

Estrategia terapéutica en la hepatitis autoinmunitaria

M. Trapero-Marugán, L. García-Buey y R. Moreno-Otero

Unidad de Hepatología. Hospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmunitaria (HAI) es una enfermedad necroinflamatoria crónica y progresiva de etiología desconocida. La patogenia de la HAI está mediada por una reacción inmunitaria frente a autoantígenos hepatocelulares. MacKay señaló en 1956 la implicación directa de un mecanismo autoinmunitario al demostrar por primera vez en los pacientes con HAI la presencia de autoanticuerpos antinucleares (ANA) y fenómeno lúpico, y propuso la denominación «hepatitis lupoide»¹.

La HAI afecta a ambos sexos y a todas las edades, pero es mucho más prevalente en mujeres, sobre todo en edades comprendidas entre los 10 y los 50 años, y es de agrupación familiar y base hereditaria inmunogenética asociada a positividad para los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-A1, B8, DR3, DR4, DR52a y DQ2^{2,3}. La enfermedad se describe con mayor frecuencia en la raza blanca y en la población europea, aunque se admite que es una hepatopatía poco común. La incidencia anual por 100.000 habitantes se estima entre 1,6 y 1,9 aproximadamente, mientras que la prevalencia por 100.000 oscila de 14 a 16,9⁴.

La HAI es potencialmente grave y de mal pronóstico, pues evoluciona a cirrosis e insuficiencia hepática en los pacientes no tratados. Aunque se pueda considerarla una enfermedad específica de órgano, no es infrecuente que se asocie a otras afecciones autoinmunitarias y se comporte como un proceso multisistémico. El pronóstico de estos pacientes mejora con el tratamiento inmunosupresor, pero éste no es una terapéutica específica y, aunque inhibe la respuesta inflamatoria, carece de eficacia para corregir el trastorno inmunorregulador y curar la enfermedad. El curso evolutivo es prolongado, pero no existen evidencias de que la HAI comporte un mayor riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma²⁻⁴.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HAI se basa en la exclusión de otras posibles causas de lesión hepatocelular crónica, principalmente infecciones por virus hepatotropos (VHB, VHD y VHC) y hepatopatías metabólicas, por fármacos y tóxicos (alcohol) o por depósito (hemocromatosis, enfermedad de Wilson). Tres características serológicas definen a la HAI: títulos altos (> 1:40) de autoanticuerpos, hipergammaglobulinemia policlonal y elevación de la IgG. En la tabla I se detallan los distintos autoanticuerpos descritos en la HAI.

Para alcanzar un diagnóstico preciso de la HAI, se ha propuesto un sistema de puntuaciones que evalúa datos clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos, así como el resultado del tratamiento con corticoides⁵. Además, la positividad serológica para unos patrones definidos de autoanticuerpos (tabla I) ha permitido identificar 3 tipos de HAI^{6,7}. No obstante, son similares en cuanto a las características clínicas, bioquímicas e histológicas, y en todos ellos está indicada la misma pauta de tratamiento con fármacos inmunosupresores. El tipo I (HAI lupoide) es el más prevalente y se caracteriza por la positividad sérica para anticuerpos antinucleares (ANA) y autoanticuerpos antimúsculo liso (SMA); es más común en mujeres adolescentes o en edad posmenopáusica. La HAI tipo II se define por la presencia en el suero de autoanticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón (anti-LKM-1) y anticitosólicos hepáticos (anti-LC-1); es más frecuente en Europa, suele afectar a pacientes muy jóvenes, incluso en edad pediátrica, y comporta el peor pronóstico por su tendencia a progresar rápidamente a cirrosis. El tipo III es menos prevalente y, por tanto, sus características están peor definidas, aunque se reconoce por la seropositividad para autoanticuerpos frente al antígeno soluble hepático (anti-SLA) y a proteínas citosólicas de hígado y páncreas (anti-LP).

Algunos autores han definido un tipo IV de HAI correspondiente a un síndrome bioquímico y serológico de hepatopatía colestásica, con características de superposición entre HAI y cirrosis biliar primaria (CBP). No se debe confundirla con la colangitis autoinmunitaria (CAI), denominada también CBP con autoanticuerpos antimitocon-

Correspondencia: Dr. R. Moreno Otero.
Unidad de Hepatología. Hospital Universitario de La Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: rmoreno.hlpr@salud.madrid.org
Trabajo realizado con ayuda del Instituto de Salud Carlos III C03/02

driales (AMA) negativos. Adicionalmente, se ha descrito una forma de HAI criptogénica; aunque todos los marcadores serológicos mencionados son negativos, puede haber positividad en el suero para autoanticuerpos frente al receptor de la asialoglucoproteína hepática (anti-ASGP-R), hipergammaglobulinemia, aumento de IgG y respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor similares a los observados en pacientes con los tipos clásicos de HAI^{4,6,7}.

INMUNOPATOGENIA

La HAI se caracteriza por la existencia de distintos autoanticuerpos circulantes que sirven de marcadores diagnósticos, sin que se haya demostrado que participen en la patogenia del daño hepatocelular. De acuerdo con la seropositividad se distinguen los 3 tipos de HAI (tabla I) ya comentados^{6,7}.

En varios estudios se han identificado posibles antígenos diana en la HAI^{8,9}, como el citocromo P450 en la membrana hepatocitaria, la proteína específica del hígado (LSP, *liver specific protein*) que es el receptor hepático humano de las asialoglucoproteínas (ASGP-R) o lectina hepática y otras todavía en estudio. Además, los factores ambientales pueden ser importantes en la patogenia de la HAI por distintos mecanismos, como la inducción de autoantígenos, la alteración de la autorreactividad o la imitación molecular entre antígenos (epítomos) virales y del huésped, por ejemplo, determinadas proteínas de *Salmonella typhimurium* y de los virus HTLV-1 y 2 o incluso el virus de la hepatitis A⁴.

Los linfocitos T citotóxicos (CD8+) parecen ser los principales patógenos de la HAI. Al estudiar las biopsias hepáticas de pacientes con HAI se han detectado moléculas de adhesión tales como ICAM-1 y LFA-3 en el endotelio sinusoidal, en las células de Kupffer y en los hepatocitos, sobre todo en las áreas de actividad necroinflamatoria, cuya expresión hepatocelular se correlaciona con el grado de actividad necroinflamatoria¹⁰. Asimismo se detectan en el espacio portal/periportal células endoteliales (CD31+) que adoptan una morfología de microvasos y son compatibles con la existencia de un proceso de neoangiogénesis¹¹.

No se puede excluir la posible existencia de otros factores patogénicos adicionales, como el estrés oxidativo: en la HAI está aumentada la expresión hepatocelular de la enzima sintetasa inducible del óxido nítrico y, como consecuencia de esta síntesis de NO, se produce la acumulación de nitrotirosina que determina un mayor daño tisular¹².

TRATAMIENTO

El principal objetivo terapéutico se centra en la modificación de la historia natural de la enfermedad, ya que rara vez la HAI entra espontáneamente en remisión. Al desglosar cada uno de los posibles efectos favorables del tratamiento, los diferentes objetivos se diversifican en: a) aliviar los síntomas; b) mejorar la bioquímica; c) reducir la inflamación y la fibrosis hepáticas; d) prevenir la progresión de hepatitis crónica a cirrosis; y, fundamentalmente, e) disminuir la mortalidad. El tratamiento está indicado en todos los tipos de HAI porque conlleva una disminución de la mortalidad, aunque algunos resultados ponen en duda su capacidad para modificar el curso progresivo de la enfermedad^{11,13,14}.

El tratamiento universalmente aceptado para la HAI busca un efecto inmunosupresor. Los ensayos terapéuticos controlados se han realizado en pacientes con HAI tipo I, por su mayor prevalencia; una conclusión común a todos los estudios es la eficacia de la utilización de corticoides. La prescripción inicial de azatioprina como monoterapia proporciona unos resultados menos satisfactorios que las pautas en las que se asocia a los corticoides. La combinación de ambos fármacos inmunosupresores permite suministrar menores dosis de corticoides^{11,13,14}.

Indicaciones

Debe indicarse tratamiento a todos los enfermos, independientemente del tipo de HAI y de la forma de presentación, incluidos los pacientes con enfermedad leve y cifras no muy elevadas de transaminasas. Las indicaciones orientativas del tratamiento inmunosupresor^{11,13} se resumen en la tabla II. Abundan las evidencias respecto a que los fármacos inmunosupresores disminuyen la tasa de mortalidad en los pacientes con HAI, aunque se desconoce de manera cierta si previenen o enlentecen la progresión a cirrosis.

Tratamiento inicial o de remisión

La azatioprina no es eficaz como monoterapia para inducir la remisión, pero se combina con los corticoides de síntesis de primera generación (prednisona, prednisolona o metilprednisolona) para mantenerla y evitar la recidiva de la enfermedad. Esta combinación permite suministrar dosis de corticoides más bajas, lo que reduce sus efectos secun-

TABLA I. Autoanticuerpos que definen los distintos tipos de hepatitis autoinmunitaria (HAI)

Autoanticuerpos	Autoantígenos diana	Tipo de HAI
Antinucleares (ANA)	Centrómero, 52K SSA/Ro, histonas, ribonucleoproteínas	HAI tipo I
Antimúsculo liso (SMA)	Actina (F,G), tubulina, filamentos intermediarios	HAI tipo I
Antimicrosomales hepatorenales-1 (LKM-1)	Citocromo monooxigenasa P450 IID6	HAI tipo II
Anticitosol hepático-1 (LC-1)	Proteína citosólica hepática	HAI tipo II
Antiantígeno soluble hepático (SLA)	Citoqueratinas 8 y 18, glutatión S-transferasa	HAI tipo III
Antihepatopancreático (LP) no citoqueratinas	Proteínas citosólicas	HAI tipo III
Antirreceptor de la asialoglucoproteína (ASGP-R)	Glucoproteína transmembranosa	Todos los tipos de HAI

TABLA II. Indicaciones del tratamiento con corticoides en la HAI

Absolutas	Relativas	Ninguna
GPT > 10 veces VN inflamatorios	GPT < 10 veces VN	Alteraciones mínimas de los índices
GPT > 5 veces VN y gammaglobulina > 2 veces VN	GPT < 5 veces VN o al menos 5 veces VN con gammaglobulina < 2 veces VN	Síntomas leves o ausentes
Necrosis en puentes	Necrosis parcelar periférica de la lámina limitante	Cirrosis inactiva
Necrosis multilobulillar		Intolerancia a corticoides, azatioprina o ambos
Síntomas incapacitantes asociados a inflamación	Síntomas ostensibles como fatiga y artralgias	Comorbilidad susceptible de agravarse con el tratamiento
Enfermedad progresiva asociada a inflamación		Enfermedad inactiva descompensada

GPT: transaminasa glutámico pirúvica; VN: valores normales.

darios. En la actualidad se acepta la indicación de ambos fármacos combinados como tratamiento de elección^{11,13}. En cuanto a las pautas terapéuticas, existen dudas sobre cuál debe ser la dosis inicial de corticoides y si se debe combinar la azatioprina al comienzo del tratamiento o cuando se ha conseguido la remisión. Las pautas iniciales dependen de la forma de presentación clínica y bioquímica de la HAI y de la actividad histológica (tabla III).

Si se usa monoterapia con corticoides y, sobre todo, si la presentación de la HAI es aguda y con gran actividad necroinflamatoria en la biopsia, la dosis de inducción es de 1 mg/kg/día durante 1-2 semanas; si se obtiene respuesta terapéutica y las transaminasas han disminuido, se comienza a bajar gradualmente las dosis (10 mg por semana) hasta 10-15 mg/día. La remisión puede mantenerse con una dosis de 5-10 mg/día. Por el contrario, cuando el diagnóstico de la HAI se hace en pacientes con una hepatopatía crónica leve o en estadio de cirrosis, se requieren menores dosis de corticoides para conseguir la remisión, y bastan 20-30 mg/día. Una vez conseguida la remisión, se disminuye la dosis gradualmente hasta 5 mg/día (fig. 1).

Para evitar los efectos secundarios de los corticoides, sobre todo en mujeres posmenopáusicas o diabéticas, se puede indicar desde el inicio la combinación de corticoides en dosis menores (30 mg/día, para reducir gradualmente hasta 5-10 mg/día de mantenimiento) con 50 mg/día de azatioprina. Esta pauta, tan eficaz como los corticoides en grandes dosis, constituye en la actualidad el tratamiento de elección. La azatioprina tarda varias semanas en actuar y debería indicarse tan pronto como el diagnóstico de HAI sea cierto.

TABLA III. Pautas terapéuticas iniciales de remisión en la hepatitis autoinmunitaria

Semana	Monoterapia	Terapia combinada	
	Prednisona (mg/día)	Prednisona (mg/día)	Azatioprina (mg/día)
1	60	30	50
2	50	20	50
3	40	15	50
4	30	10	50
5	20	5	50
6	10	5	50
Siguientes	10	5	50

Definición de remisión o de respuesta al tratamiento

La reducción o las variaciones en las dosis mencionadas de ambos fármacos siempre deben estar condicionadas por la respuesta terapéutica. La remisión completa se define por la mejoría de los síntomas, conjuntamente con la normalización de las transaminasas, la bilirrubina y la gammaglobulina en 1 año, y mantenida al menos durante 6 meses de tratamiento adicionales. También se considera un parámetro de respuesta que tan sólo se objeive una mínima actividad en la biopsia obtenida durante dicho tiempo. La respuesta completa se consigue en el 60-80% de los pacientes entre 1 y 3 meses después de haber iniciado el tratamiento^{11,13}.

Tratamiento de mantenimiento

Está indicado, una vez alcanzada la remisión de la HAI, con el objetivo a largo plazo de prevenir las recidivas,

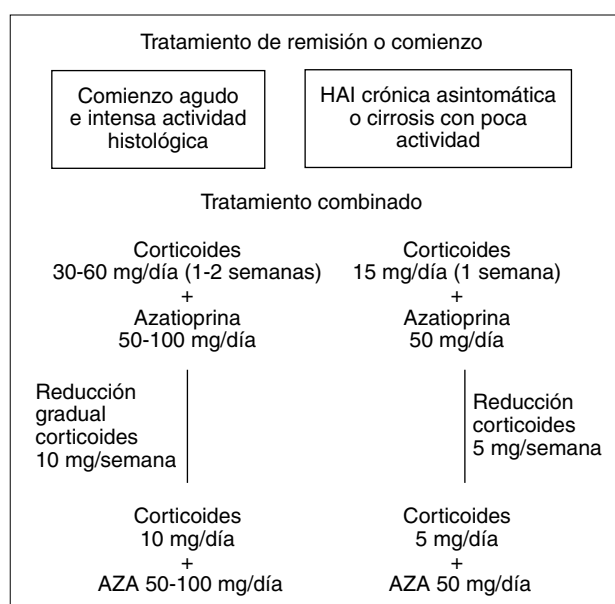


Fig. 1. Tratamiento combinado de la hepatitis autoinmunitaria con corticoides y azatioprina (AZA).

fundamentalmente en ausencia o con los mínimos efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor. Es considerable el número de pacientes que persisten en remisión con pequeñas dosis de prednisona o prednisolona (2,5-10 mg/día), pero con el inconveniente de que a veces aparecen efectos secundarios indeseables. Para obviarlos es preferible realizar monoterapia de mantenimiento con azatioprina: muchos enfermos permanecen en remisión con una dosis constante de 50-75 mg/día. Si esta pauta es insuficiente, la adición de 5-7,5 mg/día de prednisona parece tener menos inconvenientes que si se duplica la dosis de azatioprina. Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento prolongado con 2 mg/kg/día de azatioprina es eficaz para mantener la remisión a largo plazo, a la vez que su tolerabilidad es buena; en el caso de que esté indicada la suspensión del fármaco, ésta también se debe realizar de forma gradual^{11,13,15}.

Duración del tratamiento

Aunque la remisión de la enfermedad puede ser duradera, las recaídas son frecuentes al retirar el tratamiento, incluso después de administrarlo durante años. Se estima que más del 70% de los pacientes con HAI requieren fármacos inmunosupresores de por vida, por lo que se debe buscar las dosis mínimas eficaces para mantener la remisión. El concepto terapéutico básico para la HAI consiste en indicar las dosis suficientes del tratamiento durante el tiempo necesario. El mejor índice de respuesta es los valores séricos de las transaminasas, así que se regula las dosis farmacológicas para mantenerlos dentro de la normalidad o al menos por debajo del doble del límite superior normal^{11,13}. No existen normas terapéuticas estrictas para suspender o reducir la medicación, pero la suspensión brusca o prematura puede conducir a una exacerbación grave de la hepatopatía.

La HAI es poco activa bioquímica e histológicamente en el 10-30% de los enfermos, y la remisión puede persistir en ellos al suspenderse el tratamiento, aunque habiéndolo mantenido durante un mínimo de 2-4 años. El criterio aceptado para suspenderlo es la normalización de las transaminasas y la gammaglobulina, con ausencia de actividad inflamatoria en la biopsia hepática. Una vez retirado el tratamiento, se debe supervisar a los pacientes mediante controles clínicos y analíticos periódicos. Las recaídas suelen ocurrir durante el primer año de haberse suspendido la medicación, pero también es posible que acontezcan una vez transcurridos varios años^{11,13}.

Definición de recidiva

Se define, tras alcanzar una respuesta completa, por la elevación de las transaminasas 2 veces por encima del límite superior de la normalidad o por el hallazgo de enfermedad activa en la biopsia. La reaparición grave de los síntomas, que requiera aumentar o reintroducir el tratamiento inmunosupresor, también se considera recidiva.

En los pacientes que han recidivado, debe administrarse nuevamente la misma pauta inmunosupresora, la cual deberá mantenerse de por vida^{11,13}.

Efectos secundarios

El tratamiento con corticoides se asocia con distintos efectos secundarios relacionados con la dosis^{11,13}. Los más frecuentes son la «cara de luna llena», las estrías, el hirsutismo y el aumento de peso por desarrollo de un síndrome de Cushing iatrogénico. También inducen hiperglucemia y agravan la enfermedad ósea metabólica, frecuente por la propia hepatopatía o porque las pacientes están en edad posmenopáusica. Otros efectos descritos son hipertensión arterial, glaucoma, cataratas subcapsulares, necrosis aséptica ósea, paniculitis y retraso del crecimiento en niños; asimismo, en pacientes con predisposición, pueden inducir estados psicóticos. Las dosis altas mantenidas durante largos períodos producen atrofia muscular y facilitan el desarrollo de infecciones.

El principal efecto secundario de la azatioprina es la depresión de la médula ósea, generalmente reversible y relacionada con las dosis, lo que obliga a una vigilancia hematológica periódica. Con el objetivo de prevenir esta grave complicación y aumentar la eficacia terapéutica, se aconseja medir la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) para ajustar la dosis de azatioprina^{4,11,16}. También se han descrito otras complicaciones, como la pancreatitis aguda, la hepatotoxicidad colestásica con fibrosis, la hiperplasia nodular regenerativa hepática y una mayor propensión al desarrollo de infecciones. La azatioprina tiene un potencial efecto carcinógeno; sin embargo, en la HAI se utilizan dosis de mantenimiento pequeñas y no hay evidencias de que el riesgo de tumores esté incrementado a largo plazo^{11,13}.

HAI y embarazo

Aunque la fertilidad de las mujeres con HAI pudiera estar reducida, no es una rareza que las enfermas en edad fértil queden embarazadas. En esta circunstancia puede agravarse la hepatopatía y comportar un peligro para el feto; no obstante, el riesgo disminuye si se alcanza un adecuado control de la enfermedad con el tratamiento inmunosupresor. A pesar de que no se ha demostrado que dicha medicación sea teratogénica en humanos, es aconsejable reducir los corticoides y la azatioprina a las dosis mínimas eficaces. Es preciso evitar la lactancia materna porque ambos fármacos se excretan en la leche¹¹.

HAI en niños

La expresión en niños es diferente, y se presenta en más del 50% de los casos como una hepatitis aguda, frecuentemente fulminante. Además, presentan anticuerpos anti-LKM-1 en un 40% (frente al 3% en adultos)¹¹. Otra dife-

rencia frente a los adultos es que la respuesta a los inmunosupresores es pobre y, frecuentemente, requieren un trasplante hepático.

Posibles alternativas terapéuticas

Aproximadamente un 10% de los pacientes con HAI no responden a los corticoides, un 15% tiene respuesta parcial y un 13% sufre toxicidad que obliga a suspender prematuramente el tratamiento. También, en una pequeña proporción de enfermos, se pueden elevar de nuevo los valores de las transaminasas después de una respuesta inicial beneficiosa. Las alternativas terapéuticas en estos casos pueden ser:

Budesonida. Es un corticoide de síntesis de segunda generación con más potencia antiinflamatoria que la prednisona y menos efectos secundarios que los corticoides de primera generación. La dosis aconsejada en la HAI para obtener la remisión es de 9 mg/día, mientras que la de mantenimiento oscila en 3-6 mg/día. No obstante, datos recientes sugieren que la budesonida no es una alternativa eficaz en general y tiene como única posible indicación el tratamiento de inicio en pacientes con HAI leve y que no hayan sido tratados previamente¹⁷.

6-mercaptopurina. Ha sido indicada como tratamiento inicial (12,5-25 mg/día) en combinación con corticoides. Como tratamiento de rescate ha resultado eficaz en dosis de mantenimiento más altas (1,5 mg/kg/día) para algunos pacientes con HAI resistentes a los corticoides o en los que se ha observado intolerancia o hipersensibilidad a la azatioprina¹¹.

Ciclosporina. Puede ser eficaz para los pacientes con HAI que no responden al tratamiento convencional o tienen hipersensibilidad a la azatioprina. Inicialmente se indicó como tratamiento de rescate y se trató a pacientes aislados con una dosis de inducción de 5 mg/kg/día; posteriormente, la pauta de mantenimiento se ha estimado en 2 mg/kg/día administrados en 2 tomas. La dosificación debe ajustarse individualmente según la eficacia y la seguridad, y se debe realizar controles analíticos periódicos para verificar que la concentración en sangre no sobrepasa los 200 mg/ml. El mayor problema de la ciclosporina radica en su toxicidad, particularmente la nefrotoxicidad, y la hipertensión arterial, por lo que durante el tratamiento se debe controlar la presión arterial y la creatinina sérica. Experiencias recientes en adultos y en niños con HAI han demostrado que las dosis de 2-4 mg/kg/día de ciclosporina son efectivas para inducir la remisión de la enfermedad, con mínimos efectos secundarios relativamente bien tolerados^{11,13}.

FK-506 (tacrolimus). Es un agente inmunosupresor con un mecanismo de acción similar al de la ciclosporina, aunque más potente. No está exento de efectos secundarios, como nefrotoxicidad e hiperpotasemia, pero son me-

nos frecuentes que con la ciclosporina. Los resultados preliminares, de un solo estudio de 3 meses de duración, en pacientes con HAI indican que puede ser beneficioso en dosis de 4 mg 2 veces al día¹⁸.

Micofenolato mofetil. Es un agente inmunosupresor que se ha indicado con éxito para el tratamiento de distintas enfermedades autoinmunitarias (psoriasis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide) y para prevenir el rechazo en el trasplante de órganos sólidos. Según un estudio reciente, el micofenolato mofetil (1 g/12 h) combinado con corticoides es eficaz en inducir la remisión en pacientes con HAI; además, también se ha probado su eficacia al indicarlo como monoterapia en pautas de mantenimiento a largo plazo. Su tolerabilidad es buena, aunque el fármaco puede originar molestias gastrointestinales, vómitos o diarrea¹⁹.

Ácido ursodesoxicólico. Puede tener un efecto beneficioso en determinados enfermos con HAI. Dado que disminuye los ácidos biliares hidrófugos y tiene acción inmunomoduladora, ya que es citoprotector, se ha combinado (13-15 mg/día) con el tratamiento inmunosupresor en los pacientes con HAI que presentan evidencias de colestasis^{11,13}.

Otros fármacos. Las experiencias clínicas con otros agentes con acción inmunosupresora, como la d-penicilamina, la ciclofosfamida y el metotrexato, son anecdóticas debido a que únicamente se han ensayado en algún paciente aislado con HAI resistente al tratamiento convencional¹³. La información por ahora es episódica respecto a posibles opciones terapéuticas futuras con fármacos: a) inmunosupresores, como extractos tímicos, brequinar o rapamicina; b) citoprotectores, como fosfatidilcolina o carboxilato de tiazolidina, o c) agentes inmunomoduladores, como la interleucina 10, los anticuerpos monoclonales frente al factor de necrosis tumoral alfa, los péptidos competidores frente al receptor linfocitario (TCR) de moléculas HLA-clase II y los anticuerpos frente al gen TIRC7, que inhibe la proliferación de los linfocitos T^{11,13}.

Trasplante hepático. Es la única opción terapéutica que ofrece al paciente la posibilidad de curación. Está indicado en enfermos con cirrosis e insuficiencia hepática avanzada, cuando surgen las complicaciones de la hipertensión portal y si la HAI se presenta como una hepatitis fulminante. El pronóstico es muy favorable, con una supervivencia a los 5 años próxima al 90%, no obstante haberse descrito hasta un 14% de recidiva de la HAI en los pacientes que no tenían una correcta inmunosupresión²⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. MacKay IR. Autoimmune (lupoid) hepatitis. An entity in the spectrum of chronic active liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 1990;5:352-9.
2. Meyer zun Büschenfelde KH, Lohse AW, Manns M, et al. Autoimmunity and liver disease. Hepatology. 1990;12:354-6.

3. Muratoti P, Czaja AJ, Muratori L, et al. Genetic distinctions between autoimmune hepatitis in Italy and North America. *World J Gastroenterol*. 2005;11:1862-6.
4. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: Clinical challenges. *Gastroenterology*. 2001;120:1507-17.
5. Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:929-38.
6. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: A point of view. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:1206-11.
7. Bianchi FB, Cassani F, Zauli D, et al. Serological characterization of autoimmune liver diseases. En: Moreno-Otero R, Clemente-Ricote G, García-Monzón C, editores. *Immunology and the Liver: Autoimmunity*. Madrid: Arán; 2000. p. 117-23.
8. Wiesierska-Gaedek J, Grimm R, Hitchman E, et al. Members of the glutathione S-transferase gene family are antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1998;114:329-35.
9. Wolkmann MML, Bäurle A, Heid H, et al. Soluble liver antigen: isolation of a 35 kD recombinant protein (SLA-P35) specifically recognizing sera from patients with autoimmune hepatitis type 3. *Hepatology*. 2001;33:591-6.
10. Moreno-Otero R, García-Monzón C, García-Buey L, et al. Immunopathogenesis of autoimmune liver diseases. En: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, et al, editores. *Therapy in liver diseases: The pathophysiological basis of therapy*. Barcelona: Masson; 1997. p. 219-29.
11. Medina J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Immunopathogenic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1-16.
12. Sanz-Cameno P, Medina J, García-Buey L, et al. Enhanced intrahepatic inducible nitric oxide synthase expression and nitrotyrosine accumulation in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2002;37:723-9.
13. Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs*. 1999;57:49-68.
14. Czaja AJ. Diverse manifestations and evolving treatments of autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005;51: 313-33.
15. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 1995;333:958-63.
16. Gisbert JP, González-Guijarro L, Cara C, et al. Actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) en pacientes con hepatitis autoinmune. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:481-4.
17. Czaja A, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2000;119:1312-6.
18. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:771-6.
19. Czaja AJ, Carpenter HA. Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil: comparison with conventional treatment for refractory disease. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39: 819-25.
20. Ayata G, Gordon FD, Lewis D, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathologic study. *Hepatology*. 2000;32:185-92.