

Hepatitis autoinmune y anticuerpos anti-Ro positivos. ¿Alguna relación?

F. Devesa i Jordà^a, J. Ferrando Ginestar^a, M. Bustamante Balén^a, J. Ortúñoz Cortés^a, A. Borghol Hariri^a, J.A. Ramos Níquez^b, A. Jiménez Sánchez^b, S. Mery Rams^c y S. Rull Segura^d

^aUnidad de Aparato Digestivo. Servicio de Medicina Interna. ^bServicio de Anatomía Patológica. ^dJefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital Francesc de Borja. Gandia. Valencia. España. ^cLaboratorio de Microbiología. Hospital Clínic Universitari. Valencia. España.

RESUMEN

Los anticuerpos antinucleares (AAN) son considerados como marcadores de enfermedad autoinmune. Se conocen distintas reactividades específicas de los AAN, entre las que se encuentra el complejo Ro (SS-A). Aunque la presencia de anticuerpos anti-Ro es ampliamente conocida en conectivopatías sistémicas, como el lupus eritematoso o el síndrome de Sjögren, hay pocos estudios que intenten relacionar esta partícula con la hepatitis autoinmune (HAI). Presentamos un caso de HAI de curso agudo, en una mujer de 55 años, con anti-Ro positivo de 60 kD. El antígeno Ro (SS-A) es una ribonucleoproteína compleja, cuya estructura está sometida a debate y de la que se conocen dos fracciones fundamentales de 52 y 60 kD, respectivamente. En la revisión efectuada se encuentran unas frecuencias entre las HAI del 21 al 34% para anti-Ro de 52 kD, y del 9 al 13,6% para anti-Ro de 60 kD. A pesar de no haberse demostrado ninguna relación de este complejo con mecanismos etiopatogénicos o con patrones clínicos de las HAI, se proponen investigaciones multicéntricas con series amplias antes de descartar definitivamente la implicación de los anticuerpos anti-Ro en estas enfermedades.

AUTOIMMUNE HEPATITIS AND ANTI-RO ANTIBODIES. IS THERE A LINK?

Antinuclear antibodies (ANA) are considered to be markers of autoimmune disease. Several specific reactivities of ANA are known, among them the Ro (SS-a) complex. Although the presence of anti-Ro antibodies is widely known in systemic connective tissue diseases such as lupus erythematosus or Sjögren's syndrome, few studies have attempted to link this finding with autoimmune hepatitis (AIH). We present a case of acute AIH in a 55-year-old woman who tested positive for

anti-Ro 60 kD antibodies. The Ro (SS-A) antigen is a complex ribonucleoprotein whose structure is still the subject of debate. Two fractions, of 50 and 60 kD, have been identified. A review of the literature revealed frequencies of 21-34% for anti-Ro 52 kD and of 9-13,6% for anti-Ro 60 kD in AIH. Although no relationship has been demonstrated between this complex and the etiopathogenic mechanisms or clinical patterns of AIH, we propose that multicenter investigations with large series should be performed before the possible involvement of anti-Ro antibodies in these diseases is definitely ruled out.

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos antinucleares (AAN) son considerados marcadores de enfermedades autoinmunes y son fundamentales en el diagnóstico de las conectivopatías sistémicas y las hepatopatías autoinmunes. La búsqueda de algún mecanismo etiopatogénico o de perfiles clínico-analíticos que permitan la clasificación de estas enfermedades ha conducido al estudio de distintos patrones de inmunofluorescencia en los AAN y a la detección de partículas específicas, entre las que destacan las siguientes: anticuerpos frente a los antígenos Smith, Ro, La, centrómero B y ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-Cenp-B y anti-snRNPs). Estas fracciones han sido ampliamente estudiadas en enfermedades sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES) o el síndrome de Sjögren (SS)^{1,2}. Sin embargo, hasta hace pocos años, eran escasos los estudios realizados respecto a las especificidades de los AAN en las hepatopatías autoinmunes¹. Presentamos un caso de hepatitis autoinmune (HAI) con positividad anti-Ro y comentamos sus posibles implicaciones clínicas.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 55 años de edad, de origen británico, que acudió a consultas externas del aparato digestivo por presentar un episodio de astenia y anorexia de 3 semanas de evolución, seguido, en los últimos días, de co-

Correspondencia: Dr. F. Devesa i Jordà.
 Hospital Francesc de Borja.
 Passeig de les Germanies, 71. 46700 Gandia. Valencia. España.
 Correo electrónico: devesa_fra@gva.es

Recibido el 27-1-2003; aceptado para su publicación el 2-4-2003.

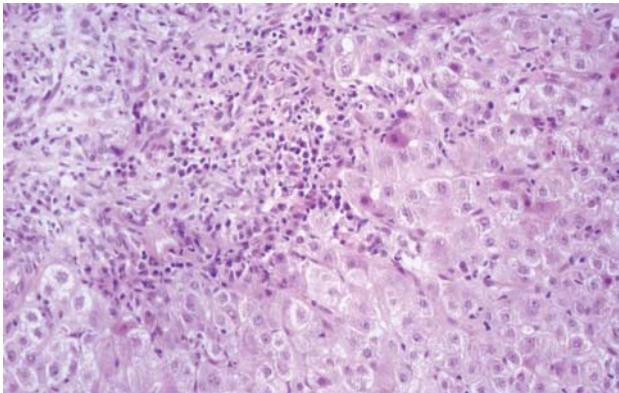


Fig. 1. Lesiones histológicas (I). Se observa un espacio porta irregularmente infiltrado por celularidad inflamatoria que, a veces, provoca necrosis erosiva. El parénquima adyacente muestra tumefacción hepatocitaria (HE, 20).

luria e hipocolia, sin fiebre ni dolor abdominal. Ingresó por un cuadro clínico compatible con hepatitis aguda, y aportaba una analítica indicada por su médico de cabecera. Entre los antecedentes familiares refería una neoplasia de esófago en su padre, una bronquitis asmática en su madre y una dermatitis alérgica en una hermana. Respecto a los antecedentes personales destacaban un legrado practicado 15 años antes, que requirió una transfusión sanguínea, y un ecema cutáneo sufrido hacía 3 años. La utilización de fármacos se reducía al uso esporádico de un compuesto analgésico (paracetamol, codeína, cafeína y succinato de doxilamina) por cefalea. La paciente consumía alcohol de forma moderada (< 20 g/día), sin referir tabaquismo ni alergias conocidas. En la exploración física se evidenció una ictericia franca de la piel y las mucosas, sin otros signos cutáneos de hepatopatía crónica; la auscultación cardiorrespiratoria fue normal; el abdomen estaba blando y depresible con hepatomegalia de 2-3 traveses a expensas del lóbulo derecho, de borde fino y no doloroso al tacto, todo ello en un contexto de buen estado general. En la analítica, a su ingreso, se observaron los siguientes parámetros: glucosa 61 mg/dl, GOT 1.081 U/l, GPT 1.037 U/l, fosfatasa alcalina 915 U/l, GGT 217 U/l, bilirrubina total 19,2 mg/dl (directa 16,3 mg/dl e indirecta 2,9 mg/dl); el resto de parámetros de analítica estándar (hemograma, VSG, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, amilasa) fueron normales y la serología de hepatitis A, B y C negativa. Entre los parámetros estudiados intrahospitalariamente destacaron: proteinograma con albúmina 50,9%, globulinas alfa-1 2,6%, alfa-2 5,5%, beta 10% y gamma 31%, inmunoglobulinas IgA 443 mg/dl, IgG 2.604 mg/dl, IgM 293 mg/dl, índice de Quick 63,7%, Fe 222 g/dl, transferrina 119 mg/dl, IST 146,8%, ferritina 3.150 ng/ml, alfafetoproteína 254,6 ng/ml, serología de toxoplasma, citomegalovirus negativos; VIH, ARN VHC y ADN VHB negativos; AAN positivos 35 U (normal 0-10), AAM, AAM-2 PDH, AAML, AALKM, AALKM-1 negativos. Western blot para AALKM1, M2 (bandas 74, 51, 55, 45 y 36 kD), citoqueratina, SLA/SLP y glutatión-S-transferasa negativos. Western blot para anti-Hep-2: centrómero, PM/Scl, Scl 70, Jo-1, Kw 86, M2, Ku72, SS-A (Ro 52) negativos. Tipificación HLA: A1, B14, B27, BW4, BW6, DR1, DQ1. SS-A (Ro 60) positivo. Las pruebas de imagen realizadas no detectaron ninguna patología relevante, dado que la ecografía abdominal fue normal, la TC y la RM informaron de la normalidad de las vías biliares intra y extrahepáticas con un ligero engrosamiento de la pared vesicular y un edema subseroso. El estudio de la biopsia hepática evidenció un ensanchamiento de los espacios porta por edema, una ligera fibrosis y la ocupación por células inflamatorias, con predominio de polimorfonucleares, neutrófilos y eosinófilos, pero también plasmáticas. Los canalículos biliares presentaban proliferación pero sin signos de colangitis. El parénquima hepático mostraba numerosos infiltrados inflamatorios que se acompañaban de cuerpos apoptóticos, así como signos de degeneración «plumosa» hepatocitaria. La vena centrolobular no presentaba cambios significativos. El diagnóstico anatomoabiológico fue de hepatitis subaguda con necrosis multilobular de probable origen autoinmune.

La paciente fue ingresada el 3 de noviembre de 2000 y dada de alta el 13 de diciembre de 2000. Durante su estancia hospitalaria presentó un patrón de analítica hepática similar, con un aumento de la colestasis (la bilirrubina total alcanzó 40 mg/dl) y una disminución de la función hepática, con tiempo de protrombina de 17,8 s e índice de Quick del 56%. Se instauró un tratamiento inicial con AUDC (900 mg/día), añadiéndose posteriormente corticoides (prednisolona 40 mg/día), con lo que se pro-

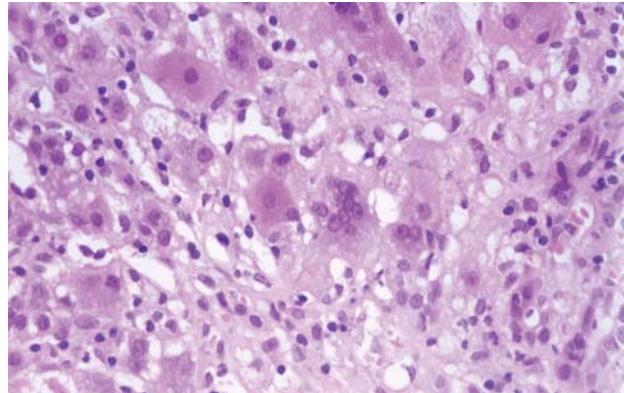


Fig. 2. Lesiones histológicas (II). Parénquima con hepatocitos tumefactos, algunos son multinucleados. Células inflamatorias con abundante presencia de plasmáticas (HE, 40).

dujo una mejoría franca de los parámetros de inflamación y la función hepática, lo que permitió el alta hospitalaria y su seguimiento en consultas externas de aparato digestivo. Con tratamiento combinado (corticoides y azatioprina) se obtuvo una respuesta completa, con normalización de todos los parámetros hepáticos, a los 6 meses de evolución; el tratamiento de mantenimiento (desde el 5 de abril de 2000) se instauró mediante prednisona 10 mg/día y azatioprina 50 mg/día. Durante su estancia hospitalaria y al principio de su control en consultas externas, coincidiendo con la administración de dosis altas de corticoides, aparecieron edemas maleolares y pretibiales que se compensaron con diuréticos; posteriormente se apreciaron algunas lesiones dérmicas transitorias en las extremidades, por una fragilidad cutánea atribuida al tratamiento prolongado con corticoides. A los 3 meses de evolución, los AAN seguían positivos a menor titulación, 14 U (normal 0-10). Aplicada la escala de valoración internacional para el diagnóstico de las hepatitis autoinmunes³ se calculó una puntuación de 19 antes del tratamiento y de 21 después del mismo, por lo que el diagnóstico estaba en el tramo de diagnóstico definitivo (> 15 antes del tratamiento y > 17 después del mismo).

DISCUSIÓN

La positividad de los AAN es común a diversas enfermedades autoinmunes, por lo que la búsqueda de reactividades específicas que puedan convertirse en marcadores diagnósticos es de importancia básica⁴. Clark et al⁵, en 1969, y Mattioli y Reichlin⁶, en 1974, identificaron dos anticuerpos en suero de pacientes con LES designándolos con las dos primeras letras de los respectivos pacientes, Ro y La. En 1975, Alspaugh y Tan⁷ encontraron dos anticuerpos precipitantes en suero de pacientes con SS, que denominaron SS-A y SS-B. Los estudios de colaboración interlaboratorios demostraron que estos últimos anticuerpos correspondían a los descritos anteriormente, por lo que pasaron a conocerse como anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B)⁸. El antígeno Ro es una partícula ribonucleoproteína (RNP) compleja compuesta por una cadena sencilla de ARN de alto contenido en uridina, cuya estructura está sujeta a debate, siendo motivo de numerosos estudios en los últimos años^{8,9}. Se han descrito cuatro fracciones distintas del antígeno Ro (SS-A), según el péptido asociado al ARN. Las más relevantes son dos: una de 60 kD y otra de 52 kD¹⁰. El complejo Ro se ha encontrado en diversas células, con diferencias en su estructura y concentración según los tejidos, las especies y el estadio de desarrollo

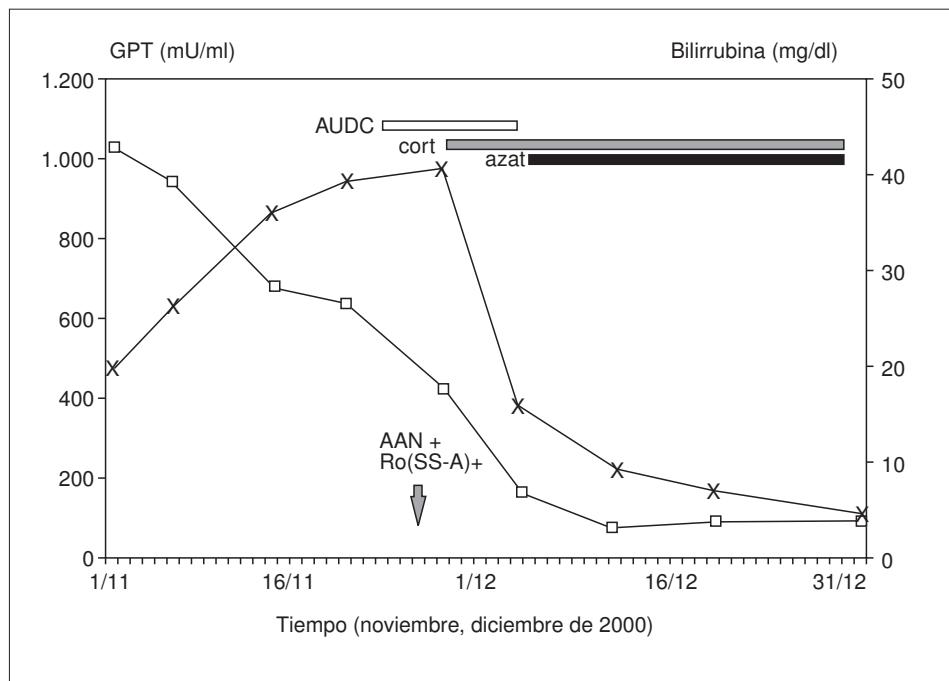


Fig. 3. Evolución analítica (GPT, bilirrubina) en los primeros 2 meses del cuadro clínico. Detección de la positividad de los anticuerpos antinucleares (AAN) y anti-Ro (Ro/SS-A). Tratamiento instaurado: ácido ursodesoxicólico (AUDC), corticoides (cort) y azaftioprina (azat).

embrionario⁸; su función es desconocida^{8,11,12} y probablemente distinta para cada una de las dos fracciones¹³; de hecho, algunos estudios realizados en cultivos de tejidos humanos sugieren que las dos proteínas de 60 y 52 kD se encuentran de forma no superpuesta en las estructuras celulares¹⁴. Algunos hallazgos experimentales sugieren un posible papel patogénico^{15,16}; diversos factores externos (exposiciones a radiaciones ultravioleta, infecciones virales, estradiol) podrían inducir mecanismos de autoinmunidad provocando una exposición anómala del complejo Ro, bien por translocación hacia la membrana celular o por apoptosis y liberación de dicha partícula¹⁷⁻²¹.

Los anticuerpos anti-Ro (SS-A) se hallan en el 25-50% de los pacientes con LES y en el 30-90% de los que presentan SS, dependiendo de las cohortes estudiadas y de las técnicas empleadas¹¹, siendo el más prevalente de los anticuerpos antirribonucleoproteínas²². La presencia de anti-Ro demuestra pues una clara asociación con el LES y con el SS, relacionándose con diversas manifestaciones clínicas que incluyen fotosensibilidad, lupus subagudo cutáneo, síndrome seco, púrpura vascular y bloqueo congénito en el lupus neonatal, en las que se sugiere un posible papel patogénico apoyado por diversas líneas de investigación^{8,22,23}. Simmons-O'Brien et al¹¹, en una serie de pacientes anti-Ro positivos (con conectivopatías sistémicas la mayoría de ellos) seguidos durante 10 años, encuentran que la respuesta anti-Ro persiste en el tiempo y, si bien algunos casos son clínicamente estables o incluso hallados incidentalmente en sujetos sin patología, un 65% tiene una enfermedad crónica progresiva y un 25% presenta un curso dinámico con patología cambiante.

Respecto a las hepatopatías autoinmunes, hay pocos estudios realizados que intenten dilucidar las posibles relaciones con este tipo de anticuerpos. Es conocida la presencia

de anti-Ro en la CBP ligada a la relativa frecuencia de SS en esta enfermedad; sin embargo, en la CBP hay anti-Ro sin SS y SS sin anti-Ro²⁴. De hecho, Dorner et al²⁴ comparan dos grupos de pacientes anti-Ro positivos de 52 kD, 25 casos de SS primario (SSp) y 9 pacientes con SS secundario (SSs), y observan que los sueros de los SSp y los SSs reconocerían epítotos con regiones distintas, por lo que la respuesta autoinmune no sería la misma en las dos entidades; la proporción de anti-Ro positivos entre el grupo de CBP fue, en este estudio, del 21%, y sólo se encontró un caso de anti-Ro de 60 kD. Chou et al²⁵ encuentran una mayor frecuencia de anti-Ro en una serie de 29 casos de CBP (un 30% de 60 kD y un 25% de 52 kD). La presencia y significación de anti-Ro en HAI es todavía más oscura y poco estudiada. Czaja et al²⁶ describen un 23% de positividad anti-Ro de 52 kD y un 9% de 60 kD en una serie de 65 pacientes con HAI (la mayor frecuencia de las especificidades AAN, después de los anti-Cenp-B), todos ellos asociados a otras positividades, sin encontrar relación de los antígenos nucleares recombinantes con los distintos patrones de inmunofluorescencia ni con la clínica o pronóstico; sin embargo, sólo había 19 casos con reactividades únicas (de los cuales 6 eran positivos a anti-Ro de 52 kD), por lo que tal vez la sub muestra resulta pequeña para estudiar dichas relaciones. Gregorio et al¹ encuentran, entre 35 niños con HAI, 7 casos (20%) de positividad para alguno de los anticuerpos anti-ENA (antígenos nucleares extraíbles), de los que sólo un caso fue anti-Ro positivo. Parveen et al² estudian dos grupos de HAI, uno de americanos y otro de asiáticos, y refieren mayores positividades anti-Ro en éstos (el 34% de 52 kD y el 23,4% de 60 kD) frente a los americanos (el 21 y el 13,6%, respectivamente), si bien el grupo de asiáticos era de mayor edad y los americanos presenta-

ron una mayor alteración analítica (bilirrubina, GPT, globulina gamma, IgG). Asimismo, no encuentran relación clara con grupos HLA, especialmente en asiáticos, por lo que especulan sobre una predisposición genética y una expresión distinta según el área geográfica.

Nuestro caso tuvo un curso agudo e ictericia manifiesta, forma de presentación descrita en las hepatitis autoinmunes^{27,28} que simula el cuadro de una hepatitis aguda viral de curso grave; cabe destacar la intensa colestasis con un pico máximo de bilirrubina alrededor de 40 mg/dl. Respecto a la positividad anti-Ro, no encontramos ninguna implicación clínico-etiológica, dado que no se asoció con un síndrome de Sjögren. La partícula positiva fue la de 60 kD, que en HAI suele encontrarse en menor proporción que la de 52 kD^{2,26}. No se han demostrado implicaciones patogénicas claras de esta fracción, aunque se han descrito homologías de su estructura con el virus de la estomatitis vesicular^{29,30}. Respecto a los HLA, en nuestro caso encontramos DR1 y DQ1, lo que sugiere un cierto paralelismo con la posible relación de DQ1-DQ2 con anti-Ro, descrita por algunos autores en SS^{8,31}. Cabe señalar, asimismo, que esta paciente tenía más de 50 años y que algún trabajo apunta una relación directa de la presencia de anti-Ro con la edad², siendo rara la presencia de anti-Ro en niños con hepatopatías autoinmunes¹.

Por ahora, los anticuerpos anti-Ro quedan fuera de la estrategia diagnóstica propuesta para el estudio de las hepatitis autoinmunes³²⁻³⁴, e incluso es posible que la positividad anti-Ro sea un epifenómeno sin relevancia etiopatogénica en estas enfermedades. Así, el hallazgo de múltiples autoanticuerpos antinucleares en HAI sin influencia específica sería, según Czaja et al²⁶, por alguna de estas hipótesis: *a)* no existirían subespecies de AAN con capacidad patogénica primaria; *b)* la plétora de subtipos AAN en un paciente determinado sería la expresión de un alto nivel de inmunorreactividad en el que estarían ocultas otras inmunorreacciones más directamente patogénicas, o *c)* las diversas inmunorreactividades serían parte de un proceso autoinmune dirigido por un antígeno conductor, en el que el inmunógeno sería una partícula subcelular compleja que incluiría diversos componentes. Sin embargo, podríamos argumentar que nuestro conocimiento sobre el significado y papel patogénico de los anticuerpos conocidos³⁵ y, en general, de los fenómenos inmunitarios que acontecen en el hígado sano³⁶ o en la lesión hepática autoinmune es todavía insuficiente¹⁷. Por otra parte, la positividad anti-Ro parece encontrarse, cuando se busca, en una proporción no despreciable de enfermos con hepatopatías autoinmunes. Finalmente, las series que estudian la partícula anti-Ro en estas enfermedades son todavía poco numerosas y de pequeño tamaño. Por todo ello, serían necesarios más estudios, tanto básicos como clínicos, antes de descartar definitivamente la implicación patogénica o clínica de este complejo. Los estudios epidemiológicos multicéntricos serían fundamentales para obtener series amplias que permitiesen conocer la prevalencia anti-Ro entre las hepatopatías autoinmunes y las variables asociadas a esta reactividad.

En suma, presentamos un caso de hepatitis autoinmune con positividad anti-Ro de 60 kD, revisando la información sobre ésta y otras partículas del complejo anti-Ro, cuya estructura y funciones son todavía poco conocidas, a pesar de los amplios estudios en relación con las conectivopatías sistémicas. Se proponen nuevas investigaciones, dados los escasos estudios disponibles, para dilucidar si esta partícula puede tener algún papel en el manejo de las hepatopatías autoinmunes.

BIBLIOGRAFÍA

- Gregorio GV, Davis ET, Mieli-Vergani G, Vergani D. Significance of extractable nuclear antigens in childhood autoimmune liver disease. *Clin Exp Immunol* 1995;102:308-13.
- Parveen S, Morshed SA, Arima K, Nishioka M, Czaja AJ, Chow WCh, et al. Antibodies to Ro/La, Cenp-B and snRNPs antigens in autoimmune hepatitis of North America versus Asia. Patterns of immunofluorescence, ELISA reactivities and HLA association. *Dig Dis Sci* 1998;43:1322-31.
- 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.
- Sherer Y, Shoenfeld Y. The idiotypic network in antinuclear-antibody-associated diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123:10-5.
- Clark G, Reichlin M, Tomasi TB. Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1969;102:117-30.
- Mattioli M, Reichlin M. Heterogeneity of RNA protein antigens reactive with sera of patients. *Arthritis Rheum* 1974;17:421-9.
- Alspaugh MA, Tan EM. Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1975;55:1067-73.
- Sibilia J. Ro (SS-A) and anti-Ro (SS-A): an update. *Rev Rheum Engl Ed* 1998;65:45-57.
- Scofield RH, Farris AD, Horsfall AC, Harley JB. Fine specificity of the autoimmune response to the Ro/SSA and La/SSB ribonucleoproteins. *Arthritis Rheum* 1999;42:199-209.
- Zimmermann C, Smolen JS, Graninger W, Petera P, Fabini G, Hassfeld W, et al. Fine Specificity of anti-Ro (SSA) autoantibodies and clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:1897-903.
- Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:109-30.
- Peek R, Pruijn GJM, Van Der Kemp AJW, Van Venrooij WJ. Subcellular distribution of Ro ribonucleoprotein complexes and their constituents. *J Cell Sci* 1993;106:929-35.
- Simons FHM, Rutges SA, Vanvenrooij WJ, Pruijn GJM. The interactions with Ro 60 and La differentially affect nuclear export of hY1 RNA. *RNA* 1996;2:264-73.
- Kelekár A, Saitta MR, Keene JD. Molecular composition of Ro small ribonucleoprotein complexes in human cells. Intracellular localization of the 60- and 52-kD proteins. *J Clin Invest* 1994;93:1637-44.
- Alexander E, Buyon JP, Provost TT, Guarnieri T. Anti-Ro/SSA antibodies in the pathophysiology of congenital heart block in neonatal lupus syndrome, an experimental model. In vitro electrophysiologic and immunocytochemical studies. *Arthritis Rheum* 1992;35:176-89.
- García S, Nascimiento JH, Bonfa E, Levy R, Oliveira SF, Tavares AV, et al. Cellular mechanisms of the conduction abnormalities induced by serum from anti-Ro/SSA-positive patients in rabbit hearts. *J Clin Invest* 1994;93:718-24.
- Kita H, Mackay IR, Van the Water J, Gershwin ME. The lymphoid liver: considerations on pathways to autoimmune injury. *Gastroenterology* 2001;120:1485-501.

18. Wolina U, Beensen H, Kittler L, Schaarschmidt H, Knopf B. PUVA treatment of human cultured fibroblasts from psoriatic skin enhances the binding of antibodies to SSA (Ro). *Dermatol Res* 1987;279:206-8.
19. Zhu J. Cytomegalovirus infection induces expression of 60 kD/Ro antigen on human keratinocytes. *Lupus* 1995;4:396-406.
20. Furukawa F, Lyons MB, Lee LA, Coulter SN, Norris DA. Estradiol enhances binding to cultured human keratinocytes of antibodies specific for SS-A/Ro and SS-B/La. Another possible mechanism for estradiol influence of lupus erythematosus. *J Immunol* 1988;141:1480-8.
21. Smeenk RJT. RO/SS-A and La/SS-B: Autoantigens in Sjögren's syndrome? *Clin Rheumatol* 1995;14:11-6.
22. Bouffard P, Laniel MA, Boire G. Anti-Ro (SSA) antibodies: clinical significance and biological relevance. *J Rheumatol* 1996;23:1838-41.
23. Lee LA, Harmon CE, Huff JC, Norris DA, Weston WL. The demonstration of SS-A/Ro antigen in human fetal tissues and in neonatal and adult skin. *J Invest Dermatol* 1985;85:143-6.
24. Dorner T, Feis E, Held C, Conrad K, Burmester GR, Hiepe F. Differential recognition of the 52-kD Ro (SS-A) antigen by sera from patients with primary Sjögren's syndrome. *Hepatology* 1996;24:1404-7.
25. Chou MJ, Lee SL, Chen TY, Tsay GJ. Specificity of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:148-51.
26. Czaja AJ, Nishioka M, Morshed SA, Hachiya T. Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994;107:200-7.
27. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Eng J Med* 1996;334:897-903.
28. Bruguera M, Caballería LL, Parés A, Rodés J. Hepatitis autoinmune. Características clínicas y respuesta al tratamiento de una serie de 49 pacientes españoles. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21:375-81.
29. Scofield RH, Harley JB. Autoantigenicity of Ro/SSA antigen is related to a nucleocapsid protein of vesicular stomatitis virus. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:3343-7.
30. Scofield RH, Dickey WD, Jackson KW, James JA, Harley JB. A common autoepitope near the carboxyl terminus of the 60-kD Ro ribonucleoprotein: sequence similarity with a viral protein. *J Clin Immunol* 1991;11:378-88.
31. Harley JB, Reichlin M, Arnett FC, Alexander EL, Bias WB, Provost TT. Gene interaction at HLA-DQ enhances autoantibody production in primary Sjögren's syndrome. *Science* 1986;232:1145-7.
32. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;120:1502-17.
33. Czaja AJ, Homberger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:239-49.
34. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-97.
35. García M, Ramos M, Cervera R, Ingelmo M. Mecanismos inmunopatogénicos de los anticuerpos. En: Font J, García M, Ramos M, Cervera R, Ingelmo M, editores. *Autoanticuerpos en la práctica clínica*. Barcelona: Masson S.A., 2001; p. 37-50.
36. Mehal WZ, Azzaroli F, Crispe N. Immunology of the healthy liver: old questions and new insights. *Gastroenterology* 2001;120:250-60.