

HEPATITE CRÓNICA: O ESPECTRO ETIOLÓGICO

Implicações para o tratamento

J. VELOSA, F. RAMALHO, F. SEREJO, R. MARINHO, M. CARNEIRO DE MOURA
Unidade de Hepatologia. Serviço de Medicina 2. Hospital de Santa Maria. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa.

RESUMO

Estudou-se a prevalência da hepatite crónica e das suas diferentes etiologias em doentes com idade superior a 10 anos, observados consecutivamente em consulta externa especializada dum hospital de referência. Considerando como hepatite crónica a elevação das transaminases por um período superior a 6 meses, 988 doentes (62% do total de doentes observados) foram classificados como tal: de etiologia vírica em 82% dos casos, metabólica em 2%, biliar em 2%, alcoólica em 11%, autoimune em 1,5% e idiopática em 2%. Na etiologia vírica predominava a infecção pelo vírus da hepatite B (65%), seguida do vírus da hepatite C (26%) e da hepatite delta (8%). Enquanto na hepatite C e delta todos os doentes se apresentaram com transaminases elevadas, na hepatite B isso ocorreu em 94% dos doentes AgHBe positivos e em 20% dos doentes anti-HBe positivos. Foram seleccionados para tratamento com interferão alfa 30% dos doentes com hepatite B crónica, 35% dos doentes com hepatite C crónica e 18% com hepatite delta crónica, o que mostra que uma fracção significativa de doentes com hepatite crónica vírica não têm, por diversas razões, indicação para terapêutica com interferão. À semelhança de outros estudos, também no nosso, embora dum modo mais acentuado, a etiologia vírica foi a forma predominante de hepatite crónica.

SUMMARY

Chronic hepatitis: The Aetiologic spectrum of the disease. Implications for the treatment

The prevalence of chronic hepatitis and its different aetiologies was studied in all patients above 10 years of age seen in the specialised outpatient clinic of our hospital over a 3 year period. Defining chronic hepatitis as a persistent elevation of the transaminases, 988 patients (62% of all the patients observed) were classified as follows: viral aetiology in 82%, metabolic in 2%, biliary in 2%, alcoholic in 11%, autoimmune in 1.5% and idiopathic in 2%. Among the viral group, hepatitis B virus infection was predominant (65%), followed by hepatitis C virus (26%) and delta hepatitis (8%). While the hepatitis C and delta patients presented high transaminases, in the HBsAg carriers this occurred in 94% and 20% of the HBeAg and anti-HBe-positive patients, respectively. Thirty per cent of the patients with chronic hepatitis B, 35% of those with chronic hepatitis C and 18% with delta hepatitis were selected for alpha interferon therapy. This demonstrated that in a significant proportion of patients with chronic viral hepatitis, therapy with interferon is not indicated. Corroborating other studies, with even stronger data, our study shows that viral aetiology is the most frequent type of chronic hepatitis.

INTRODUÇÃO

O conceito de hepatite crónica tem evoluído ao longo dos tempos, tendo passado duma noção predo-

minantemente histológica¹ para uma entidade nosológica definida bioquimicamente pela elevação persistente das transaminases, em particular da alanina aminotransferase. A tendência actual é para designar a

hepatite crónica segundo o agente etiológico e subdividi-la nos diferentes padrões histológicos, se possível quantificando a actividade necro-inflamatória^{2,3}. Esta perspectiva é distinta daquela até aqui utilizada em que a classificação da hepatite crónica estava praticamente conotada com o padrão histológico nomeado de hepatite crónica activa. De acordo com este novo critério, assente na actividade bioquímica e na etiologia, a maioria das doenças parenquimatosas e biliares do fígado são susceptíveis de serem incluídas na definição de hepatite crónica.

Os agentes etiológicos responsáveis pela hepatite crónica têm vindo progressivamente a ser melhor caracterizados, sendo hoje possível definir hepatites crónicas causadas pelos vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC) e vírus da hepatite delta (VHD), pelos tóxicos, em particular o álcool, os fármacos, diversas doenças metabólicas (doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de alfa₁-antitripsina), doenças em que os ductos biliares são o principal alvo da agressão (cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária) e, por fim, processos inflamatórios crónicos derivados de reactividade imune contra constituintes do próprio hospedeiro, como ocorre na hepatite crónica autoimune. O desenvolvimento de testes diagnósticos para estas diferentes causas de hepatite crónica e, muito especialmente a descoberta do VHC, vieram demonstrar que a verdadeira prevalência dos diversos tipos de hepatite crónica não está devidamente expressa nos poucos trabalhos dedicados a este assunto, que têm na maioria dos casos mais de uma dezena de anos⁴⁻⁶. Acresce ainda que muitos estudos partem do diagnóstico histológico de hepatite crónica activa para a avaliação etiológica, o que de certo modo restringe o espectro clínico da doença⁷. Uma classificação etiológica da hepatite crónica tem importantes implicações, não só na escolha das alternativas terapêuticas actualmente disponíveis, como também na avaliação do prognóstico⁸.

O objectivo deste trabalho foi determinar qual a prevalência das diferentes formas de hepatite crónica na experiência de uma consulta especializada em doenças do fígado dum hospital central universitário.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo compreende 988 doentes com o diagnóstico de hepatite crónica e idade superior a 10 anos, fazendo parte dum total de 1598 observados consecutivamente na consulta de Hepatologia do Hospital de Santa Maria no período compreendido entre Maio de 1989 e Julho de 1992.

A todos os doentes era pedido o AgHBs e, nos casos positivos, o AgHBe, o anti-HBe e o anti-delta. Nos casos negativos para aquele marcador era pesquisado o anticorpo contra o VHC (anti-VHC), pedido o doseamento dos lípidos, da ceruloplasmina, da alfa₁-antitripsina, do cobre sérico e urinário, do ferro sérico e saturação da transferrina e a pesquisa dos anticorpos antimúsculo liso, antinuclear e antimitocondrial. Nos doentes em que os testes acima mencionados não se revelavam elucidativos quanto ao diagnóstico e clini-

camente havia suspeita de doença das vias biliares era efectuada uma colangiografia endoscópica (CPRE). O diagnóstico de hepatite crónica era estabelecido se as transaminases persistiam elevadas para além de 6 meses, sendo a etiologia atribuída ao VHB se os doentes, além de persistentemente positivos para o AgHBs, tinham marcadores de replicação no soro (AgHBe ou ADN-VHB) ou no tecido hepático (AgHBc) ou, no caso de ausência dos marcadores de replicação, não tinham qualquer evidência clínica ou bioquímica de outra doença; ao VHC se possuíam anticorpos contra este vírus, confirmados por *immunoblot* (RIBA); ao VHD se eram positivos para o anti-delta total e o estudo histoquímico do tecido hepático revelava a presença do antígeno delta; ao álcool se havia história de consumo de álcool superior a 80 g/dia, estavam ausentes os marcadores víricos, e a biopsia hepática mostrava aspectos sugestivos de lesão alcoólica, nomeadamente esteatose, fibrose pericelular, corpos hialinos de Mallory e infiltrado neutrófilo dos espaços porta; à cirrose biliar primária se o anticorpo antimitocondrial estava presente e o fígado apresentava lesões sugestivas dessa doença, tais como redução do número e lesão dos ductos biliares e infiltrado linfocitário com eventual erosão da lâmina limitante do lóbulo; colangite esclerosante primária se a colangiografia mostrava os aspectos típicos desta afecção, nomeadamente múltiplas estenoses e dilatações das vias biliares intrahepáticas; à hemocromatose se, a par duma sideremia, ferritina e saturação da transferrina elevadas, a biopsia hepática revelava um excesso de ferro parenquimatoso; à doença de Wilson se a ceruloplasmina era baixa e os depósitos de cobre estavam aumentados no fígado; à deficiência de alfa₁-antitripsina se à presença de grânulos PAS-positivos nas células hepáticas se associava um fenótipo ZZ ou MZ; à autoimunidade se havia hipergamaglobulinemia e positividade para o anticorpo antinuclear ou antimúsculo liso, ou antimicrosómio; finalmente, a hepatite crónica era considerada idiopática se nenhuma das condições previamente descritas estava presente.

Aos doentes com hepatite crónica vírica com idade compreendida entre os 10 e os 65 anos era proposto tratamento com interferão alfa se as transaminases fossem superiores a 1,5 vezes ao normal e, no caso das hepatites B e delta, tivessem replicação vírica, apresentassem doença hepática compensada, ausência de doença renal, hematológica ou oncológica, não tivessem anticorpos para o vírus da imunodeficiência humana e tivessem contagens de leucócitos e plaquetas superiores a 1.500/mm³ e 70.000/mm³, respectivamente.

RESULTADOS

Novecentos e oitenta e oito doentes (62%) preenchiam os critérios atrás definidos: 813 (82,3%) com infecção vírica, 16 (1,6%) com hepatite crónica de origem metabólica (7 com hemocromatose, 6 com doença de Wilson e 3 com deficiência de alfa₁-antitripsina), 17 (1,7%) com doença biliar (14 com cirrose biliar e 3 com colangite esclerosante primária) 107 (10,8%) com

doença hepática alcoólica, 15 (1,5%) com hepatite crónica autoimune e 20 (2,0%) com hepatite crónica idiopática (Quadro 1).

Dos 833 doentes com infecção vírica, 532 (63,8%) tinham evidência serológica de infecção pelo VHB (172 AgHBe positivos, 362 anti-HBe positivos e 34

QUADRO 1 — Etiologia da hepatite crónica em 988 doentes

Hepatite crónica	N.º de doentes	%
Vírica	813	82.3
B	532	53.8
C	214	21.7
D	67	6.8
Metabólica	16	1.6
Hemocromatose	7	0.7
D. Wilson	6	0.6
Deficiência de alfa ₁ -antitripsina	3	0.3
Biliar	17	1.7
Cirrose biliar primária	14	1.4
Colangite esclerosante primária	3	0.3
Alcoólica	107	10.8
Com cirrose	88	8.9
Autoimune	15	1.5
Idiopática	20	2.0

negativos para ambos os marcadores — Fig. 1), 214 (26,3%) com hepatite C crónica e 67 (8,2%) com hepatite delta crónica.

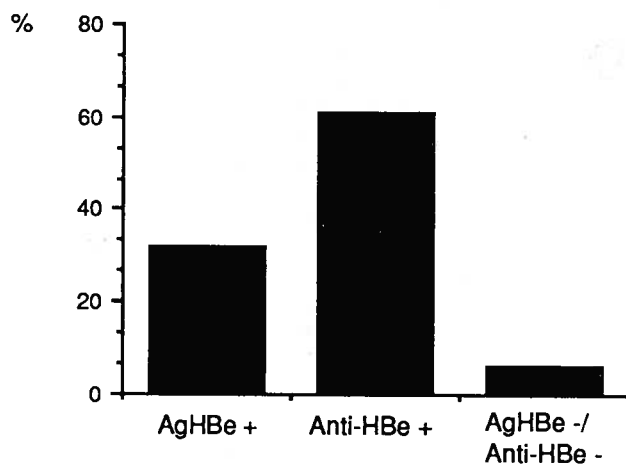


Fig. 1 — Prevalência do antígeno e anticorpo e nos portadores crónicos do AgHBs.

Cento e sessenta e dois doentes AgHBe positivos (94,2%) tinham as transaminases elevadas na altura da apresentação, ao contrário de apenas 64 (19,6%) dos portadores do anti-HBe. Foram incluídos em ensaios de terapêutica com interferão 163 doentes: 61 com hepatite B (32 AgHBe positivos e 29 anti-HBe positivos), 90 com hepatite C e 12 com hepatite delta. Na Fig. 2 pode ser observado o número de doentes com hepatite crónica AgHBe positiva e anti-HBe positiva tratados em cada ano desde a introdução do tratamento com interferão na nossa Unidade. É evidente o

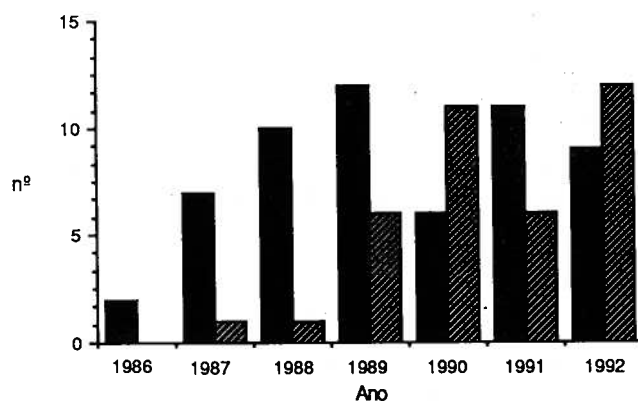


Fig. 2 — Doentes com hepatite B crónica tratados com interferão alfa. As barras a cheio representam os doentes AgHBe positivos e as barras a tracejado os doentes anti-HBe positivos.

número crescente de doentes com hepatite crónica anti-HBe positiva e a estabilidade ou, mesmo, diminuição da forma AgHBe positiva.

DISCUSSÃO

A hepatite crónica ocorre como resultado de infecção vírica, lesões tóxicas ou medicamentosas, reacções autoimunes ou doenças metabólicas. Os estudos mais pormenorizados sobre o diagnóstico etiológico da hepatite crónica mostraram uma incidência entre 1,6/100.000 e 3/100.000^{5,7}. Desconhece-se qual a incidência em Portugal, mas o nosso estudo mostra que, da mesma maneira que na Inglaterra e na Escandinávia, o tipo de hepatite crónica mais frequente é a vírica, em particular a forma associada ao VHB. Contudo, o padrão epidemiológico observado nos países nórdicos apresenta algumas variações quando comparado com o nosso, notando-se uma maior prevalência das formas autoimunes e criptogénicas naqueles países^{5,7,8}. O nosso trabalho tem uma maior dispersão etária, incluindo crianças, nas quais também se observa uma marcada prevalência da hepatite B⁹.

Nenhum trabalho faz referência, como é compreensível, à hepatite C crónica e apenas um menciona a hepatite delta⁹, as quais são responsáveis nos nossos doentes por 26% e 8%, respectivamente, das hepatites crónicas víricas. É provável que a maioria dos doentes que nesses estudos foram agrupados na hepatite não-A, não-B crónica estivessem efectivamente infectados pelo VHC¹⁰, o mesmo acontecendo com a hepatite criptogénica¹¹. No reduzido número de doentes (2%) em que não encontramos um agente causal, e que classificámos como hepatite crónica idiopática, é possível que alguns correspondam a infecção pelo VHC negativa para o anti-VHC¹², a hepatotoxicidade medicamentosa não diagnosticada, ou a esteatohepatite não-alcoólica¹³.

A predominância das formas víricas, muito acentuada no nosso trabalho, deve-se, pensamos nós, ao

facto da nossa Unidade funcionar como um centro privilegiado de referência para a hepatite vírica. Há, contudo, uma diferença clínica fundamental entre os doentes com hepatite B, por um lado, e os doentes com hepatite C e delta, por outro. Se bem que a maioria dos portadores do AgHBs e do anti-VHC tenham sido triados numa doação de sangue, verificou-se que dois terços dos primeiros eram portadores sem evidência clínica e bioquímica de doença hepática, nomeadamente no que se refere aos portadores anti-HBe positivos e que, pelo contrário, nos doentes com hepatite C e delta crónicas este diagnóstico era frequentemente estabelecido no decurso da investigação de transaminases elevadas. De modo que a prevalência efectiva de hepatite B e C crónicas foi muito semelhante na experiência da nossa Unidade. Reconhecemos ser discutível a inclusão dos portadores crónicos do AgHBs, anti-HBe positivos e com transaminases normais, no grupo dos doentes com hepatite crónica, no entanto cerca de um terço destes doentes vêm posteriormente a apresentar elevação das transaminases¹⁴ e mais de metade continuam a ter replicação vírica detectada pela *polymerase chain reaction* (PCR)^{14,15}. Em rigor e de acordo com Hoofnagle³, a hepatite B crónica define-se pela presença de transaminase persistentemente alteradas e replicação vírica, ficando, assim, por enquadrar a elevada percentagem de portadores do AgHBs com replicação detectada pela PCR e com transaminases normais. Por outro lado, pensamos que a designação de portador saudável deverá ser reservada para os portadores do AgHBs sem replicação detectada pela PCR, com transaminases normais e histologia hepática normal. A prevalência de 20% de hepatite crónica anti-HBe positiva aproxima-se dos 14% de replicação vírica observada por nós¹⁶ e por outros autores¹⁷ para este grupo de doentes. Presentemente, considera-se que a maioria destes doentes estão infectados exclusivamente, ou predominantemente, por um variante pré-core do VHB¹⁴.

A transposição do conceito de replicação vírica para a definição etiológica dos restantes tipos de hepatite vírica, implica que para o diagnóstico de hepatite C ou D crónica exigir-se-á a circulação do ARN dos respectivos vírus ou a presença no fígado de marcadores de replicação. Assim, numa percentagem variável de portadores do AgHBs, consoante o país e o grupo epidemiológico, a hepatite crónica pode não resultar directamente do VHB mas da eventual coinfeção pelo VHD ou pelo VHC. A presença de anti-VHC em 91% dos nossos doentes que teriam sido classificados como tendo hepatite não-A, não-B crónica no período anterior à descoberta do VHC, está de acordo com as taxas descritas por diversos autores usando os actuais testes¹⁸. A pesquisa do ARN do VHC reforçaria o diagnóstico de hepatite C crónica nos nossos casos, embora se saiba actualmente que os doentes anti-VHC positivos com transaminases elevadas têm viremia em praticamente 100% dos casos quando a detecção do ARN do VHC é feita com *primers* apropriados, isto é, da extremidade 5' não transcrita do genoma vírico¹⁸.

As etiologias metabólica e biliar têm uma expressão reduzida no nosso trabalho, o que está de acordo com

outros estudos^{5,7,9}. Olsson et al.⁷ incluíram um número significativo de doentes com colite ulcerosa e doença celíaca, cuja associação à hepatite crónica nos parece espúria.

Os nossos resultados reforçam a ideia que a hepatite crónica autoimune é uma doença rara em Portugal. O seu diagnóstico exige argúcia da parte do clínico, não só porque alguns casos estão associados à presença de anticorpos cuja pesquisa é inacessível à maioria dos laboratórios de rotina¹⁹, como o diagnóstico assenta muitas vezes em parâmetros indirectos, como a hiper-gamaglobulinemia, na ausência de autoanticorpos não específicos de órgão. Até há pouco tempo, mais precisamente até à descoberta dum marcador específico para o VHC, a fronteira com a hepatite não-A, não-B crónica era, até certo ponto, artificial dado que na última a ausência de marcadores serológicos víricos e de autoimunidade era um requisito para o diagnóstico. Os primeiros estudos de seroprevalência de anti-VHC em doentes com hepatite crónica autoimune revelaram que 40 a 80% eram positivos para aquele anticorpo²⁰⁻²² e trabalhos recentemente publicados^{23,24}, não só confirmaram estes dados preliminares, como demonstraram que a associação entre a hepatite autoimune e o anti-VHC não era circunstancial nem fruto dum artefacto laboratorial²⁵. Com efeito, cerca de 60% dos doentes com hepatite crónica autoimune de tipo 2 têm em circulação o ARN do VHC e as características clínicas, bioquímicas e imunológicas dos dois subtipos de hepatite crónica autoimune de tipo 2, isto é, positiva ou não para o VHC, são diferentes²³. A resposta aos corticóides ou ao interferão pode contribuir também para distinguir os dois subtipos^{23,24}.

A inclusão da lesão hepática provocada pelo álcool no conceito de hepatite crónica parece-nos justificável pela persistente elevação das transaminases, ainda que só raramente os aspectos histológicos possam ser enquadrados nas lesões hepáticas descritas como hepatite crónica activa^{6,26}. Contudo, a classificação da hepatite crónica foi sempre um tema controverso e a inclusão do álcool no conjunto dos agentes causadores de hepatite crónica já mereceu a atenção de outros autores^{27,28}.

O sinergismo dos diversos agentes etiológicos, actuando como cofactores, no estabelecimento da lesão hepática num dado doente não foi analisado nos nossos doentes, mas tem sido objecto de crescente interesse. Na hepatite crónica vírica é bem conhecida a associação entre o VHB e o VHD²⁹, embora a replicação simultânea dos dois vírus seja a excepção³⁰. Na hepatite crónica AgHBs positiva, a prevalência de anti-VHC varia entre 10 e 30%^{22,31}, sendo este anticorpo detectado mais frequentemente nos doentes sem replicação do VHB^{22,32-34}. Desconhece-se qual a proporção de doentes que têm replicação simultânea dos dois vírus. Também os doentes com doença hepática alcoólica têm uma prevalência aumentada de marcadores do VHB³⁵ e do VHC, notando-se inclusivé uma associação entre a gravidade das lesões hepáticas e a infecção pelo VHC³⁶⁻³⁸. Mas a relação mais surpreendente foi, talvez, a elevada prevalência de infecção por ambos os vírus em doentes com deficiência de alfa, -

-antitripsina. Num trabalho recente, Propst et al.³⁹ observaram que 55% dos doentes com deficiência de alfa₁-antitripsina e hepatite crónica activa ou cirrose tinham anticorpos contra o VHC e 32% evidência serológica de infecção pelo VHB. A ilação a retirar destas observações é que para a determinação da etiologia dum caso de hepatite crónica pode não ser suficiente a positividade para apenas um marcador; que os diversos agentes podem actuar reciprocamente; que o papel dos vírus parece ser ainda mais importante do que inicialmente se pensava; e que a biopsia hepática pode ser útil em revelar a existência de patologias concomitantes (ex.: infecção vírica e hemocromatose).

Apenas 30%, 35% e 18% dos doentes com hepatite B, C e delta crónica, respectivamente, foram seleccionados para tratamento com interferão. Os restantes não foram considerados para terapêutica antivírica por razões que se prenderam essencialmente com a idade, parâmetros hematológicos incompatíveis, incerteza quanto à aderência ao protocolo e a recusa na aceitação da biopsia hepática. Essa discrepância entre os potenciais candidatos e aqueles efectivamente tratados é ainda mais saliente nos doentes com hepatite delta crónica, onde o cepticismo por parte do clínico quanto à eficácia do interferão nestes doentes⁴⁰ se alia a prática, quase sempre activa, da toxicod dependência.

BIBLIOGRAFIA

- DE GROOTE J., DESMET V.J., GEDIGK P., et al.: A classification of chronic hepatitis. *Lancet*, 1968; 2: 626-28.
- SCHEUER P.J.: Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol*, 1991; 13: 372-74.
- HOOFNAGLE J.: Chronic hepatitis — clinical. In: Hoofnagle J. and Goodman Z., eds. *Liver biopsy. Interpretation for the 1990's. Clinicopathologic correlations in liver disease.* American Association for the Study of Liver Diseases, 1991; 112-28.
- BOYER J.L.: Chronic hepatitis — a perspective on classification and determinants of prognosis. *Gastroenterology*, 1976; 70: 1161-71.
- HODGES J.R., MILLWARD-SADLER G.H., WRIGHT R.: Chronic active hepatitis: the spectrum of disease. *Lancet*, 1982; 1: 550-52.
- ABREU B., BAPTISTA A., CARNEIRO DE MOURA M.: Hepatite crónica activa — experiência de 55 casos. *J Médico*, 1978; 97: 837-45.
- OLSSON R., LINDBERG J., WEILAND O., NILSSON L.: Chronic active hepatitis in Sweden. The etiologic spectrum, clinical presentation, and laboratory profile. *Scand J Gastroenterol*, 1988; 23: 463-70.
- KEATING J.J., O'BRIEN C.J., STELLON A.J., PORTMANN R.C., JOHNSON R.D., JOHNSON P.J., WILLIAMS R.: Influence of aetiology, clinical and histological features on survival in chronic active hepatitis: an analysis of 204 patients. *Q J Med*, 1987; 237: 59-66.
- BORTOLOTTI F., CALZIA R., VEGNENTE A., et al.: Chronic hepatitis in childhood: the spectrum of the disease. *Gut*, 1988; 29: 659-64.
- KUO G., CHOO Q.L., ALTER H.J., et al.: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*, 1989; 244: 362-64.
- JEFFERS L.J., HASAN F., DE MEDINA M., et al.: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among patients with cryptogenic chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology*, 1992; 15: 187-90.
- CRISTIANO K., DI BISCEGLIE A.M., HOOFNAGLE J.H., FEINSTONE S.M.: Hepatitis C viral RNA in serum of patients with chronic non-A, non-B hepatitis: detection by the polymerase chain reaction using multiple primer sets. *Hepatology*, 1991; 14: 51-55.
- HAY J.E., CZAJA A.J., RAKELA J., LUDWIG J.: The nature of unexplained chronic aminotransferases elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. *Hepatology*, 1989; 9: 193-97.
- VELOSA J.: Infecção crónica pelo vírus da hepatite B. História natural e influência da terapêutica com interferão. Editado por Velosa J., Lisboa, 1992.
- MONJARDINO J., VELOSA J., THOMAS H., CARNEIRO DE MOURA M.: Serum HBV DNA detected by PCR in dot blot negative HBV chronic carriers with active liver disease. *J Hepatol*, 1991; 13: 44-48.
- VELOSA J., MARINHO R., SEREJO F., RAMALHO F., CARNEIRO DE MOURA M.: Replicação do vírus da hepatite B: aparecimento dos vírus mutantes. *Rev Interno*, 1992; 4: S11-S16.
- BONINO F., ROSINA F., RIZZETTO M., et al.: Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe. *Gastroenterology*, 1986; 90: 1268-73.
- NAKATSUJI Y., MATSUMOTO A., TANAKA E., OGATA H., KIYOSAWA K.: Detection of chronic hepatitis C virus infection by four diagnostic systems: first-generation and second-generation enzyme-linked immunosorbent assay, second-generation recombinant immunoblot assay and nested polymerase chain reaction analysis. *Hepatology*, 1992; 16: 300-05.
- BUSCHENFELDE M.Z., LOHSE A.W., MANNS M., PORALLA T.: Autoimmunity and liver disease. *Hepatology*, 1990; 12: 354-63.
- ESTEBAN J.I., ESTEBAN R., VILADOMIU L., et al.: Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet*, 1989; 2: 294-96.
- LENZI M., BALLARDINI G., FUSCONI M., et al.: Type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Lancet*, 1990; 335: 258-59.
- VELOSA J., CARNEIRO DE MOURA M., MARINHO R., SARAIVA A., RAMALHO F.: Prevalência de anticorpos anti-VHC na hepatite crónica e no carcinoma hepatocelular. *Rev Gastroenterologia*, 1990; 7: 179-85.
- LINEL F., ABUAF N., FRANGEUL F., et al.: Liver/Kidney microsome antibody type I and hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1992; 16: 630-36.
- MAGRIN S., CRAXI A., FABIANO C., et al.: Hepatitis C replication in autoimmune chronic hepatitis. *J Hepatol*, 1992; 13: 364-67.
- McFARLANE I.G., SMITH H.M., JOHNSON P.J., BRAY G.P., VERGANI D., WILLIAMS R.: Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: pathogenetic factor or false-positive result? *Lancet*, 1990; 335: 754-57.
- CRAPPER R.M., BHATHAL P.S., MACKAY I.R.: Chronic active hepatitis in alcoholic patients. *Liver*, 1983; 3: 327-37.
- CONN H.O.: Chronic hepatitis: reducing an iatrogenic enigma to a workable puzzle. *Gastroenterology*, 1976; 70: 1182-84.
- MADDREY W.C.: Subdivisions of idiopathic autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1987; 7: 1372-75.
- RAMALHO F., VELOSA J., CARNEIRO DE MOURA M.: Infecção com o agente delta na doença

- hepática crónica e carcinoma hepatocelular. Um achado pouco frequente em Portugal. *J Médico*, 1985; 118: 405-09.
30. SALDANHA J., DI BLASI F., BLAS C., et al.: Detection of hepatitis delta virus RNA in chronic liver disease. *J Hepatol*, 1989; 9: 23-28.
 31. CHEN D.S., KUO G.C., SUNG J.L. et al.: Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: the Taiwan experience. *J Infect Dis*, 1990; 817-22.
 32. SÁNCHEZ-TAPIAS J.M., BARRERA J.M., COSTA J., et al.: Hepatitis C virus infection in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Ann Intern Med*, 1990; 112: 921-24.
 33. FONG T.L., DI BISCEGLIE A.M., WAGGONER J.G., BANKS S.M., HOOFNAGLE J.H.: The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 1991; 14: 64-67.
 34. FATTOVICH G., TAGGER A., BROLLO L., et al.: Hepatitis C virus infection in chronic hepatitis B virus carriers. *J Infect Dis*, 1991; 163: 400-02.
 35. INOUE K., KOJIMA T., KOYATA H., et al.: Hepatitis B virus antigen and antibodies in alcoholics: etiological role of HBV in liver diseases of alcoholic patients. *Liver*, 1985; 5: 247-52.
 36. PARÉS A., BARRERA J.A., CABALLERIA, et al.: Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. *Hepatology*, 1990; 12: 1295-99.
 37. MENDENHALL C.L., SEEFF L., DIEHL A.M., et al.: Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis: their prevalence and clinical relevance. *Hepatology*, 1991; 14: 581-89.
 38. TAKASE S., TAKADA N., ENOMOTO N., YASUHARA M., TAKADA A.: Different types of chronic hepatitis in alcoholic patients: does chronic hepatitis induced by alcohol exist? *Hepatology*, 1991; 13: 876-81.
 39. PROPST T., PROPST A., DIETZE O., JUDMAIER G., BRAUNSTEINER H., VOGEL W.: High prevalence of viral infection in adults with homozygous and heterozygous alpha₁-antitrypsin deficiency and chronic disease. *Ann Intern Med*, 1992; 117: 641-45.
 40. PORRES J.C., CARREÑO V., BARTOLOMÉ J., MORENO A., GALIANA F., QUIROGA J.A.: Treatment of chronic delta infection with recombinant human interferon alpha 2c at high doses. *J Hepatol*, 1989; 9: 338-44.