

Associação entre hepatite autoimune e lúpus eritematoso sistêmico: Relato de caso

Association between autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus: Case report

Asociación entre hepatitis autoinmune y lupus eritematoso sistémico: Reporte de caso

Recebido: 17/12/2025 | Revisado: 24/12/2025 | Aceitado: 25/12/2025 | Publicado: 26/12/2025

Mariana de Andrade Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6694-0319>

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: mariananogueira1997@gmail.com

Carolina Yume Arazawa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4080-7087>

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: carolinayumemed@gmail.com

Resumo

As doenças autoimunes vêm apresentando aumento de incidência global, impulsionado por fatores ambientais, genéticos e de estilo de vida. Entre elas, o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a hepatite autoimune (HAI) destacam-se pela complexa interação imunológica e potencial de gravidade quando associadas. Este trabalho relata o caso de uma paciente de 14 anos, previamente acompanhada por comorbidades psiquiátricas, que desenvolveu quadro clínico compatível com HAI concomitante ao LES. O manejo incluiu imunossupressão, resultando em melhora clínica e laboratorial. Ressalta-se a importância do acompanhamento multidisciplinar, considerando o potencial de gatilhos emocionais para exacerbações de doenças autoimunes. A correlação entre HAI e LES representa um desafio diagnóstico e terapêutico, exigindo profissionais capacitados para identificação precoce, condução terapêutica e prevenção de complicações graves. Este relato, portanto, visa contribuir para a compreensão e o reconhecimento clínico da concomitância HAI-LES, reforçando a necessidade de investigações direcionadas em pacientes com suspeitas de múltiplas doenças autoimunes.

Palavras-chave: Hepatite autoimune; Lúpus eritematoso sistêmico; Doenças autoimunes.

Abstract

Autoimmune diseases have been increasing in global incidence, driven by factors such as environment, genetics and lifestyle. Among these factors, systemic lupus erythematosus (SLE) and autoimmune hepatitis (AIH) stand out due to their complex immunological interaction and potential severity when associated. This study reports the case of a 14-year-old patient, previously accompanied by psychiatric comorbidities, who developed clinical symptoms compatible with AIH concomitantly with SLE. Management included immunosuppression, which resulted in clinical and laboratory improvement. The importance of multidisciplinary follow-up is emphasized, considering the potential of emotional triggers for exacerbations of autoimmune diseases. The correlation between AIH and SLE represents a diagnostic and therapeutic challenge, requiring professionals trained for early identification, therapeutic management and prevention of serious complications. This report, therefore, aims to contribute to the understanding and clinical recognition of AIH-SLE combined, reinforcing the need for targeted investigations in patients with suspected multiple autoimmune diseases.

Keywords: Autoimmune hepatitis; Systemic lupus erythematosus; Autoimmune diseases.

Resumen

Las enfermedades autoinmunes han aumentado en incidencia global, impulsadas por factores ambientales, genéticos y de estilo de vida. Entre ellos, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la hepatitis autoinmune (HAI) destacan por su compleja interacción inmunológica y su potencial gravedad cuando se asocian. Este estudio reporta el caso de una paciente de 14 años, previamente acompañada de comorbilidades psiquiátricas, que desarrolló cuadro clínico compatible con HAI de forma concomitante con LES. El manejo incluyó inmunosupresión, lo que resultó en mejoría clínica y de laboratorio. Se enfatiza la importancia del seguimiento multidisciplinario, considerando el potencial de los desencadenantes emocionales para las exacerbaciones de enfermedades autoinmunes. La correlación entre HAI y LES representa un desafío diagnóstico y terapéutico, requiriendo profesionales capacitados para la identificación temprana, manejo terapéutico y prevención de complicaciones graves. Por lo tanto, este informe tiene como objetivo contribuir a la comprensión y el reconocimiento clínico de HAI-LES combinados, reforzando la necesidad de investigaciones específicas en pacientes con sospecha de múltiples enfermedades autoinmunes.

Palabras clave: Hepatitis autoinmune; Lupus eritematoso sistémico; Enfermedades autoinmunes.

1. Introdução

Os adventos tecnológicos e a modernização mundial vêm trazendo maiores estímulos ao cotidiano. A rapidez com a qual a vida acontece, associada a mudanças de hábitos, carrega componentes perniciosos à saúde populacional, muitas vezes subestimados, motivo pelo qual se faz necessário o estudo de doenças que, apesar de ainda possuírem fisiopatologia desconhecida, vêm aumentando em incidência e gravidade. Nesse sentido, é indiscutível que as doenças autoimunes representam grande parcela desses diagnósticos, as quais vêm atingindo níveis epidêmicos, com aumento em incidência de mais de 10% ao ano (Lerner, 2015). Conhecê-las traz maior segurança à comunidade científica, podendo-se prover diagnósticos precoces e tratamento correto, evitando desfechos irreversíveis e permitindo que os pacientes vivam melhor e por mais tempo (Miller, 2023).

As doenças autoimunes não possuem etiologia completamente elucidada. Sabe-se que, o organismo, quando deflagrado por gatilhos externos, pode apresentar resposta imunológica enfraquecida e errônea, devido às deficiências intrínsecas ao mecanismo de defesa celular presente em indivíduos predispostos geneticamente (Sucher et al., 2019).

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é provavelmente a principal patologia lembrada por profissionais e leigos quando se fala em autoimunidade. Trata-se de uma doença crônica e multissistêmica, na qual a deposição de imunocomplexos – componentes do sistema imunológico inicialmente direcionados à autodefesa do organismo - ocorre de forma desregulada e patológica, prejudicando sistema cardiovascular, pulmonar, cutâneo, renal, neurológico, dentre outros (Ameer et al., 2022).

Por sua vez, outras doenças autoimunes podem ser observadas em concomitância com o LES, as quais possuem desenvolvimento independente e, se não identificadas, o desfecho pode ser dramático e irreversível, uma vez que o tratamento também precisa ser direcionado. A hepatite autoimune (HAI), antigamente chamada de “hepatite lupoide”, apresenta características independentes e, atualmente, sabe-se que o seu desenvolvimento pode ocorrer de forma inexorável ao LES, inclusive com critérios diagnósticos distintos (Harrington et al., 2022).

Este trabalho relata o caso de uma paciente de 14 anos, previamente acompanhada por comorbidades psiquiátricas, que desenvolveu quadro clínico compatível com HAI concomitante ao LES.. A associação destas patologias é rara, com poucos relatos de casos na literatura. Neste trabalho serão discutidas as suas particularidades, além de análises diagnósticas e terapêuticas, a fim de contribuir para um maior preparo profissional na avaliação e manejo desta associação, promovendo a melhora de sobrevida destes pacientes.

2. Metodologia

O presente estudo é retrospectivo, de caráter descritivo, observacional de natureza qualitativa e, do tipo relato de caso (Pereira et al., 2018; Yin, 2015). Os dados foram coletados a partir do prontuário da paciente atendida no Setor de Reumatologia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (Avenida Senador Filinto Müller, 355 – Vila Ipiranga, Campo Grande – Mato Grosso do Sul, CEP 79080-190), com base em consultas realizadas previamente à elaboração deste relato.

Foram analisadas as seguintes variáveis: dados epidemiológicos, história clínica, histórico patológico pregresso, hábitos de vida e exames complementares. Nenhuma informação que possibilite a identificação da participante foi utilizada.

Os dados foram mantidos em sigilo, em conformidade com as diretrizes estabelecidas pelas Resoluções nº 466/2012, nº 510/2016 e nº 580/2018 do Conselho Nacional de Saúde, bem como pela Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (Lei nº 13.709/2018).

A paciente e seus responsáveis legais foram esclarecidos quanto aos objetivos e procedimentos do estudo, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), ambos

aceitos pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian. O projeto foi aprovado sob o CAAE nº 90057925.8.0000.0320 e Parecer nº 7.875.092, emitido em 1º de outubro de 2025.

3. Resultados e Discussão

Paciente do sexo feminino, 14 anos, estudante, com antecedentes psiquiátricos de transtorno depressivo maior e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, em acompanhamento especializado. Em 2021, iniciou quadro clínico sugestivo de hepatite aguda, sendo investigada pela hepatologia pediátrica.

Na avaliação laboratorial inicial, observou-se importante elevação de enzimas hepatocelulares e canaliculares, com destaque para GGT aproximadamente 10 vezes o limite superior da normalidade (1076 U/L), fosfatase alcalina de 200 U/L, TGO de 66 U/L e TGP de 70 U/L. Os exames de função hepática evidenciaram prolongamento do tempo de protrombina, elevação de bilirrubinas totais (2,3 mg/dL), hipergamaglobulinemia à custa de aumento de imunoglobulina G e hipoalbuminemia. Sorologias para hepatites virais A, B e C foram negativas. A investigação imunológica revelou positividade do anticorpo anti-músculo liso (ASMA) em titulação de 1:80, com anticorpos anti-LKM1 e anti-mitocôndria não reagentes. O hemograma inicial demonstrou plaquetopenia discreta ($148.000/\text{mm}^3$) e leucócitos dentro da normalidade.

A ultrassonografia abdominal realizada em 2021 evidenciou sinais de hepatopatia parenquimatosa crônica, esplenomegalia homogênea e dilatação do sistema porta. Exames endoscópicos complementares com biópsias entre 2021 e 2022 mostraram duodenite crônica leve, discreta hipotrofia vilositária e aumento de linfócitos intraepiteliais, além de esofagite leve e infecção por *Helicobacter pylori*, sem critérios histológicos para doença celíaca. A associação dos achados clínicos, laboratoriais, sorológicos (ASMA positivo e hiper-IgG) e de imagem confirmou o diagnóstico de hepatite autoimune tipo 1.

Após a confirmação diagnóstica, foi iniciado tratamento imunossupressor com corticoterapia associada à azatioprina, com resposta clínica e laboratorial parcial. Em virtude da idade jovem, da presença de citopenias e da natureza autoimune da doença, a paciente foi encaminhada para avaliação reumatológica entre 2023 e 2024, com o objetivo de investigação de comorbidades autoimunes associadas.

Na avaliação reumatológica, novos achados imunológicos e sistêmicos foram identificados, incluindo fator antinuclear (FAN) reagente em titulação de 1:160, com padrão nuclear pontilhado grosso, plaquetopenia leve recorrente ($130.000\text{--}150.000/\text{mm}^3$), complemento persistentemente reduzido (C4 entre 10–15 mg/dL e CH50 entre 35–46), além de teste de Coombs direto positivo. A análise urinária revelou proteinúria discreta e intermitente (até 224 mg/24h), ocasional hematúria — atribuída ao período menstrual — e ausência de comprometimento da função renal, com creatinina e ureia normais.

No espectro de manifestações sistêmicas, o ecocardiograma transtorácico realizado em 2024 evidenciou pequeno derrame pericárdico lateral de aproximadamente 4 mm, sem repercussões hemodinâmicas, além de insuficiências mitral mínima e tricúspide discreta, consideradas fisiológicas. A avaliação imunológica complementar demonstrou persistência do ASMA, negatividade de anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP e anti-SSA/SSB, além de IgE elevada. Esses achados preencheram critérios hematológicos, serológicos e sistêmicos compatíveis com o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico concomitante à hepatite autoimune.

Durante o seguimento entre 2023 e 2025, observou-se melhora parcial da função hepática, embora com flutuações de enzimas hepáticas, manutenção de hipergamaglobulinemia e persistência de sinais ultrassonográficos de hepatopatia crônica e esplenomegalia homogênea. Não houve evidências de comprometimento renal estrutural ou funcional.

Foi associada hidroxicloroquina ao esquema terapêutico, com boa resposta clínica e estabilidade das manifestações sistêmicas. A paciente permanece em acompanhamento ambulatorial regular com as equipes de hepatologia e reumatologia, apresentando redução progressiva de enzimas hepatocelulares, melhora das alterações hematológicas e baixos níveis de

atividade inflamatória. Ressalta-se, ainda, a manutenção do acompanhamento psiquiátrico e psicoterápico, considerando o papel do estresse emocional como possível fator desencadeante ou modulador da atividade de doenças autoimunes, conforme descrito na literatura (Miller, 2023).

Os achados clínicos, laboratoriais e evolutivos observados nesta paciente ilustram uma apresentação incomum de hepatite autoimune tipo 1 associada ao lúpus eritematoso sistêmico durante a adolescência (Aringer et al., 2019). Os resultados apresentados permitem uma discussão mais ampla acerca dos aspectos epidemiológicos, da variabilidade clínica, dos desafios diagnósticos e das abordagens terapêuticas da hepatite autoimune, bem como de sua associação com doenças autoimunes sistêmicas, em especial o lúpus eritematoso sistêmico (Efe, 2014).

A hepatite autoimune (HAI) é uma condição rara na população pediátrica e adolescente, sendo mais frequentemente diagnosticada em adultos e idosos. Apresenta ampla variabilidade epidemiológica, podendo acometer ambos os sexos e diferentes grupos étnicos (Shiffman, 2024). Entretanto, observa-se maior prevalência no sexo feminino, embora haja evidências de aumento progressivo de casos em indivíduos do sexo masculino (Komori, 2021; Covelli et al., 2021). Dessa forma, a suspeita clínica de HAI configura-se como um desafio diagnóstico, especialmente devido às múltiplas formas de apresentação clínica e à heterogeneidade epidemiológica da doença.

Do ponto de vista clínico-laboratorial, pacientes podem apresentar-se assintomáticos, com alterações detectadas incidentalmente, sobretudo em quadros de início insidioso. Em contrapartida, manifestações clínicas exuberantes podem ocorrer, especialmente em casos de diagnóstico tardio, incluindo icterícia, cirrose hepática, insuficiência hepática aguda e encefalopatia hepática, além de alterações significativas de enzimas canaliculares associadas à disfunção hepatocelular grave (Muratori, 2023). A HAI é classificada didaticamente em tipo 1 — a forma mais prevalente, de evolução geralmente mais lenta e frequentemente associada a outras doenças autoimunes, caracterizada pela positividade do anticorpo anti-músculo liso — e tipo 2, menos comum, de curso mais agressivo, predominante em crianças e adolescentes, com positividade do anticorpo anti-microsossomos hepáticos e renais tipo 1 (anti-LKM1) (Manns et al., 2010; Sokollik et al., 2018).

O diagnóstico da HAI baseia-se na correlação entre dados clínicos, laboratoriais, sorológicos e de imagem (Vergani, 2011). Assim como observado no caso apresentado, são comuns elevações de transaminases hepáticas e imunoglobulina G, refletindo o dano imunomediado ao parênquima hepático. A identificação de autoanticorpos específicos, como o anti-músculo liso — positivo nesta paciente — ou o anti-LKM1, constitui etapa fundamental da investigação diagnóstica (Harrington et al., 2022).

Ademais, é imprescindível a exclusão de outras etiologias de hepatopatia, como hepatites virais, hepatotoxicidade medicamentosa, doenças de depósito, hepatopatia alcoólica ou doença hepática gordurosa associada à síndrome metabólica (Kim, 2023).

O tratamento da HAI consiste essencialmente em imunossupressão, com o uso de glicocorticoides associados a imunossupressores, sendo a azatioprina amplamente empregada como terapia de manutenção. Na maioria dos casos, é possível alcançar remissão clínica e laboratorial com tratamento adequado, associado a seguimento clínico prolongado. Em situações refratárias ou de falência hepática avançada, o transplante hepático pode ser indicado, embora não elimine completamente o risco de recorrência da doença (Sokollik et al., 2018).

Historicamente, a HAI já foi considerada uma manifestação hepática secundária do lúpus eritematoso sistêmico (LES); entretanto, evidências atuais demonstram tratar-se de uma entidade clínica distinta, ainda que ambas compartilhem mecanismos imunopatogênicos semelhantes (Muratori, 2023; Wang, 2022). O LES é uma doença autoimune sistêmica, de etiologia multifatorial, caracterizada por desregulação imunológica e produção de autoanticorpos, como o fator antinuclear e o anti-DNA de dupla hélice (Yu, 2021). Seu diagnóstico baseia-se na associação de manifestações clínicas compatíveis com

critérios imunológicos, conforme estabelecido pelo American College of Rheumatology (ACR) e pela European League Against Rheumatism (EULAR) (Ameer et al., 2022; Lazar, 2023).

A concomitância entre HAI e LES, como observada neste caso, é rara e representa um importante desafio diagnóstico e terapêutico. A sobreposição de manifestações clínicas e laboratoriais exige investigação cuidadosa e vigilância contínua para identificação de possíveis acometimentos sistêmicos relacionados ao lúpus, incluindo envolvimento renal, hematológico, cardiovascular e seroso. O tratamento do LES nesses casos baseia-se no uso de hidroxicloroquina, frequentemente associada a glicocorticoides e imunossupressores, como a azatioprina, permitindo controle da atividade sistêmica da doença e prevenção de danos orgânicos irreversíveis (Czaja, 2014).

Nesse contexto, o relato de casos envolvendo a associação entre HAI e LES assume grande relevância científica, contribuindo para a ampliação do conhecimento sobre apresentações clínicas incomuns, estratégias diagnósticas e abordagens terapêuticas integradas, especialmente em populações pediátricas e adolescentes (Mieli-Vergani, 2018).

4. Conclusão

Nessa perspectiva, a HAI vem sendo reconhecida como uma doença de características próprias e de evolução exclusiva. Quando associada ao LES, percebe-se uma adição à complexidade de ambos os diagnósticos, pois a identificação conjunta dessas condições demanda profissionais experientes e capacitados, a fim de evitar progressão para eventos fatais. Com o tratamento certo, pode-se propiciar o pleno equilíbrio entre ambas as condições, com diagnóstico precoce, redução de casos graves, redução de tempo de internação e gastos em saúde, com consequente melhora em qualidade de vida para os pacientes. Deve-se fomentar a realização de mais estudos robustos sobre o assunto para que esse cenário seja atingido o quanto antes.

Referências

- Ameer, M. A., Chaudhry, H., Mushtaq, J., Khan, O. S., Babar, M., Hashim, T., Zeb, S., Tariq, M. A., Pattolla, S. R., Ali, J., Hashim, N., & Hashim, S. (2022). An overview of systemic lupus erythematosus (SLE) pathogenesis, classification, and management. *Cureus*, 14(10), e30330. <https://doi.org/10.7759/cureus.30330>
- Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J. S., Wofsy, D., Boumpas, D. T., Kamen, D. L., Jayne, D., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Diamond, B., Gladman, D. D., Hahn, B., Hiepe, F., Jacobsen, S., Khanna, D., ... Johnson, S. R. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(9), 1151–1159. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819>
- Covelli, C., Sacchi, D., Sarcognato, S., Cazzagon, N., Grillo, F., Baciocchi, F., Fanni, D., Cacciato, M., Maffei, V., & Guido, M. (2021). Pathology of autoimmune hepatitis. *Pathologica*, 113(3), 241–252. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-241>
- Czaja, A. J. (2014). Autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus. *Digestive Diseases and Sciences*, 59(12), 3045–3057. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3312-6>
- Efe, C., & Ozaslan, E. (2014). Autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus: A distinct clinical entity? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 26(6), 635–639. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000083>
- Harrington, C., Krishnan, S., Mack, C. L., Cravedi, P., Assis, D. N., & Levitsky, J. (2022). Noninvasive biomarkers for the diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 76(6), 1862–1876. <https://doi.org/10.1002/hep.32538>
- Kim, J. H. (2023). Diagnosis of autoimmune hepatitis. *Korean Journal of Gastroenterology*, 81(2), 66–71. <https://doi.org/10.4166/kjg.2023.001>
- Komori, A. (2021). Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clinical and Molecular Hepatology*, 27, 58–67. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0189>
- Lazar, S., & Kahlenberg, J. M. (2023). Systemic lupus erythematosus: New diagnostic and therapeutic approaches. *Annual Review of Medicine*, 74, 339–352. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032611>
- Lerner, A., Jeremias, P., & Matthias, T. (2015). The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *International Journal of Celiac Disease*, 3(4), 151–155. <https://doi.org/10.12691/ijcd-3-4-8>

- Manns, M. P., Czaja, A. J., Gorham, J. D., Krawitt, E. L., Mieli-Vergani, G., Vergani, D., & Vierling, J. M. (2010). Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 51(6), 2193–2213. <https://doi.org/10.1002/hep.23584>
- Mieli-Vergani, G., Vergani, D., Baumann, U., Czubkowski, P., Debray, D., Dezsofi, A., Fischler, B., Gupte, G., Hierro, L., Indolfi, G., Jahnel, J., Smets, F., Verkade, H. J., & Hadžić, N. (2018). Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee position statement. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 66(2), 345–360. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001801>
- Miller, F. W. (2023). The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: An urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment and prevention. *Current Opinion in Immunology*, 80, 102266. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102266>
- Muratori, L., Lohse, A. W., & Lenzi, M. (2023). Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ*, 380, e070201. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070201>
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free ebook]. Santa Maria: Editora da UFSM.
- Shiffman, M. L. (2024). Autoimmune hepatitis: Epidemiology, subtypes, and presentation. *Clinical Liver Disease*, 28(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.06.002>
- Sokollik, C., McLin, V. A., Vergani, D., Terziroli Beretta-Piccoli, B., & Mieli-Vergani, G. (2018). Juvenile autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 95, 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.007>
- Sucher, E., Sucher, R., Gradistanac, T., Brandacher, G., Schneeberger, S., & Berg, T. (2019). Autoimmune hepatitis—Immunologically triggered liver pathogenesis—Diagnostic and therapeutic strategies. *Journal of Inflammation Research*, 12, 103–114. <https://doi.org/10.2147/JIR.S943704>
- Vergani, D., Mieli-Vergani, G., & Mackay, I. R. (2011). Autoimmune hepatitis: A review of current diagnosis and treatment. *Journal of Hepatology*, 55(1), 171–182. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.10.012>
- Wang, C.-R., & Tsai, H.-W. (2022). Autoimmune liver diseases in systemic rheumatic diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 28(23), 2527–2545. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i23.2527>
- Yin, R. K. (2015). O estudo de caso. Editora Bookman.
- Yu, H., Nagafuchi, Y., & Fujio, K. (2021). Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules*, 11(7), 928. <https://doi.org/10.3390/biom11070928>