficas: os doentes podem manifestar fadiga, anorexia e náuseas e o exame físico pode evidenciar icterícia, hepatomegalia e esplenomegalia. A nível laboratorial, a maioria dos casos apresenta-se com um aumento ligeiro de várias provas da função hepática e auto-anticorpos positivos enquadrados no contexto do LES. Em casos excecionais, a HL pode apresentar-se como uma elevação grave das provas da função hepática.⁹ Na eventualidade de ocorrer doença hepática grave, deve ser investigada outra possível causa de patologia hepática para além do LES, nomeadamente a hepatite autoimune (HAI).⁷ A distinção entre estas duas entidades clínicas pode ser particularmente complexa, uma vez que ambas são imunologicamente mediadas com manifestações clínicas e achados laboratoriais relativamente semelhantes.⁶ Isto pressupõe a necessidade de histologia para o diagnóstico diferencial.^{7,9} Os achados histológicos na HL podem ser muito variáveis, sendo o infiltrado inflamatório linfóide o padrão mais frequente.^{6,7}

A imunossupressão com os fármacos habitualmente usados na abordagem terapêutica do LES é a estratégia mais aceite no tratamento da HL, uma vez que ao controlar a atividade da doença primária consegue-se também atuar na disfunção hepática.⁶

A HL pode evoluir de 3 formas: remissão, não remissão e recidiva. A remissão é definida pela melhoria dos sintomas e pela normalização das enzimas hepáticas. A não remissão define-se pela ausência de melhoria dos sintomas ou pela não normalização das enzimas hepáticas. A recidiva é quando há recorrência dos sintomas ou aumento das provas funcionais hepáticas após a resolução, o que exige o aumento da imunossupressão.¹⁴

3.1.2. Doenças hepáticas autoimunes

Dentro das doenças hepáticas autoimunes possíveis de ocorrer concomitantemente com o LES destacam-se a HAI, a colangite biliar primária (CBP), a colangite esclerosante primária (CEP), sendo esta última a menos frequente.⁸

As doenças autoimunes, por vezes, partilham alguns mecanismos fisiopatológicos ou possuem predisposição genética semelhante, por isso é comum a coexistência de mais do que uma patologia autoimune no mesmo doente.¹⁵

- **Hepatite autoimune**

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença hepática inflamatória crónica e progressiva mediada imunologicamente.^{16,17} Esta patologia foi inicialmente descrita como hepatite lúpide em 1959.¹⁸ A HAI é transversal a todas etnias e é mais frequente no sexo feminino do que no masculino numa proporção de 3.6:1.¹⁹ O mecanismo fisiopatológico não é bem conhecido, no entanto pensa-se ter uma etiologia multifatorial, com a contribuição de fatores genéticos e ambientais que resultam na falência do sistema imune, culminando na inflamação crónica dos hepatócitos e fibrose.¹⁶ Há 2 tipos de hepatite autoimune. A HAI tipo 1 é caracterizada pela presença de anticorpos anti-músculo liso (AML) com ou sem a presença de anticorpos antinucleares (AAN). A HAI tipo 2 apresenta-se com anticorpos *anti-liver kidney microsomal type 1* (anti-LKM1) e/ou anticorpos *anti-liver cytosol type 1*.^{16,17} A HAI mais frequentemente diagnosticada é a tipo 1, com pico de incidência na quarta década de vida.²⁰ A HAI tipo 2 é mais comum em crianças e adultos jovens.¹⁶

A apresentação clínica da HAI é muito variável, desde completamente assintomática, reconhecida apenas através de análises laboratoriais alteradas, até insuficiência hepática aguda e doença hepática terminal.^{16,17,20}

Os critérios para o diagnóstico de HAI foram estabelecidos pelo *International Autoimmune Hepatitis Group* (IAHG) em 1992. Em 2008, foram definidos critérios simplificados para o diagnóstico na prática clínica e incluem a medição dos títulos de anticorpos, nomeadamente os AAN, AML, anti-LKM-1 e dos níveis de imunoglobulina G (IgG), a avaliação dos achados histológicos hepáticos e a exclusão de hepatites víricas. Um score de 7 define HAI.^{17,21}

A concomitância de HAI e LES é relativamente rara.²⁰ Esta associação é difícil de diagnosticar, uma vez que a elevação dos níveis de IgG e de títulos de AAN podem ocorrer em ambas as patologias e os anticorpos anti-cadeia dupla de DNA (anti-dsDNA) que são mais característicos do LES também podem estar presentes em doentes com

HAI. Por isso, a utilização dos critérios do IAHG em doentes com LES pode levar ao falso diagnóstico de HAI.⁷ Há anticorpos que são mais específicos da HAI e não se apresentam no LES, tais como os auto-anticorpos *anti-soluble liver antigen*, *anti-liver-pancreas*, AML com especificidade para a actina F e anti-LKM1. Apesar destes marcadores poderem auxiliar no diagnóstico de HAI no LES, a biópsia hepática continua a desempenhar um papel fundamental neste contexto.^{7,20}

A abordagem terapêutica da HAI baseia-se em terapêutica imunossupressora com prednisolona ou azatioprina.¹⁷ A terapêutica para a HAI também pode ser útil no LES e mostrou ser eficaz quando administrada em casos concomitantes.⁶ No entanto o diagnóstico de HAI no contexto do LES é relevante porque tem implicação na duração do tratamento e no prognóstico.^{6,7}

- **Colangite biliar primária**

A CBP é considerada uma doença autoimune de etiologia desconhecida caracterizada por colestase progressiva crónica com a destruição dos ductos biliares intrahepáticos. A fisiopatologia da CBP conta com a contribuição de fatores genéticos e ambientais.^{15,22} Atinge maioritariamente pessoas do sexo feminino de meia idade.²² As manifestações clínicas podem variar desde assintomáticos até sintomas inespecíficos, icterícia e prurido pela colestase.⁷ O diagnóstico é estabelecido com 2 de 3 critérios: níveis elevados de fosfatase alcalina (FA), anticorpos antimitocondriais positivos e achados histológicos na biópsia hepática compatíveis.^{9,22} O tratamento de primeira linha é com ácido ursodesoxicólico. O prognóstico da CBP vai depender do desenvolvimento ou não de hipertensão portal ou cirrose, o que indica insuficiência hepática.¹⁵

A prevalência de CBP em doentes com LES é relativamente baixa. Os doentes com as duas condições em simultâneo apresentam mais frequentemente manifestações extra-hepáticas como alterações hematológicas, miosite, doença pulmonar intersticial e hipertensão arterial pulmonar, quando comparados com doentes só com LES.²³ Estudos recentes do genoma sugerem que o LES e CBP partilham um locus de risco, o fator regulador de interferon 5-transportina 3, o que pode explicar a suscetibilidade genética que resulta na manifestação de ambas as patologias.¹⁵ A osteopontina é uma proteína que foi também associada à fisiopatologia tanto do LES como da CBP, podendo desempenhar um papel na manifestação das duas doenças em simultâneo.⁸ O atraso no diagnóstico e no tratamento da CBP nos doentes com LES pode levar a consequências irreversíveis.²³ Nesta associação também está indicada a terapêutica com ácido ursodesoxicólico, independentemente da terapêutica do LES.⁶ Neste

contexto, a idade avançada, o atraso no diagnóstico e uma maior agressividade do LES são fatores de mau prognóstico.²³

- **Colangite esclerosante primária**

A CEP é uma doença hepática colestática de etiologia autoimune que afeta os ductos biliares intra e extrahepáticos.¹⁵ Pode ser assintomática ou cursar com prurido, fadiga, dor no quadrante superior direito e icterícia. Associa-se, em muitos casos, a doença inflamatória intestinal e pode complicar-se com colangiocarcinoma. O diagnóstico é obtido através de parâmetros bioquímicos alterados que sugerem colestase e estudo imagiológico com achados compatíveis.²⁴

A associação entre CEP e LES é considerada extremamente rara, com apenas 4 casos relatados.^{6,8,15} Se estas duas patologias partilham fatores imunológicos ou genéticos ou se a sua concomitância é um mero acaso continua a ser uma questão sem resposta, para qual serão necessários mais estudos.¹⁵

- **Síndromes de sobreposição**

Também a nível hepático estão descritas mais do que uma patologia autoimune no contexto de LES, sendo a sobreposição de CBP e HAI a mais comum nestes doentes.^{6,8}

3.1.3. Doenças hepáticas induzidas por fármacos

Segundo um estudo, os fármacos foram considerados o principal fator indutor de lesão hepática em doentes com LES.¹² É importante ter em conta que a abordagem terapêutica nestes doentes tem sido sujeita a alterações ao longo do tempo, o que cursa com implicações no panorama de doenças hepáticas induzida por fármacos (Tabela 3).⁶ Durante muitos anos, a aspirina foi o fármaco mais implicado na lesão hepática relacionada com o LES.⁸ Atualmente, a aspirina em baixas doses pode estar indicada nos doentes com LES com síndrome antifosfolípido (SAF) e raramente é usada em altas doses.⁶ O mecanismo de hepatotoxicidade no caso dos salicilatos é dependente da dose.²⁵ Na maioria dos casos, as alterações bioquímicas normalizam com a descontinuação do fármaco.⁸

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) foram associados a várias complicações na população em geral, entre elas a insuficiência renal, a patologia gastrointestinal, a doença cardiovascular e, a destacar, a toxicidade hepática.²⁶ Geralmente, doentes com LES apresentam mais complicações relacionadas com os AINEs, quando comparados com indivíduos sem esta patologia.^{6,8} Isto pode ser justificado pelos níveis aumentados de stress oxidativo nos doentes com LES, que fazem com que o fígado fique mais suscetível à toxicidade dos fármacos através de mecanismos oxidativos.⁶ O uso de AINEs é comum na maioria destes doentes, mas não devem ser usados sem prescrição médica e recomenda-se a vigilância clínica e laboratorial devido às possíveis complicações causadas por estes fármacos.^{6,8} A clínica da lesão hepática induzida por AINEs pode consistir numa elevação ligeira das provas de função hepática assintomática, mas já foram relatados casos de doença hepática mais grave.²⁵ Os AINEs que têm sido mais associados a toxicidade hepática são o sulindac, a nimesulida⁶ e o diclofenac, no entanto praticamente todos os AINEs usados podem causar elevação das enzimas hepáticas.^{25,26} O ibuprofeno foi relatado como o AINE com melhor perfil de segurança em termos de lesão hepática.^{6,25,26} Os inibidores da ciclooxigenase-2 são menos frequentemente causa de toxicidade hepática quando comparados com AINES não seletivos.^{7,25,26} A descontinuação destes fármacos é suficiente para a normalização dos valores das provas de função hepática nos casos de elevação ligeira. O uso combinado de AINEs com os outros fármacos utilizados no controlo das doenças reumáticas agrava o risco de toxicidade hepática.²⁵

Os análogos da tiopurina, como a azatioprina e a 6-mercaptopurina, são fármacos imunossupressores, utilizados em várias doenças autoimunes, incluindo o LES.^{11,25} É comum estes fármacos causarem elevação das transaminases, que responde à redução da dose na maioria dos casos.⁸ Se a duração da terapêutica com estes fármacos for mais prolongada, pode provocar complicações hepáticas mais graves como lesão colestática aguda e lesão endotelial que pode levar a hiperplasia regenerativa nodular (HNR) ou doença veno-oclusiva.^{6,25}

O metotrexato (MTX) é um inibidor do metabolismo do ácido fólico que está indicado no tratamento sintomático em doentes com LES.^{8,11} Este fármaco também pode causar elevação das provas de função hepática de forma assintomática. Por esta razão, com o uso deste fármaco recomenda-se a monitorização laboratorial.^{6,8} Se se verificar um aumento ligeiro dos valores das provas de função hepática com suspeita de toxicidade relacionada com o MTX, estão indicadas a redução da dose e a monitorização mais apertada. Por outro lado, se as provas de função hepática forem três vezes superiores ao limite superior da normalidade, o MTX deve ser descontinuado.²⁵ O MTX pode ainda levar a esteatose, fibrose e, mais excecionalmente,

cirrose hepática.^{6,25} Contudo, o risco de desenvolvimento de fibrose hepática significativa ou cirrose com o uso prolongado deste fármaco em baixas doses é muito reduzido.⁸ Com o intuito de monitorizar o aparecimento de fibrose hepática induzida pelo MTX, pode ser utilizada a elastografia hepática transitória durante o tratamento e no follow-up.^{6,8} A biópsia hepática só está indicada quando há persistência de provas da função hepática apesar da descontinuação da terapêutica e para excluir outras possíveis causas de patologia hepática.^{8,25} A administração de folatos concomitantemente ao MTX pode ser útil no controlo das provas de função hepática.²⁵ A metformina também foi associada a proteção hepática quando se trata de toxicidade induzida por MTX.⁸

Os agentes anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) como o infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab e certolizumab podem ser utilizados no tratamento de doenças autoimunes pela sua capacidade anti-inflamatória e imunossupressora.^{8,25} É relativamente comum o uso destes fármacos resultar em alterações ligeiras das provas de função hepática, todavia a disfunção hepática severa, que inclui icterícia, hepatite, colestase e insuficiência hepática aguda, pode acontecer, mas é pouco frequente.^{7,8} Relatou-se que a disfunção hepática mais severa nestes casos pode ser secundária à reativação da hepatite B. Daí que está recomendado o tratamento profilático anti-viral em doentes com antígenos da hepatite B (HBsAg) positivos antes de iniciar fármacos anti-TNF.²⁵ A terapêutica com estes agentes ou com minociclina está também relacionada com a síndrome lupus-like, caracterizada por febre, serosite, artrite e erupções cutâneas.^{8,11}

O rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20,¹¹ que também se considera capaz de reativar a infeção pelo vírus da hepatite B (VHB) em doentes com HBsAg positivos ou HBsAg negativos e anticorpos anti-hepatite B core positivos. O uso deste anticorpo pode levar, desta forma, a lesão hepática severa nestes doentes. Daí que o tratamento profilático anti-viral está recomendado.^{8,25}

Relatou-se ainda que a administração de ciclofosfamida, um fármaco imunossupressor, pode levar a inflamação e conseqüentemente, toxicidade hepática, mesmo em baixas doses.⁸

A corticoterapia crónica pode induzir esteatose hepática não alcoólica.^{12,25} A reativação da infeção por VHB também está descrita com o uso de corticosteroides.²⁵ Doentes com HBsAg positivos diagnosticados com LES depois dos 40 anos e a serem tratados com prednisolona com doses superiores a 10 miligramas por dia tem um risco elevado de reativação da infeção por VHB. Por esta razão, a dose de corticosteróides em doentes mais velhos com HBsAg positivos deve ser mínima ou, se possível, evitar a corticoterapia.²⁷

Com o uso de vários imunossupressores recomenda-se a monitorização apertada das provas de função hepática nos doentes com HbsAg positivos.²⁷

Tabela 3- Toxicidade hepática induzida por fármacos

Fármaco	Lesão hepática
AINES	Elevação das enzimas hepáticas, lesão colestática, hepatocelular ou mista
Aspirina	Lesão hepatocelular aguda e crónica
Análogos da tiopurina (azatioprina, 6-mercaptopurina)	Elevação das enzimas hepáticas, colestase, doença veno-oclusiva, HRN
Ciclofosfamida	Elevação das enzimas hepáticas, doença veno-oclusiva
Metotrexato	Elevação das enzimas hepáticas, esteatose, fibrose, cirrose hepática
Anti-TNFs	Elevação das enzimas hepáticas, reativação do VHB, hepatite fulminante
Rituximab	Elevação das enzimas hepáticas, reativação do VHB
Corticosteróides	Elevação das enzimas hepáticas, hepatomegalia, esteatose hepática não alcoólica, reativação do VHB

HRN- hiperplasia regenerativa nodular; VHB- vírus da hepatite B.

Adaptada das referências (8) e (25)

3.1.4. Hepatites virais

As infeções virais estão intimamente relacionadas com a autoimunidade. Isto porque os vírus podem desencadear doenças autoimunes, como o LES e porque o tratamento imunossupressor nestas doenças torna os doentes mais suscetíveis a infeções.⁶ As infeções pelos vírus da hepatite B e C são responsáveis por causar hepatite viral crónica em todo o mundo, representando um grande problema de saúde pública e conseqüentemente financeiro.²⁸

O vírus da hepatite C (VHC) é um vírus encapsulado de cadeia simples de RNA de polaridade positiva, que pertence à família Flaviviridae.²⁸ Verificou-se que a prevalência da infeção por VHC era superior em doentes com LES quando comparados com o grupo de controlo.²⁹⁻³¹ O mecanismo exato que justifica esta prevalência elevada no contexto do LES permanece desconhecido. Uma possível explicação pode basear-se na desregulação imunológica que se observa nesta patologia, podendo ser agravada

com a terapêutica imunossupressora indicada nestes doentes.³¹ Também se considerou a possibilidade desta alta prevalência de infeção por VHC se justificar pelas múltiplas transfusões de sangue a que esta população em particular está sujeita.⁸

Por outro lado, a infeção crónica pelo VHC partilha manifestações tanto clínicas como bioquímicas com o LES. As manifestações extrahepáticas frequentes na infeção crónica por VHC, como artralguas, mialgias e síndrome de Sjogren, podem mimetizar uma doença do tecido conjuntivo, como o LES. A nível laboratorial, a infeção crónica por VHC pode cursar com a presença de autoanticorpos que caracterizam o LES, tais como AAN, fator reumatóide, anticorpos anti-dsDNA com títulos baixos, anticorpos anticardiolipina (AAC), e ainda, crioglobulinémia e níveis baixos de complemento.^{29,30} Combinando estes fatores perante os critérios de diagnóstico de LES, pode obter-se um falso diagnóstico de LES. Contudo relatou-se a existência de critérios de elevada especificidade para o LES e, por norma, estão ausentes em doentes com LES e infeção por VHC em simultâneo. Estes critérios são o *rash* malar, lesões discoides, lesões cutâneas subagudas, fotossensibilidade, manifestações neurológicas, títulos elevados de AAN ou anticorpos anti-dsDNA e a presença de anticorpos AML.²⁹

Há três possíveis cenários a considerar no contexto de anticorpos anti-VHC positivos num doente com LES: pode ser um falso positivo para a infeção de VHC pelos níveis elevados de auto-anticorpos associados à patologia do LES; pode ser uma infeção por VHC, que, como descrito anteriormente, pode mimetizar o LES, mas sem as alterações cutâneas características; pode ainda ser a verdadeira associação entre a infeção VHC e o LES.²⁹ Idealmente qualquer doente com LES devia ser avaliado para excluir a possibilidade de infeção por VHC.³⁰

O VHB é um vírus encapsulado de cadeia dupla de DNA, que pertence à família *Hepadnaviridae*.²⁸ Como descrito anteriormente, estabeleceu-se uma associação entre o VHB e o LES, uma vez que muitos fármacos utilizados no tratamento do LES são considerados capazes de reativar a infeção por VHB. No entanto verificou-se uma baixa prevalência da infeção por VHB em doentes com LES em relação ao grupo de controlo.³¹

Estes dados sugerem a possibilidade da autoimunidade, concretamente no LES, exercer um papel de proteção contra infeções por VHB, contudo o mecanismo exato subjacente a este fenómeno permanece pouco claro. Uma possível justificação baseia-se na sobre-expressão das citocinas interleucina-6, interferão-alfa (IFN- α) e fator de necrose tumoral-alfa nos doentes com LES. Todas estas citocinas têm a capacidade de inibir a infeção por VHB, sendo que a IFN- α está até indicada no tratamento de hepatite crónica por VHB.³¹

A diminuição de androgénios no LES é outra possível explicação, uma vez que se verificou a presença de níveis aumentados de androgénios em doentes infetados

com VHB quando comparados com grupos controlo. Assim, a deficiência de androgénios constatada nos doentes com LES pode ter um papel na proteção contra a infeção por VHB.³¹

3.1.5. Lesões hepáticas associadas a distúrbios vasculares

Doentes com LES têm, por si só, maior risco para o desenvolvimento de eventos trombóticos. Contudo, a presença em simultâneo de alterações pro-trombóticas, em particular no contexto de SAF, amplifica ainda o risco para a ocorrência destes eventos.³² A circulação hepática pode também estar implicada nestes eventos trombóticos.⁸

A SAF é uma doença autoimune sistémica que se caracteriza pela ocorrência de trombose arterial e/ou venosa e por complicações na gravidez na presença de anticorpos antifosfolipídicos, que são o anticoagulante lúpico, AAC e anti-beta2-glicoproteína I. Esta síndrome normalmente está associada a doenças autoimunes, principalmente com o LES, mas pode ter etiologia primária.^{33,34} As manifestações hepáticas secundárias a esta patologia são principalmente de origem vascular, incluindo trombose dos principais vasos esplâncnicos arteriais ou venosos (trombose da artéria hepática, trombose portal e a síndrome de Budd-Chiari (SBC)).^{8,35} A SBC é caracterizada por alterações hepáticas provocadas pela obstrução da circulação venosa hepática. Cursa com dor abdominal, hepatomegalia e ascite e pode precipitar insuficiência hepática fulminante.³⁵ A hipertensão portal pode ocorrer, secundária à trombose da veia porta. Na suspeita de doença hepática vascular, o primeiro passo é a realização de um eco-doppler a cores para a deteção de trombose.⁶

A HRN é um distúrbio hepático vascular raro que se caracteriza pela transformação difusa de parênquima hepático em nódulos regenerativos pequenos.^{36,37} Representa uma das causas mais importantes de hipertensão portal não cirrótica. O espectro clínico desta patologia é muito variável, pode ser assintomático, cursar com alterações das provas de função hepática ou com sintomas de hipertensão portal, como hepatoesplenomegalia, ascite e varizes esofágicas.^{37,38} A biópsia desempenha um papel crucial no diagnóstico definitivo desta patologia, que demonstra a presença de micronódulos e ausência de fibrose.^{36,37}

A HRN foi associada a várias patologias autoimunes sistémicas entre elas o LES. No contexto do LES, a patogénese da HRN tem essencialmente por base a vasculite das artérias intra-hepáticas que levam à obliteração e trombose da veia porta. Nos casos de SAF, o mecanismo patogénico pode ser a oclusão dos pequenos vasos

intrahepáticos com coagulopatia, onde se considerou que os anticorpos anti-fosfolipídicos estariam envolvidos.³⁸ Como mencionado anteriormente, a HRN pode estar também implicada no LES como uma complicação do tratamento com análogos da tiopurina. Num doente com LES e hipertensão portal na ausência de cirrose deve-se suspeitar de HRN e realizar uma biópsia.⁸

É importante referir que nos doentes com LES há várias etiologias que predis põem para eventos trombóticos, entre elas a inflamação, a atividade da doença, os fármacos utilizados e, como referido anteriormente, o próprio LES.⁶

Demonstrou-se ainda uma maior prevalência de lesões hepáticas benignas em doentes com LES, a realçar o hemangioma. O hemangioma hepático consiste numa neoplasia vascular benigna de origem endotelial. A fisiopatologia que determina o desenvolvimento de hemangiomas nestes doentes continua por esclarecer.³⁹

3.2. Abordagem diagnóstica

O diagnóstico diferencial entre as entidades clínicas anteriormente mencionadas é dificultado pela possibilidade de apresentação clínica idêntica. Todas as entidades clínicas apresentadas podem cursar apenas com um aumento ligeiro das provas de função hepática.

A suspeição clínica de HL baseia-se na combinação de um contexto clínico ou diagnóstico definitivo de LES com as alterações dos seguintes parâmetros laboratoriais: alanina aminotransferase (ALT); aspartato aminotransferase; FA; gamaglutamiltranspeptidase e bilirrubina.⁹ Para estabelecer o diagnóstico de HL é preciso garantir que todas as outras doenças hepáticas, incluindo lesão hepática induzida por fármacos, esteatose hepática não alcoólica, doença hepática alcoólica, hepatites víricas (hepatite A, B, C, D, E, vírus do Epstein-Barr ou citomegalovírus), outras patologias hepáticas autoimunes e distúrbios vasculares foram excluídos de forma rigorosa.^{6,8} A HL é essencialmente um diagnóstico de exclusão.⁹

Na maioria dos casos como a HL é subclínica, procede-se apenas à monitorização da doença hepática. Se as provas da função hepática se mantiverem elevadas de forma persistente ou não houver resolução dos sintomas do doente, a biópsia hepática está indicada para a exclusão de HAI.⁹

O anticorpo anti-ribossomal P é um marcador serológico possivelmente útil para diferenciar a HL e a HAI. Alguns estudos demonstraram que o anticorpo anti-ribossomal P é detetado em doentes com LES, mas não em doentes com HAI.^{40,41} Isto sugere que o anticorpo anti-ribossomal P podia ter utilidade no diagnóstico diferencial entre HL e

outras patologias hepáticas, nomeadamente HAI. No entanto, Calish et al. analisaram 96 doentes com HAI, dos quais 9 (9.3%) apresentaram anticorpos anti-ribossomal P.⁴² Outro estudo demonstrou ainda que alguns doentes com HL e HAI concomitantemente ou apenas HAI também tinham o anti-ribossomal P positivo, o que indica que a biópsia continua a ser o melhor método para diferenciar HL e HAI.¹² Esta controvérsia do papel dos anticorpos anti-ribossomal P na fisiopatologia do LES e da HAI demonstra a necessidade de mais estudos para a sua compreensão.

Desse modo, perante um doente diagnosticado com LES e manifestações de doença hepática, está recomendada uma história clínica completa assim como exame físico, seguida da realização de exames laboratoriais, com provas da função hepática, marcadores imunológicos, exames serológicos e podem ser também necessários exames imagiológicos mediante a suspeita.^{6,8} Em alguns casos, a histologia pode ser o único método capaz de indicar de forma fidedigna o diagnóstico definitivo, permitindo a escolha da terapêutica adequada.⁶

3.2.1. Alterações histopatológicas

Tendo em conta as várias causas possíveis de lesão hepática num quadro clínico de LES, compreende-se a diversidade de achados histológicos quando se procede a uma biópsia hepática nestes doentes. Na maioria dos casos, os achados vão ser específicos e característicos da patologia subjacente.⁶ Como exposto anteriormente, a biópsia hepática é fundamental, principalmente, para a distinção entre as hepatites lúpica e autoimune.

Os achados histológicos na HL são, muitas vezes, inespecíficos com infiltração inflamatória lobular ou periportal e com algum infiltrado linfóide.^{6,7} A observação de depósitos fortemente positivos de complemento 1q no fígado, através do recurso a estudo imunohistoquímico, sugere HL e pode ter impacto no prognóstico.^{9,13}

A HAI histologicamente é caracterizada por hepatite de interface, que é definida pela rutura e necrose do parênquima hepático pela combinação de infiltração de células inflamatórias, colestase e fibrose.⁶⁻⁸ Neste contexto, pode desenvolver-se necrose em ponte, necrose panlobular e multilobular e, finalmente, cirrose.^{7,9}

3.3. Tratamento da doença hepática no contexto de LES

A terapêutica a instituir vai depender da etiologia da doença hepática subjacente.

Em casos de toxicidade hepática por fármacos, deve-se proceder à redução da dose ou cessação total do fármaco. A infecção por VHB deve ser gerida com tratamento de suporte e com terapia antiviral. No caso da infecção por VHC, são usados antivirais de ação direta.²⁸ O tratamento indicado na CBP é ácido ursodesoxicólico.¹⁵ Em doentes com LES e SAF, recomenda-se a profilaxia primária com aspirina em baixa dose. Em situações de alto risco, a profilaxia deve ser com heparina de baixo peso molecular. Em doentes com história de evento vascular podem estar indicados anti-agregantes plaquetares ou anticoagulantes, esta escolha vai depender da estratificação do risco.³⁴

O tratamento da HAI divide-se em 2 fases, a fase de indução e a de manutenção, ambas com prednisolona e azatioprina, sendo que na segunda fase utiliza-se uma dose mais baixa de prednisolona. Por norma, esta terapêutica é prolongada, pelo menos, por dois anos.¹⁷

Ainda não há um tratamento específico globalmente aceite para a HL.⁹ A corticoterapia diminui as provas da função hepática e resolve os sintomas na maioria dos doentes sem complicações.⁸ A azatioprina também pode ser usada para evitar a recaída relacionada com a corticoterapia, especialmente em doentes com hepatite crónica ativa ou ALT elevada na altura do diagnóstico.⁹ O micofenolato de mofetil pode ser considerado quando a HL é refratária às outras terapêuticas.⁴³ É aceite que a corticoterapia pode diminuir as provas da função hepática na HL, contudo, há que considerar a esteatose hepática induzida por corticoterapia e a recidiva da HL após cessação da corticoterapia.⁹

3.4. Complicações e prognóstico

Uma das razões para a necessidade de distinguir HAI e HL é a implicação no prognóstico. Enquanto que a HL responde bem à terapêutica e tem uma evolução benigna sem complicações, a HAI é uma patologia mais agressiva e tem um mau prognóstico quando não é tratada.⁷

Apesar de a lesão hepática repetida e prolongada poder ter como consequência a insuficiência hepática, a maioria dos doentes com HL recuperam sem sequelas importantes.^{9,14} A doença hepática grave com hipertensão portal, cirrose ou encefalopatia hepática, é considerada rara no LES a não ser que os doentes manifestem uma patologia hepática concomitante, como esteatose hepática não alcoólica ou alcoólica, hepatite viral ou HAI.⁴⁴

A doença hepática não é a principal causa de morbidade e mortalidade em doentes com LES.^{6,7,9}

4. Conclusão

Embora não seja comum o fígado ser o órgão mais afetado, a disfunção hepática é um achado frequente entre os doentes com LES. Várias patologias podem estar na origem desta disfunção hepática. É fundamental a exclusão de todas as causas possíveis, como o álcool, fármacos indutores de lesão hepática, hepatites víricas, doenças autoimunes e distúrbios vasculares, antes de se atribuir à doença primária. A HL trata-se de um diagnóstico de exclusão. Os doentes podem apresentar-se com sintomas inespecíficos como náuseas, vômitos e fadiga ou assintomáticos apenas com as provas de função hepática alteradas. A suspeita de outra patologia para além do próprio LES aumenta perante uma disfunção hepática severa ou uma elevação muito significativa das provas de função hepática.

Considerando isto, deve-se proceder à colheita de história clínica, destacando a importância de identificar os hábitos alcoólicos e medicamentosos, seguida de exame físico, ponderar estudo imagiológico caso a caso. A biópsia é o último recurso quando existem dúvidas no diagnóstico e é particularmente importante na distinção de HAI e HL. O diagnóstico correto vai permitir instituir a terapêutica adequada. Se a lesão hepática for subjacente ao LES, ainda não há um tratamento globalmente aceite. Contudo, o tratamento da doença primária pode levar à normalização das provas de função hepática. Em termos de prognóstico, complicações e progressão para doença hepática avançada no LES são raras e na maioria dos casos ocorrem na concomitância de outra causa de hepatopatia.

Em suma, há a necessidade de melhor compreender os mecanismos fisiopatológicos exatos que estão na base do envolvimento hepático no LES. Há também incerteza na abordagem terapêutica da HL, o que poderá justificar mais estudos para responder a esta questão. O futuro deverá passar por um conhecimento mais abrangente de modo a desenvolver normas de orientação clínica claras, o que permitirá uma melhor capacidade diagnóstica e terapêutica das hepatopatias presentes no contexto clínico do LES.

5. Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador, o Dr. José Carlos Cardoso, pela sua colaboração, disponibilidade, empenho e transmissão de conhecimentos e competências necessárias para a elaboração desta revisão. Agradeço também ao Professor Doutor Américo Figueiredo pela sua contribuição e receptividade ao longo da concretização deste projeto.

Agradeço ainda à minha família por todo o apoio incondicional e palavras de incentivo, pois são um pilar fundamental nas minhas realizações. Obrigada pela confiança e inspiração que me fizeram querer ser mais e melhor.

Por último, agradeço aos meus amigos, pela compreensão, paciência e por todos os conselhos dados, essenciais nesta concretização.

A todos que fizeram parte desta minha etapa,

O meu sincero obrigada,

Ana Coutinho

6. Referências

1. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmune*. 2019; 96:1-13.
2. Mustafa M, Bawazir YM. Acute liver failure as the first feature of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*. 2021;41(2):469-74.
3. Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology*. 2019;158(3):153-60.
4. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021;17(9):515–32.
5. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011;45(5):436-41.
6. González-Regueiro JA, Cruz-Contreras M, Merayo-Chalico J, Barrera-Vargas A, Ruiz-Margáin A, Campos-Murguía A, et al. Hepatic manifestations in systemic lupus erythematosus. Vol. 29, *Lupus*. SAGE Publications Ltd; 2020. p.813-24.
7. Adiga A, Nugent K. Lupus hepatitis and autoimmune hepatitis (lupoid hepatitis). Vol. 353, *American Journal of the Medical Sciences*. Elsevier B.V.; 2017. p. 329–35.
8. Bessone F, Poles N, Roma MG. Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis. Vol. 6. *World Journal of Hepatology*. Baishideng Publishing Co; 2014. p. 394-409.
9. Afzal W, Haghi M, Hasni SA, Newman KA. Lupus hepatitis, more than just elevated liver enzymes. Vol.49, *Scandinavian Journal of Rheumatology*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 427-33.

10. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(9):1151–9.
11. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(11):ITC81-96.
12. Takahashi A, Abe K, Saito R, Iwadate H, Okai K, Katsushima F et al. Liver dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Internal Medicine*. 2013;52(13):1461-5.
13. Zheng R-H, Wang J-H, Wang S-B, Chen J, Guan W-M, Chen M-H. Clinical and immunopathological features of patients with lupus hepatitis. *Chinese Medical Journal* 2013;126(2):260-6
14. Piga M, Vacca A, Porru G, Cauli A, Mathieu A. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: incidence, clinical course and outcome of lupus hepatitis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2010; 28(4):504–10
15. Shizuma T. Clinical Characteristics of Concomitant Systemic Lupus Erythematosus and Primary Biliary Cirrhosis: A Literature Review. *Journal of Immunology Research*. 2015;2015:1–19.
16. Linzay CD, Sharma B, Pandit S. Autoimmune Hepatitis. 2022.
17. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Journal of Immunology Research*. 2019; 2019:1-19.
18. Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *The Lancet*. 1959;273(7063):65-9.
19. Diamantis I, Boumpas DT. Autoimmune hepatitis: evolving concepts. *Autoimmunity Reviews*. 2004;3(3):207-14.

20. Beisel C, Weiler-Normann C, Teufel A, Lohse AW. Association of autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus: A case series and review of the literature. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20(35): 12662.
21. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.
22. Ahmad A, Heijke R, Eriksson P, Wirestam L, Kechagias S, Dahle C et al. Autoantibodies associated with primary biliary cholangitis are common among patients with systemic lupus erythematosus even in the absence of elevated liver enzymes. *Clinical and Experimental Immunology*. 2021;203(1):22-31.
23. Cheng C, Wang Z, Wang L, Zhao J, Wang Q, Tian X, Li M, Zeng X. Clinical characteristics and prognosis of concomitant systemic lupus erythematosus and primary biliary cholangitis. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(5):1819-26
24. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet*. 2018;391(10139):2547-59.
25. Gebreselassie A, Aduli F, Howell CD. Rheumatologic Diseases and the Liver. *Clinics in Liver Disease*. 2019;23(2):247-61.
26. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2020;180:114147.
27. Chen M-H, Wu C-S, Chen M-H, Tsai C-Y, Lee F-Y, Huang Y-H. High Risk of Viral Reactivation in Hepatitis B Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(17):9116.
28. Mysore KR, Leung DH. Hepatitis B and C. *Clinics in Liver Disease*. 2018;22(4):703-22.
29. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Cervera R, Jiménez S, Trejo O, et al. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of

- hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2000;43(12):2801-6.
30. Mubashir Ahmed M, Berney SM, Wolf RE, Hearth-Holmes M, Hayat S, Mubashir E, et al. Prevalence of active hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2006;331(5):252-6.
 31. Wang S, Chen Y, Xu X, Hu W, Shen H, Chen J. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(60):102437-45.
 32. de Groot PG, de Laat B. Mechanisms of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Practical & Research Clinical Rheumatology*. 2017;31(3):334-41.
 33. Mezhov V, Segan JD, Tran H, Cicuttini FM. Antiphospholipid syndrome: a clinical review. *Medical Journal of Australia*. 2019;211(4):184-8.
 34. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*. 2017;76:10-20.
 35. de Santis M, Crotti C, Selmi C. Liver abnormalities in connective tissue diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2013;27(4):543-51.
 36. Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P. Nodular regenerative hyperplasia: evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(11):1400.
 37. Bakshi N, Gulati N, Rastogi A, Chougule A, Bihari C, Jindal A. Nodular regenerative hyperplasia - An under-recognized vascular disorder of liver. *Pathology- Research and Practice*. 2020; 216(4):152833
 38. Leung VKS, Loke TKL, Luk ISC, Ng WL, Chau TN, Law ST, et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with systemic lupus erythematosus: three cases. *Hong Kong Medical Journal*. 2009;15(2):139-42.

39. Berzigotti A, Frigato M, Manfredini E, Pierpaoli L, Mulè R, Tiani C, et al. Liver hemangioma and vascular liver diseases in patients with systemic lupus erythematosus. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(40):4503-8.
40. Ohira H. High frequency of anti-ribosomal P antibody in patients with systemic lupus erythematosus-associated hepatitis. *Hepatology Research*. 2004;28(3):137–9.
41. Hulseay M, Goldstein R, Scully L, Surbeck W, Reichlin M. Anti-ribosomal P antibodies in systemic lupus erythematosus: a case-control study correlating hepatic and renal disease. *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1995;74(3):252-6.
42. Calich AL, Viana VST, Cancado E, Tustumi F, Terrabuio DR, Leon EP, et al. Anti-ribosomal P protein: a novel antibody in autoimmune hepatitis. *Liver International*. 2013;33(6):909-13.
43. Tagawa Y, Saito T, Takada K, Kawahata K, Kohsaka H. Successful treatment of severe refractory lupus hepatitis with mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2016;25(5):543-6.
44. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35(11):2159–64.