

Incidencia y prevalencia de hepatitis autoinmune en el área sanitaria del Hospital de Sagunto

J. Primo, C. Merino, J. Fernández, J.R. Molés, P. Llorca y J. Hinojosa

Unidad de Digestivo. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia. España.

RESUMEN

Durante los años 1990 a 2003, en el área de cobertura del Hospital de Sagunto (Valencia), con una población asistida de 112.003 habitantes de más de 14 años de edad (54.622 varones y 57.381 mujeres), se diagnosticaron 13 casos de hepatitis autoinmune (HAI). Los criterios diagnósticos utilizados fueron los del International Autoimmune Hepatitis Group, y se excluyó a los pacientes que, pese a tener un diagnóstico probable de HAI, presentaban infección por el virus de la hepatitis C. El diagnóstico fue probable en 1 y definitivo en 12 pacientes. Todos los casos, 11 mujeres y 2 varones de $45,9 \pm 12,2$ años de edad (límites, 28-66), se clasificaron como HAI tipo 1. Entre la población de más de 14 años de edad, la incidencia media anual de HAI fue de 0,83 casos/100.000 habitantes (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,44-1,42; límites: 0-2,68), y se observó una tendencia significativa ($b = 0,132$; $p = 0,019$) a su incremento. La incidencia fue mayor en mujeres que en varones (riesgo relativo = 5,24; IC del 95%, 1,16-23,62). En mujeres, la incidencia media anual fue de 1,37 (IC del 95%, 0,68-2,46; límites: 0-3,49), y en varones, de 0,26 (IC del 95%, 0,02-0,96; límites: 0-1,83). Por edades, la incidencia media anual máxima se observó en el grupo de 55-64 años (1,6 casos/100.000 habitantes). La prevalencia de HAI en septiembre de 2003 era de 11,61 casos/100.000 habitantes de más de 14 años de edad (IC del 95%, 6,78-19,86). En varones, la prevalencia era de 3,66 (IC del 95%, 1-13,35), y en mujeres, de 19,17 (IC del 95%, 10,70-34,33).

INCIDENCE AND PREVALENCE OF AUTOIMMUNE HEPATITIS IN THE AREA OF THE HOSPITAL DE SAGUNTO (SPAIN)

Thirteen cases of autoimmune hepatitis (AIH) were diagnosed from 1990 to 2003 in the area of the Hospital de Sagunto (Valencia, Spain), which attends a population of 112,003 in-

habitants aged more than 14 years (54,622 males and 57,381 females). The diagnostic criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group were used and patients who, despite having a probable diagnosis of AIH, presented hepatitis C virus infection were excluded. The diagnosis was probable in one patient and definitive in 12. All patients, 11 females and two males aged 45.9 ± 12.2 years (range: 28-66), were classified as AIH type 1. Among the population aged more than 14 years, the mean annual incidence of AIH was 0.83 cases/100,000 inhabitants (95% CI, 0.44-1.42) (range: 0-2.68), showing a significant trend to increase ($b = 0.132$; $p = 0.019$). The incidence was higher in women than in men (RR = 5.24; 95% CI, 1.16-23.62). The mean annual incidence was 1.37 (95% CI, 0.68-2.46) (range: 0-3.49) in women and was 0.26 (95% CI, 0.02-0.96) (range: 0-1.83) in men. By age, the maximum mean annual incidence was observed in the group aged 55-64 years (1.6 cases/100,000 inhabitants). The prevalence of AIH in September 2003 was 11.61 cases/100,000 inhabitants aged more than 14 years (95% CI, 6.78-19.86). The prevalence was 3.66 (95% CI, 1-13.35) in men and was 19.17 (95% CI, 10.70-34.33) in women.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatopatía inflamatoria crónica predominantemente periportal y progresiva, de etiología desconocida, asociada a autoanticuerpos circulantes e hipergammaglobulinemia, que responde habitualmente al tratamiento inmunosupresor¹. La HAI puede afectar a todas las edades y a ambos sexos, aunque es más frecuente en las mujeres que en los varones (relación aproximada de 4:1). Aunque se han propuesto varias clasificaciones de la HAI según el tipo de autoanticuerpos circulantes, sólo la subdivisión en tipo 1 (antinucleares [ANA] o antimusculo liso [SMA] positivos) y tipo 2 (microsomales de hígado y riñón [LKM1] positivos) es de uso habitual^{1,2}, si bien su utilidad práctica se ha puesto en entredicho.

Los criterios diagnósticos de HAI actualmente utilizados, basados en un sistema de puntuación de distintas variables

Correspondencia: Dr. J. Primo Vera.
Unidad de Digestivo. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto.
Avda. Ramón y Cajal, s/n. 46520 Puerto de Sagunto. Valencia. España.
Correo electrónico: primo_joa@gva.es

Recibido el 9-10-2003; aceptado para su publicación el 3-12-2003.

TABLA I. Hepatitis autoinmune en el Área de Salud 3 de la Comunidad Valenciana (1990-2003). Características de los pacientes

Caso	Año	Sexo	Edad	AST (xLSN)	ALT (xLSN)	FA (xLSN)	GGT (xLSN)	GGB (xLSN)	IgG (xLSN)	ANA	HLA	Biopsia hepática (METAVIR)	Puntuación diagnóstica IAHG ⁴ (pre-/postratamiento)
1	1990	Mujer	39	22,3	22,5	1	1,8	1,53	1,56	1/640	DR4	A3-F4	21/26
2	1994	Mujer	66	16,2	14,9	1,4	2,6	0,86	0,77	1/160	A1-B8-DR3-DQ2-DR52	A3-F4	19/24
3	1996	Mujer	29	1,7	3	0,5	0,5	1,13	0,78	1/320	DR3-DQ2-DR52	A1-F1	18/23
4	1996	Mujer	59	7,8	8,9	1,1	3,7	1,47	1,12	1/80	DR4-DR52	A2-F2	17/19
5	1999	Mujer	55	1,6	2,4	0,7	1,1	1,93	1,38	1/640	A1-B8-DR3-DQ2-DR52	A0-F0	13/-
6	2000	Mujer	41	17,3	16,8	1,2	2,1	1,87	1,5	1/640	A1-B8-DR3-DQ2-DR52	A3-F3	19/21
7	2000	Mujer	58	33,5	38,7	1,9	8,4	0,86	0,79	1/640	DR4-DR52	A3-F3	17/22
8	2001	Mujer	28	3,5	7,3	0,8	4,1	1,8	1,56	1/1.280	DQ2-DR52	A3-F4	20/22
9	2001	Mujer	46	1,9	3,2	0,7	1	1,27	1,4	1/160	A1-DQ2-DR52	A3-F3	20/22
10	2002	Varón	36	5,8	13,9	0,7	2,5	1,8	1,59	1/1.280	DR4	A3-F4	17/19
11	2003	Varón	53	20,4	28,3	0,7	4,9	1,67	1,3	1/1.280	DR4-DQ2-DR52	A3-F3	17/19
12	2003	Mujer	52	36,1	73,9	1,7	4,3	0,73	0,73	1/640	DR52	A3-F0	19/21
13	2003	Mujer	35	14,3	17,5	1,2	8,8	2,6	2,2	1/320	DQ2-DR52	No realizada	16/18

A: grado de actividad inflamatoria; ALT: alanino-amino transferasa; ANA: anticuerpos antinucleares; AST: aspartato-amino transferasa; F: estadio de fibrosis; FA: fosfatasa alcalina; GGB: gammaglobulinas; GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa; HLA: antígenos leucocitarios humanos; IgG: inmunoglobulina G; LSN: límite superior de la normalidad.

(clínicas, bioquímicas, serológicas, histológicas y terapéuticas), fueron establecidos en 1992 por el International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG)³ y revisados en 1998 con el fin de mejorar su especificidad y simplificar su uso⁴. Hay pocos estudios epidemiológicos sobre HAI, y no conocemos ninguno publicado en España. La HAI es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual de 0,1 a 1,9 casos/100.000 habitantes en personas de origen caucásico de Europa y Norteamérica⁵. En un estudio prospectivo realizado en Noruega durante los años 1986-1995 entre una población de 130.000 habitantes se encontró una incidencia media anual de 1,9 casos/100.000 habitantes y una prevalencia de 16,9 casos/100.000 habitantes⁶. El objetivo de nuestro estudio ha sido estimar la incidencia y prevalencia de HAI en el área geográfica de cobertura del Hospital de Sagunto a partir de los casos diagnosticados en el servicio de medicina interna durante los años 1990-2003.

PACIENTES Y MÉTODO

Durante los años 1990 a 2003 se registraron de forma prospectiva los casos de HAI en pacientes de más de 14 años de edad diagnosticados en el servicio de medicina interna del Hospital de Sagunto. Este centro es el único hospital existente en el Área de Salud 3 de la Comunidad Valenciana, integrada por 50 municipios de las comarcas de Camp de Morvedre, Alt Palància, L'Horta Nord, La Plana Baixa y Alt Millares, con un total de 112.003 habitantes de más de 14 años (54.622 varones y 57.381 mujeres). Todos los pacientes accedieron a nuestro servicio remitidos a consultas externas para estudio desde atención primaria, el centro de especialidades u otros servicios, o tras ingreso hospitalario procedentes de urgencias.

Se diseñó una hoja de recogida de datos (demográficos, clínicos, analíticos e histológicos) y se revisaron las historias clínicas de todos los casos registrados en nuestro servicio. Para el diagnóstico de HAI se utilizaron los criterios revisados del IAHG⁴, y se clasificó a los pacientes como HAI probable (10-15 puntos pretratamiento o 12-17 postratamiento) o definitiva (> 15 puntos pretratamiento o > 17 postratamiento), y se excluyeron otras causas de enfermedad hepática. En las biopsias hepáticas se valoró el grado de actividad inflamatoria y el estadio de fibrosis según los criterios del grupo METAVIR⁷, y se analizaron especialmente las características histológicas incluidas en los criterios del IAHG⁴. No se consideraron casos de HAI los pacientes con rasgos de autoinmunidad (autoanticuerpos circulantes e hiper gammaglobulinemia) infectados por el virus de la hepatitis C (anti-VHC y ARN VHC positivos) aunque tuvieran una puntuación de 10-15 pretratamiento.

Se calculó la tasa de incidencia anual (casos nuevos/100.000 habitantes) durante los años 1990-2003 y la prevalencia (casos/100.000 habitantes) el 30 de septiembre de 2003 entre la población de más de 14 años de edad, tanto global como en varones y mujeres; se utilizaron como referencia los

datos extraídos de los censos de población de los diferentes años, y la población en los años intercensales se estimó por interpolación lineal. Los intervalos de confianza (IC) del 95% de la incidencia se calcularon por el método de sustitución, asumiendo que el número de casos sigue una distribución de Poisson, y los de la prevalencia, por el método de Wilson (Confidence Interval Analysis 2.1.0)⁸. Además, se realizó un análisis de tendencias de las tasas de incidencia anual encontradas durante este período, mediante el método de regresión lineal, valorando la pendiente (b) de la recta de regresión y su nivel de significación (SPSS 7.0).

RESULTADOS

Características clínicas de los pacientes

Durante los años 1990 a 2003 se diagnosticaron 13 casos de HAI, 11 (85%) mujeres y 2 (15%) varones (relación mujer:varón de 5,5:1). La edad media fue de 45,9 ± 12,2 años (límites: 28-66). La distribución de los casos por grupos de edad se refleja en la figura 1. Todos los casos resultaron ANA positivos por inmunofluorescencia indirecta, y se clasificaron como HAI tipo 1. Excepto una mujer en la que se efectuó el diagnóstico en el primer trimestre de la gestación, a todos los demás pacientes se les practicó biopsia hepática.

En 6 (46%) casos el diagnóstico se estableció al estudiar una hipertransaminasemia asintomática, 3 (23%) pacientes presentaban síntomas inespecíficos y elevación de transaminasas, y en 4 (31%) casos la forma de presentación fue una hepatitis aguda. En 2 pacientes se identificó un posible factor desencadenante: infección aguda por citomegalovirus y gestación. En 4 (31%) pacientes se asociaron otras enfermedades de naturaleza autoinmune: 3 hipotiroidismos y 1 vitíligo. La demora diagnóstica (tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas o la detección de la alteración analítica hasta el diagnóstico) media fue de 10 ± 8 meses (límites: 0,5-27), y 4 (31%) pacientes presentaron cirrosis hepática en el momento de establecerse el diagnóstico.

Las características de los pacientes (sexo, edad, resultados analíticos, antígenos leucocitarios humanos [HLA], grado de actividad inflamatoria, estadio de fibrosis, puntuación diagnóstica) y año de diagnóstico se reflejan en la tabla I. Los anticuerpos antimitocondriales y los marcadores serológicos de los virus de la hepatitis fueron

Fig. 1. Hepatitis autoinmune en el Área de Salud 3 de la Comunidad Valenciana (1990-2003): número de casos e incidencia anual media (casos nuevos/100.000 habitantes de más de 14 años de edad), por grupos de edad.

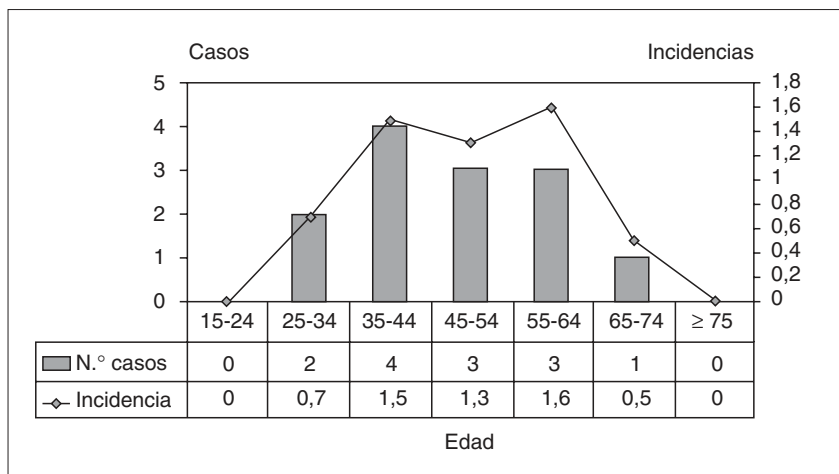
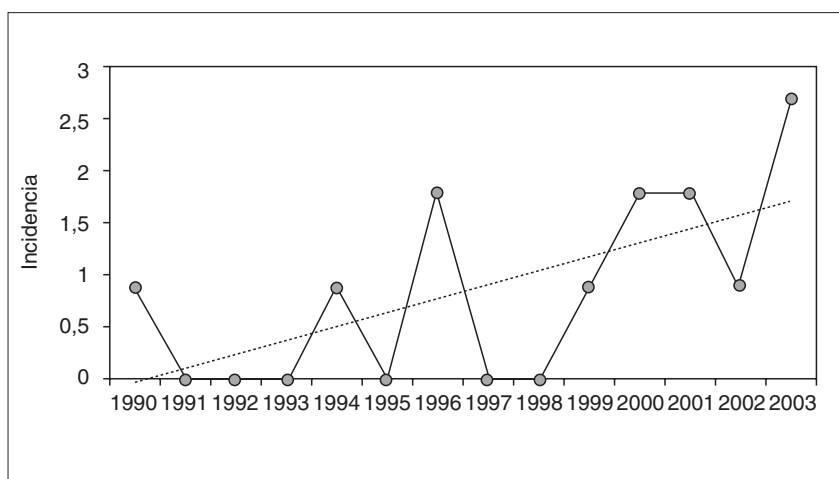


Fig. 2. Hepatitis autoinmune en el Área de Salud 3 de la Comunidad Valenciana (1990-2003): incidencia anual (casos nuevos/100.000 habitantes de más de 14 años de edad).



negativos en todos los casos. Ningún paciente presentó antecedentes de ingesta de alcohol ni de fármacos hepatotóxicos. Las determinaciones de alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina, cupremia, ferritina e índice de saturación de transferrina fueron igualmente normales en todos los pacientes. Según los criterios del IAHG, el diagnóstico de HAI se consideró probable en 1 (8%) y definitivo en 12 (92%) pacientes.

Sólo un paciente, con transaminasas ligeramente elevadas y sin necrosis hepática de interfase ni fibrosis (sólo presentaba ligera necrosis lobulillar e infiltrado linfoplasmocitario portal discreto), no recibió tratamiento inmunosupresor. En los 12 pacientes restantes se utilizó tratamiento de inducción con prednisona, sola en 7 y asociada a azatioprina en 5. Se obtuvo respuesta⁴ en todos los casos, a las $5,4 \pm 3,9$ semanas (límites: 2-12). Durante el tratamiento de mantenimiento inicial, realizado con prednisona en 3 pacientes y con prednisona + azatioprina en 9, 4 pacientes (2 tratados con prednisona y 2 con prednisona + azatioprina) presentaron una o varias recaídas. En 3 de estos pacientes, con varias recaídas, se siguió tratamiento de mantenimiento indefinido con prednisona + azatioprina, y el cuarto, con una sola recaída inicial, está pendiente de realizar una biopsia hepática de control tras 41 meses de

mantenimiento con prednisona + azatioprina para valorar la retirada del tratamiento. En un paciente se retiró el tratamiento con prednisona + azatioprina a los 52 meses, y se mantuvo en remisión durante los 32 meses de seguimiento. Los 7 pacientes restantes siguen en la actualidad tratamiento de mantenimiento inicial (prednisona en 1 y prednisona + azatioprina en 6) desde hace 2-42 meses.

Durante los 50 ± 48 meses de seguimiento (límites: 2-163) sólo un paciente, diagnosticado inicialmente de cirrosis, presentó alguna complicación (ascitis a los 9 años del diagnóstico). Al cierre del estudio ningún paciente había fallecido.

Incidencia y prevalencia

La incidencia anual media de HAI en los años 1990-2003 fue de 0,83 casos/100.000 habitantes de más de 14 años de edad (IC del 95%, 0,44-1,42; límites: 0-2,68). Durante este período se observó un incremento significativo ($b = 0,132$; $p = 0,019$) en la incidencia de HAI (fig. 2), con un valor máximo de 2,68 casos/100.000 habitantes de más de 14 años de edad (IC del 95%, 0,50-7,93) en los 9 primeros meses de 2003. En el período 1990-1999 se diag-

TABLA II. Estudios de incidencia y prevalencia de hepatitis autoinmune

Referencia	Años	Área	Habitantes	Casos	Incidencia	Prevalencia
9	1970-1979	Islandia	225.000	25	0,83	8
10	1976-1980	Reino Unido	404.000	14	0,69	—
11	1981	Noruega	4.100.000	49	1,19	—
12	1979-1985	Suecia	2.700.000	206	0,85	—
13	1971-1987	Reino Unido	210.000	20	0,6	—
6	1986-1995	Noruega	130.000	25	1,9	16,9
15	1990-1996	Singapur	567.685	24	—	4,2
16	1984-2000	Alaska	100.312	49	—	42,9
Este estudio	1990-2003	Sagunto	112.003	13	0,83 ^a	11,6 ^a

Incidencia: casos nuevos/100.000 habitantes/año; prevalencia: casos/100.000 habitantes.

^aTasas referidas a 100.000 habitantes de más de 14 años de edad.

notificaron 5 casos de HAI, mientras que en los años 2000-2003 se diagnosticaron 8 casos, con una incidencia anual media en ambos períodos de 0,45 (IC del 95%, 0,14-1,05) y 1,79 (IC del 95%, 0,76-3,54) casos/100.000 habitantes de más de 14 años de edad, respectivamente.

Entre la población de más de 14 años de edad, la incidencia anual media en mujeres durante los años 1990-2003 fue de 1,37 casos/100.000 habitantes (IC del 95%, 0,68-2,46; límites: 0-3,49), y en varones, de 0,26 casos/100.000 habitantes (IC del 95%, 0,02-0,96; límites: 0-1,83). La incidencia en mujeres fue significativamente superior a la observada en varones, con un riesgo relativo de 5,24 (IC del 95%, 1,16-23,62). Por edades, la máxima incidencia se observó en el grupo de 55-64 años (1,6 casos/100.000 habitantes/año), ligeramente superior a la de 35-44 años (1,5 casos/100.000 habitantes/año) y a la de 45-54 años (1,3 casos/100.000 habitantes/año) (fig. 1).

La prevalencia de HAI el 30 de septiembre de 2003 fue de 11,61 casos/100.000 habitantes de más de 14 años de edad (IC del 95%, 6,78-19,86). En varones la prevalencia fue de 3,66 (IC del 95%, 1-13,35), y en mujeres, de 19,17 (IC del 95%, 10,70-34,33).

DISCUSIÓN

Son pocos los estudios publicados sobre incidencia y prevalencia de HAI⁵, probablemente debido a que la enfermedad puede cursar de forma asintomática en muchas ocasiones y a que no existe un diagnóstico específico de la misma. Contribuyen sin duda a ello las dificultades para diseñar de forma correcta este tipo de estudios.

Gran parte de la información disponible acerca de la incidencia y prevalencia de HAI proviene de estudios sobre hepatitis crónica idiopática. En algunos de estos estudios, realizados en países de Europa occidental antes de la publicación de los criterios diagnósticos del IAHG y de la disponibilidad de pruebas serológicas de infección por VHC, la incidencia anual estimada de HAI fue de 0,6 a 1,2 casos/100.000 habitantes⁹⁻¹³ (tabla II). En Islandia, la prevalencia estimada en 1979 fue de 8 casos/100.000 habitantes⁹. En estudios más recientes la incidencia estimada de HAI ha sido menor, debido posiblemente a la aplicación de mejores criterios diagnósticos y a una más segura exclusión de infecciones virales. Nishioka et al¹⁴ recogen datos sobre la incidencia anual por 100.000 habitantes en diferentes países: de 0,1 a 0,2 casos en Inglate-

rra, 0,12 en Francia, 1,2 en Austria y de 0,015 a 0,08 en Japón.

Los criterios diagnósticos de HAI establecidos por el IAHG³ fueron validados en diferentes series de pacientes y se comprobó su elevada sensibilidad para el diagnóstico de HAI (97-100%)⁴. Por el contrario, su especificidad para excluir HAI en pacientes con hepatitis crónica C y rasgos de autoinmunidad era del 66-92%, y del 45-65% en pacientes con cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria. La revisión posterior de dichos criterios permitió mejorar su especificidad y simplificar su uso⁴.

En un estudio prospectivo realizado en un hospital de Oslo con un área de cobertura de 130.000 habitantes, se diagnosticaron 25 casos de HAI durante los años 1986 a 1995, con una incidencia anual de 1,9 casos/100.000 habitantes y una prevalencia de 16,9 casos/100.000 habitantes⁶. Aunque en este estudio no se aplicaron los criterios diagnósticos del IAHG, su carácter prospectivo y el hecho de que se descartara con seguridad la infección por VHC en los casos incluidos hacen que estas cifras puedan ser más seguras. En otros estudios poblacionales, utilizando los criterios diagnósticos del IAHG, la prevalencia de HAI en diferentes grupos étnicos ha sido muy diferente: 4,2 casos/100.000 habitantes en 1996 en Singapur¹⁵ y 42,9 casos/100.000 habitantes en 2000 en nativos de Alaska¹⁶ (tabla II). Que sepamos, en España no se ha publicado ningún estudio epidemiológico sobre HAI.

En el servicio de medicina interna del Hospital de Sagunto, con una población de 112.003 habitantes de más de 14 años de edad en su área de cobertura, se diagnosticaron 13 casos de HAI a lo largo de 14 años (1990-2003), lo que representa una incidencia media anual de 0,83 casos/100.000 habitantes de más de 14 años de edad. Durante este período se observó un incremento significativo en la incidencia de HAI, especialmente en los últimos años, con un valor máximo de 2,68 casos/100.000 habitantes de más de 14 años de edad durante los 9 primeros meses de 2003. La prevalencia en septiembre de 2003 era de 11,61 casos/100.000 habitantes de más de 14 años de edad. Aunque estas cifras son inferiores a las comunicadas por Boberg et al⁶, creemos arriesgado realizar comparaciones entre ellas, dadas las diferencias presentes en los criterios diagnósticos utilizados y en la metodología de los estudios.

Nuestro objetivo fue estimar la incidencia y prevalencia de HAI en el área sanitaria del Hospital de Sagunto a partir de los casos diagnosticados en nuestro servicio de forma prospectiva desde 1990. Por ello, la principal limitación de este estudio es la probable subestimación de la frecuencia de HAI, dado que no nos es posible conocer si existen casos diagnosticados y no controlados por nosotros o pacientes sin diagnosticar que no nos hayan sido remitidos por diversas razones. No obstante, creemos que las cifras encontradas pueden ajustarse bastante a la realidad de nuestro medio por varias razones. En nuestro estudio, el diagnóstico de HAI se ha basado en los criterios revisados del IAHG⁴, se ha excluido a los pacientes con diagnóstico probable de HAI que presentaban infección por VHC, y no se han considerado los casos en edad pediátrica por estar fuera del ámbito de nuestra práctica asistencial. Además, el relativo pequeño tamaño del área de cobertura de nuestro hospital y sus características asistenciales, con un único especialista dedicado a las enfermedades hepáticas, posibilitan una mejor identificación de los casos entre los pacientes remitidos al hospital para estudio. El incremento observado en la incidencia de HAI a lo largo de los años estudiados podría ser real o deberse a un mejor conocimiento de la enfermedad por parte de los médicos que derivan los casos sospechosos al hospital y a una mejor aplicación de los criterios diagnósticos del IAHG. No nos parece probable la existencia de un sesgo de interés, dado que el procedimiento de registro de nuevos casos no ha sufrido ninguna modificación durante el período estudiado, ni se ha realizado ninguna medida especial de motivación a los médicos del área. Pese a las limitaciones del estudio, hemos considerado interesante comunicar estos resultados ante la ausencia de datos en nuestro país. Son necesarios estudios multicéntricos, prospectivos y bien diseñados que nos permitan conocer mejor la epidemiología de la HAI.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la Dra. Carmen González, del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital de Sagunto, sus acertados comentarios acerca de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22:317-24.
- Czaja AJ, Freese DK. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-97.
- Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
- Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
- Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:347-59.
- Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99-103.
- Bedossa P, Poynard T, for the METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-93.
- Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ. *Statistics with confidence*. 2nd ed. Bristol: BMJ Books, 2000.
- Bjarnason I, Magnusson B, Björnsson S. Idiopathic chronic active hepatitis in Iceland. *Acta Med Scand* 1982;211:305-7.
- Hodges JR, Millward-Sadler GH, Wright R. Chronic active hepatitis: the spectrum of disease. *Lancet* 1982;1:550-2.
- Ritland S. The incidence of chronic active hepatitis in Norway. A retrospective study. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(Suppl 107):58-60.
- 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.
- Tanner AR, Dellipiani AW. Chronic active hepatitis: a sixteen year survey at a district general hospital. *Postgrad Med J* 1989;65:725-8.
- Nishioka M, Morshed SA, McFarlane IG. Geographical variation in the frequency and characteristics of autoimmune liver diseases. En: Krawitt EL, Wiesner RH, Nishioka M, editors. *Autoimmune liver diseases*. Amsterdam: Elsevier, 1998; p. 413-24.
- Lee YM, Teo EK, Ng TM, Khor C, Fock KM. Autoimmune hepatitis in Singapore: a rare syndrome affecting middle-aged women. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1384-9.
- Hulburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Nowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2402-7.