

Reviewer #A:

**Q1. Vide dois documentos carregados no Portal da AMP.**

A1. We have performed all the required changes (Line 41, Line 47). Concerning L48 and as suggested, we have merged it with L49: “A mulher apresentava uma necrose hepática grave, revelada pelos altos níveis de aminotransferases (ALT 4893 U/L; AST 3138 U/L) e distúrbios de coagulação (tempo de protrombina; INR= 1.33)”. Also as suggested, we have rephrased L50: “Os marcadores serológicos para os vírus das hepatites A, B e C foram negativos; a pesquisa de ARN do HEV foi positiva no soro”

Reviewer #B

**Q2. The manuscript entitled “Increased Severity of Acute Hepatitis E by Genotype 3 in a Woman with Autoimmune Background” is very informative, well written, and the clinical/laboratory findings are very well explained and discussed. All the sections of the manuscript are correctly presented.**

A2. Many thanks for the positive comments of reviewer #B.

**Q3. I only detect a minor correction in Page 5, line 95: “...Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus...”**

A3. We have performed the correction as requested

Reviewer #C

**Q4. O trabalho apresentado dedica-se a um tema de importância emergente na vida clínica dos médicos europeus, em especial dos médicos portugueses. Destaca, através de um caso clínico, a importância de considerar a hepatite E como causa infecciosa a excluir perante um quadro de hepatite nos países desenvolvidos, local onde esta patologia é sub-diagnosticada. O trabalho apresentado destaca, na minha opinião, este aspecto, sendo clinicamente muito relevante.**

A4. Many thanks for the positive comments of reviewer #C.

**Q5. O trabalho apresenta-se com um título descritivo do caso e das características do caso que se pretendem destacar. No entanto, talvez não se devesse restringir demasiado a determinadas características (por exemplo, genótipo 3), devendo ser revista a nomenclatura utilizada. Por exemplo, em vez de “increased severity of acute hepatitis”, que pode ser algo confuso, porque não utilizar “severe acute hepatitis”? Mantém-se o destaque da possibilidade de uma hepatite grave causada pelo vírus E numa doente com determinadas características clínicas. Ainda a propósito do título, considero mais correcta a expressão**

**“numa mulher com patologia auto-imune” em vez de “autoimmune backroud” ou “historial autoimune”.**

A5. We have changed the title according to the reviewers instructions. English - “Severe acute hepatitis E in a woman with an autoimmune pathology. Portuguese: “Hepatite E aguda severa em mulher com patologia auto-imune”

**Q6. Short-title: “Hepatitis E and autoimmunity” em vez de “Hepatitis E and autoimmune”**

A6. We have changed accordingly.

**Q7. Keywords: escolhidas apenas em inglês;**

A7. We have added keywords in Portuguese

**Q8. É referida a emergência da Hepatite E em países desenvolvidos. Sendo que se destaca a necessidade de considerar a possibilidade de infecções autóctones por vírus da Hepatite E, a revisão sucinta da epidemiologia em Portugal (humana e ambiental) seria útil para destacar a real necessidade de considerar estas infecções.**

We have inserted a succinct review of the HEV epidemiology in Portugal as requested (lines 73-81). For this reason, new references had to be inserted. References renumbering were made throughout the text and the reference list was updated.

**Q9. Ao longo do trabalho é destacada frequentemente a gravidade da hepatite do caso apresentado, sendo esta gravidade aparentemente justificada pela elevação de transaminases, INR ligeiramente prolongado e também pela duração de internamento. Sendo o INR inferior a 1.5, foram identificados outros factores de gravidade? E a duração do internamento foi decorrente de complicações da hepatite ou principalmente resultado do tempo para investigação etiológica?**

A9. The severity of the case was assumed, not only due to the INR but also due to the markedly elevated transaminases (indicative of liver damage), together with the exuberant jaundice and complain of abdominal pain. We have characterized jaundice as “exuberant” in the text, to better reflect the condition of this case.

Discharge occurred upon the normalization laboratory parameters (mainly decrease of liver enzymes) and gradual recovery course, even before a laboratory hepatitis E diagnosis was made.

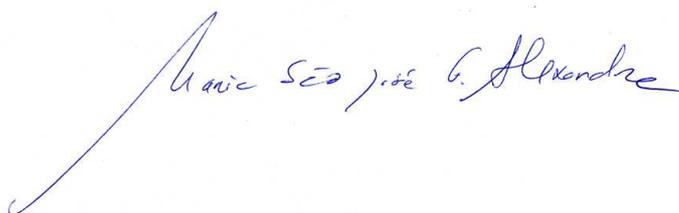
**Q10. Considera-se que a exuberância do quadro clínico seja decorrente de alguma forma de imunodesregulação. A par desta sugestão, os autores consideram algum mecanismo fisiopatológico responsável pelo processo? Há reavaliação ulterior dos títulos de ANA? Seria útil considerar isto, ou a importância de o fazer, uma vez que o próprio vírus da Hepatite E poderá levar ao aparecimento de auto-anticorpos, tal como já apresentado na literatura**

**portuguesa (Vieira CL, Baldaia C, Fatela N, Ramalho F, Cardoso C. Case of acute hepatitis E with concomitant signs of autoimmunity. World J Hepatol. 2013;5(3):152-5.)**

A10. The reviewer makes a good point. Unfortunately, no ANA follow up was performed, which would have been important to further characterize a potential autoimmune effect on the severity of the hepatitis. For this reason we have avoided further speculation about the mechanism responsible for the process.

To insert the reviewer suggestion we have inserted a sentence: "However, since no ANA or other autoimmune markers were screened for upon discharge or on follow up, a definitive association between the hepatitis E course and autoimmunity cannot be established. Nonetheless, such an association has been documented in a previous study from Portugal. <sup>9</sup>"

Porto, 20 March 2019

A handwritten signature in blue ink that reads "Maria São José Alexandre". The signature is fluid and cursive, with a long, sweeping underline that extends to the left.

**Maria São José Alexandre (MSJ Nascimento)**, PharmD, PhD  
Full Professor  
Head, Microbiology Laboratory  
Biological Sciences Department  
Faculty of Pharmacy, University of Porto  
Rua Jorge Viterbo Ferreira, 228  
4050-313 PORTO  
PORTUGAL  
Phone: +351 220428582  
e-mail: [saojose@ff.up.pt](mailto:saojose@ff.up.pt)  
Web : [www.ff.up.pt/saojose](http://www.ff.up.pt/saojose)  
<http://orcid.org/0000-0002-6157-4978>