



## OBSERVACIÓN CLÍNICA

### Evolución de cirrosis biliar primaria a síndrome de solapamiento con hepatitis autoinmune en paciente con hepatitis B crónica

Óscar Núñez Martínez<sup>a,\*</sup>, Isabel Marquina Ibáñez<sup>b</sup>, Elena Ruiz Bravo-Burguillos<sup>c</sup>, Alfonso Encinas Sotillos<sup>a</sup> y José Carlos Erdozaín Sosa<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Digestivo, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 31 de mayo de 2012; aceptado el 24 de julio de 2012

Disponibile en Internet el 18 de octubre de 2012

#### PALABRAS CLAVE

Cirrosis biliar  
primaria;  
Síndrome de  
solapamiento;  
Biopsia hepática

#### KEYWORDS

Primary biliary  
cirrhosis;  
Overlap syndrome;  
Liver biopsy

**Resumen** Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico previo de cirrosis biliar primaria (CBP) y hepatitis B crónica en fase de portador inactivo que, en tratamiento con ácido ursodeoxicólico, presentó elevación de las transaminasas, sin datos de reactivación de su hepatitis B crónica. Se realizó biopsia hepática en la que se observaron cambios compatibles con hepatitis autoinmune (HAI) sobreañadida. Las alteraciones analíticas respondieron al tratamiento con budesonida. Se realiza una revisión sobre la entidad clínica del síndrome de solapamiento CBP-HAI y las características especiales de esta paciente para alcanzar el diagnóstico y su tratamiento.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

#### Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome in a patient with chronic hepatitis B infection

**Abstract** We describe the case of a female patient with a previous diagnosis of primary biliary cirrhosis (PBC) and chronic hepatitis B in inactive phase who developed increased transaminase levels with no evidence of hepatitis B virus reactivation while receiving ursodeoxycholic acid treatment. A liver biopsy showed changes compatible with overlapping autoimmune hepatitis (AIH). Budesonide treatment achieved normalization of transaminase levels. We provide a review of PBC and AIH overlap syndrome and discuss the particular features of this case that led us to this diagnosis, as well as the treatment provided.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

## Introducción

La cirrosis biliar primaria (CBP) y la hepatitis autoinmunitaria (HAI) son las 2 principales enfermedades de base

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [onumar@gmail.com](mailto:onumar@gmail.com) (Ó. Núñez Martínez).

inmunológica hepáticas. Habitualmente son diferenciables sin dificultad. La CBP es una enfermedad hepática crónica de tipo colestásico caracterizada por la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) e histológicamente por la destrucción de patogenia autoinmunitaria de los ductos biliares intrahepáticos de pequeño y mediano calibre<sup>1,2</sup>. En cambio, la HAI es una enfermedad hepática necroinflamatoria crónica caracterizada por la presencia de autoanticuerpos circulantes, hipergammaglobulinemia con valores elevados de inmunoglobulina G (IgG) y una lesión histológica necroinflamatoria con hepatitis de interfase e infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario<sup>3</sup>. Si bien el antígeno diana, y por tanto la célula afectada, y su expresión clínica son diferentes, sus mecanismos etiopatogénicos son similares<sup>2,4</sup>. El desarrollo de la enfermedad hepática autoinmune se basa en una etiología desconocida en cuya patogenia interviene una compleja interacción entre factores desencadenantes medioambientales sobre una susceptibilidad genética y una alteración en los mecanismos de regulación del sistema inmunológico con pérdida de la autotolerancia<sup>4</sup>.

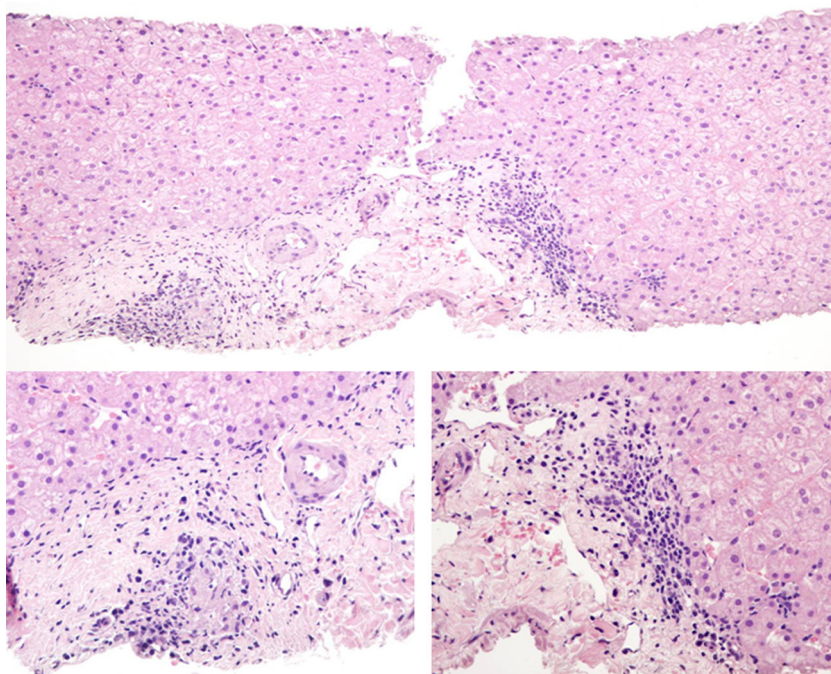
Dada esta patogenia común, es conocida y frecuente la asociación de las enfermedades inmunológicas hepáticas con otras que afectan a otros órganos y sistemas de la economía, y viceversa. Así, también, existe expresión de alguna de las características típicas de una de las enfermedades inmunológicas hepáticas en otra, llegando incluso al diagnóstico de los llamados síndromes de solapamiento hepático, con la dificultad clínica de su diagnóstico y tratamiento en la práctica clínica<sup>1,5</sup>. El síndrome de solapamiento CBP-HAI es infrecuente, con una prevalencia de la expresión de las características típicas de ambas enfermedades, en el mismo

paciente con sospecha de CBP, en torno al 10%<sup>6</sup>. Pero todavía es más inusual la transición de una enfermedad inmunológica hepática a la otra o la presentación del síndrome *overlap* de forma secuencial y no en el diagnóstico inicial de la enfermedad hepática<sup>7</sup>.

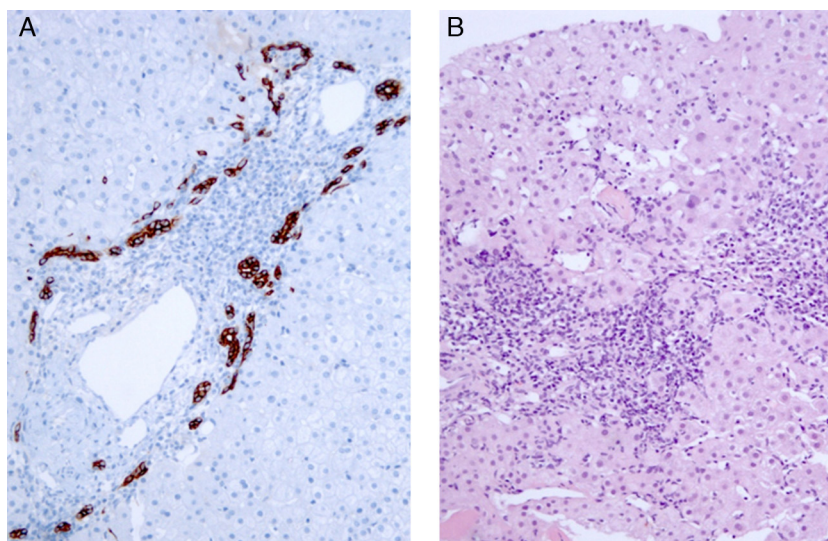
A continuación presentamos el caso de una paciente que con diagnóstico clínico e histológico de CBP desarrolló en su evolución una HAI que constituyó un síndrome de solapamiento CBP-HAI, consiguiéndose un control adecuado con la introducción de tratamiento inmunosupresor asociado al tratamiento previo con ácido ursodesoxicólico (AUDC). Todo ello complicado con la presencia en la misma paciente de una hepatitis B crónica (HBC).

## Observación clínica

Paciente mujer de 53 años derivada desde atención primaria para su seguimiento en la consulta de digestivo, tras evaluación inicial en su hospital previo de referencia con informe clínico con los diagnósticos de HBC y CBP. El diagnóstico de CBP se realizó ante la presencia de AMA anti-M2 en valores 1/2.560, colestasis disociada significativa, niveles elevados de IgM y biopsia hepática percutánea, realizada 4 meses antes de su derivación, con el resultado de cilindro hepático con arquitectura conservada y con cambios histológicos compatibles con CBP. No se demostró la presencia de hepatocitos esmerilados ni detección por inmunohistoquímica de antígeno del core o superficie de la hepatitis B (fig. 1). La paciente estaba en tratamiento con AUDC en una dosis de unos 10 mg/kg y se encontraba asintomática en su primera valoración.



**Figura 1** Biopsia hepática. Se muestra espacio porta de forma global y en 2 áreas con mayor detalle donde se observa infiltrado inflamatorio de moderada intensidad constituido por linfocitos y células plasmáticas con tendencia a la focalidad, disponiéndose en torno a los conductillos biliares y la interfase. El epitelio de los conductillos biliares no se visualiza en ocasiones en relación con el denso infiltrado inflamatorio y muestra signos regenerativos (HE,  $\times 10$  y  $\times 20$ ).



**Figura 2** Biopsia hepática. A) Se muestra espacio porta con proliferación de ductos biliares en la placa limitante mediante inmunohistoquímica con citoqueratina 7 ( $\times 20$ ). B) Lesión a nivel portal y periportal con hepatitis de la interfase con infiltrado linfoplasmocitario y necrosis erosiva moderada (HE,  $\times 20$ ).

Se solicitó estudio inicial obteniéndose unos resultados de Hb 13,8 g/dl, plaquetas  $238.000/\mu^3$ , leucocitos  $4.230/\mu^3$ , glucosa 90 mg/dl, creatinina 0,94 mg/dl, bilirrubina total 0,3 mg/dl, GOT 39 U/l, GPT 32 U/l, GGT 238 U/l, FA 148 U/l, albúmina 4 g/dl, INR 1, colesterol total 251 mg/dl (HDL 79 mg/dl, LDL 149 mg/dl), IgG 2.100 mg/dl, IgM 274 mg/dl, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a 1/320, AMA (anti-M2) positivos a 1/320, con antimúsculo liso (AML) negativos y HBsAg positivo, HBeAg negativo, anti-HBe positivo y ADN del virus de la hepatitis B (VHB) de 2.833 UI/ml. Se observa por tanto leve colestasis disociada, con elevación de IgG e IgM, positividad de AMA y ANA, estos últimos informados con patrón Dots y AMA, y HBC con ADN-VHB en límite alto para su valoración como portador inactivo. Se aumentó la dosis de AUDC a unos 15 mg/kg.

En las siguientes 2 revisiones, con periodicidad semestral, se observaron niveles de GOT y GPT en torno a 30-40 U/l y descenso progresivo de GGT y FA, en el segundo control con valores de 45 y 107 U/l, respectivamente, y con niveles ADN VHB < 2.000 U/ml. Todo ello era compatible con una buena evolución analítica con el tratamiento pausado y se continuó con controles analíticos y revisiones semestrales.

En el control clínico, aproximadamente un año después, se observó un significativo cambio en los parámetros analíticos con bilirrubina total 0,4 mg/dl, GOT 80 U/l, GPT 90 U/l, FA 105 U/l y GGT 58 U/l. Persistía elevada la IgG en similares cifras con normalización de IgM, 228 mg/dl. No se observó reactivación de su HBC al presentar ADN VHB de 588 U/ml. La paciente refiere tomar la medicación de forma correcta, y como único cambio haber iniciado tratamiento adelgazante con dieta e infusiones de un té dietético elaborado con *Malva silvestris*, *Cassia angustifolia*, *Salvia divinorum* y algas marinas, producto anunciado y dispensado en farmacia. Se le recomienda la suspensión del tratamiento adelgazante y se repite la analítica a los 3 meses. En este control se confirma perfil hepático con citolisis en aumento a pesar de haber suspendido la toma del producto

adelgazante (bilirrubina total 0,4 mg/dl, GPT 130 U/l, GOT 108 U/l, FA 90 U/l y GGT 51 U/l). Se solicita estudio más completo ante la evolución analítica, donde se observan niveles de IgG en torno a 1,5 $\times$  (2.308 mg/dl) con factor reumatoide elevado (78,2 U/ml), GPT 204 U/l, GOT 164 U/l y ADN VHB 320 UI/ml. Se realiza biopsia hepática percutánea, unas 2 semanas más tarde, informada como hepatitis crónica periportal con infiltrado plasmocelular con necrosis erosiva moderada, infiltrados inflamatorios lobulillares con necrosis de hepatocitos focales múltiples y ampliación fibrosa de los espacios porta sin conformar septos. No se observan granulomas ni destrucción de los ductos biliares en el espacio porta pero sí proliferación de ductos biliares en la placa limitante. Se informa por tanto de CBP en estadio II con significativos cambios necroinflamatorios y necrosis de hepatocitos indicativos de solapamiento con una HAI (fig. 2).

Ante los datos clínicos y el resultado histológico, se diagnostica de un probable síndrome de solapamiento CBP-HAI secuencial y se modifica el tratamiento manteniendo la misma dosis de UDCA y añadiendo budesonida 9 mg diarios, entecavir 0,5 mg 1 comprimido diario, como tratamiento preventivo de reactivación viral por esteroides, pantoprazol 40 mg diarios y suplementos de calcio y vitamina D. En el primer control a los 3 meses de iniciar el tratamiento se observa mejoría analítica franca con GOT y GPT 47 U/l, FA 90 U/l, GGT 25 U/l e IgG 1.935 mg/dl. El ADN VHB era indetectable (< 6 U/ml). Al año de inicio del tratamiento existe normalización de todo el patrón hepático, práctica normalización de los valores de IgG, persiste ADN VHB indetectable y se introduce tratamiento con azatioprina en dosis aproximada de 1,5 mg/kg (100 mg) con descenso de la dosis de budesonida a 6 mg diarios. En el último control clínico realizado, a los 6 meses del previo referido, persiste respuesta completa con GOT 20 U/l, GPT 12 U/l, FA 55 U/l, GGT 17 U/l y bilirrubina total 0,5 mg/dl, niveles de IgG 1.625 mg/dl e IgM 126 mg/dl, factor reumatoide normalizado, ANA no detectables y AMA en valores de 1/320, y ADN VHB indetectable.

## Discusión

La terminología y entidad de los síndromes de solapamiento como enfermedades hepáticas inmunológicas diferenciadas son temas sin un acuerdo completo. El síndrome de solapamiento entre CBP y HAI debiera ser definido cuando existieran en un mismo paciente expresión de las características fundamentales clínicas, bioquímicas e histológicas de ambas enfermedades<sup>8,9</sup>. Su correcto diagnóstico tiene implicaciones clínicas relevantes en cuanto a las consecuencias pronósticas del tratamiento, diferente cuando ambas se dan por separado, en la historia natural tanto de la CBP como de la HAI<sup>1,3,10</sup>.

El primer punto importante es alcanzar un correcto diagnóstico de las enfermedades hepáticas inmunológicas. En la HAI se han establecido sistemas de puntuación para su identificación y necesidad de tratamiento esteroideo, siendo la respuesta a este también un criterio diagnóstico<sup>11,12</sup>. Los criterios diagnósticos revisados del *International Autoimmune Hepatitis Group* (IAIHG) publicados en 1999 establecen una puntuación para un diagnóstico probable y definitivo, previo y posterior al tratamiento, siendo complejos para su uso en la práctica clínica y con un objetivo inicial de homogeneizar los criterios de diagnóstico de HAI entre centros a la hora de investigación y publicación de estudios, y posibilitar su comparación<sup>11</sup>. Derivado de estos motivos, más recientemente, este mismo grupo estableció unos criterios simplificados basados en variables típicas de la HAI y que posibilitaría un diagnóstico probable o definitivo más fácil y rápido para la práctica clínica habitual<sup>12</sup>. Cuando se comparan ambos criterios diagnósticos en la misma cohorte de pacientes se observa una alta concordancia en obtener el diagnóstico de HAI, pero no son intercambiables y según qué situaciones clínicas puede ser más valioso uno que otro. Así, en pacientes con pocas o atípicas manifestaciones, los criterios simplificados pueden infraestimar el diagnóstico de HAI, en cambio presentan mayor especificidad y valor predictivo positivo que los criterios IAIHG revisados, más complejos y dependientes de más variables<sup>13,14</sup>. En todo caso, hay que recordar que la HAI no tiene características patognomónicas para su diagnóstico y estos criterios nunca deben suplir al juicio clínico del médico. Además, no tienen una validación en series prospectivas de pacientes que evalúen la implicación del diagnóstico, como de su categorización en probable o definitivo, así como en la indicación de la aplicación del tratamiento esteroideo, en el pronóstico del paciente, que es el objetivo clínico fundamental asistencial<sup>14</sup>.

El diagnóstico de la CBP se basa en la presencia de las características típicas de la enfermedad y en la exclusión de otras causas de daño hepático, en el contexto clínico de un paciente con colestasis crónica<sup>1</sup>. Así la elevación más marcada de las enzimas de colestasis, como la FA, que las enzimas de citolisis junto con un aumento en el nivel de inmunoglobulinas, principalmente IgM, hacen sospechar el diagnóstico. La presencia de AMA se detecta en al menos el 95% de los pacientes; si bien son característicos de esta entidad y tienen una gran especificidad, no son patognomónicos, pues también se pueden detectar, por ejemplo, en pacientes con HAI, al igual que ANA o AML en la CBP. En todo caso, la conjunción de ambos criterios son suficientes para el diagnóstico de CBP y, en casos dudosos, se deberá

recurrir al tercer criterio diagnóstico, la biopsia hepática, que mostrará una colangitis no supurativa con afectación de los ductos biliares interlobulares y septales, y de este modo alcanzar 2 de los 3 criterios que se recomiendan como suficientes para el diagnóstico<sup>1</sup>.

En este contexto clínico se establece la dificultad para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de solapamiento de CBP-HAI<sup>1,9</sup>. Los criterios diagnósticos más utilizados son los denominados criterios de París que requieren para el diagnóstico la presencia de 2 de los 3 criterios definidos para cada una de las 2 enfermedades<sup>6</sup>. Así, se establecen para la CBP: 1) aumento al menos 2× de FA o 5× de GGT; 2) positividad AMA, y 3) histología compatible con daño biliar; y con respecto a la HAI: 1) aumento de GPT al menos 5×; 2) aumento al menos 2× IgG o presencia de AML, y 3) presencia de necrosis *piecemeal* linfocítica periportal o periseptal. Estos criterios han sido reconocidos por la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) pero incidiendo en que para el diagnóstico es fundamental la presencia de hepatitis de interfase<sup>15</sup>. También para su diagnóstico se han aplicado los criterios revisados o simplificados de la IAIHG, previamente comentados, sobre pacientes con CBP, y se observa cómo de la aplicación de unos u otros criterios se modifica la prevalencia del síndrome de solapamiento CBP-HAI, lo que influye en la dificultad del diagnóstico<sup>9</sup>. Así, en un estudio que comparó los 3 criterios diagnósticos en una cohorte de pacientes con enfermedades inmunológicas hepáticas de un único centro (PBC, HAI y síndrome de solapamiento) concluyó que los criterios de París tenían mejor capacidad diagnóstica que los criterios simplificados y revisados de la IAIHG<sup>16</sup>. En el caso de nuestra paciente la aplicación de los criterios de París referidos confirma el diagnóstico. La aplicación de los criterios para HAI es más difícil en nuestro caso, primero por la presencia de una HBC en la paciente, como comentaremos y desarrollaremos posteriormente, lo que hace que la puntuación con los criterios simplificados de la IAIHG obtenga una puntuación de 6 puntos, y con los criterios revisados de la IAIHG se obtengan 10 puntos, además tampoco se dispone de estudio HLA pero, a pesar de ello, se alcanza la puntuación mínima para un diagnóstico probable en ambos.

En cuanto a la aplicación del tratamiento dirigido al síndrome de solapamiento CBP-HAI existe también controversia. Como comentamos, el alcanzar el diagnóstico debiera hacernos evaluar un cambio terapéutico para el control de la enfermedad y, por tanto, con implicación pronóstica, si bien estos puntos no están claros y bien definidos. El estudio original que aplicó los criterios de París<sup>6</sup> evaluó la respuesta terapéutica en los 12 pacientes en los que se diagnosticó el solapamiento CBP-HAI, concluyendo que el tratamiento combinado AUDC y esteroides es el que obtiene mejores resultados bioquímicos y clínicos. En un estudio posterior del mismo grupo, se evaluó en 17 pacientes seguidos durante una mediana de seguimiento de 7,5 años la respuesta al tratamiento con AUDC (11 pacientes) frente a AUDC más inmunosupresores, siendo la mejor opción y con menor progresión de la lesión histológica la terapia combinada<sup>17</sup>. A su vez existen estudios publicados que no encuentran diferencia en la respuesta al AUDC entre pacientes con CBP o solapamiento CBP-HAI<sup>18</sup>. Pero, en todo caso, lo que no existen son estudios prospectivos con un diseño

adecuado que hayan evaluado el tratamiento en este grupo de pacientes para obtener una recomendación con evidencia científica firme. Por tanto, el posicionamiento del IAIHG y de las guías clínicas de la EASL para enfermedades colestásicas es el reconocimiento como mejor opción del tratamiento combinado, si bien resaltando la falta de evidencia que respalde y que en pacientes con diagnóstico ya de inicio de solapamiento CBP-HAI se podría tratar inicialmente con AUDC y, si no alcanzara una respuesta, añadir esteroides<sup>9,15</sup>.

En los pacientes con CBP es conocida la gran prevalencia de osteoporosis, hasta en un tercio de los pacientes<sup>1</sup>. Por tanto, el uso de esteroides debiera ser realizado con extremo cuidado. En este contexto, el de evitar los efectos secundarios del tratamiento esteroideo sin perder su eficacia, se ha evaluado en pacientes con HAI en un estudio fase IIb el tratamiento con budesonida, corticoide de gran potencia, con un importante metabolismo de primer paso hepático y baja disponibilidad sistémica<sup>19</sup>. En este estudio se demostró que el tratamiento con budesonida frente a prednisona, más azatioprina en ambos grupos, alcanzaba a los 6 meses de tratamiento, de forma superior y estadísticamente significativa, el objetivo primario de normalización de las transaminasas sin provocar efectos secundarios esteroideos (47 frente a 18,4%). En relación con estos resultados, conocidos con anterioridad a su publicación, se pautó en nuestra paciente tratamiento con budesonida, y posteriormente se añadió azatioprina, obteniendo la respuesta completa bioquímica expuesta y, por tanto, pudiendo ser una posibilidad en este tipo de pacientes a los corticoides clásicos, opción que debiera ser validada en estudios diseñados con este objetivo.

Además, el caso de nuestra paciente es más complejo que el ya de por sí diagnóstico de síndrome de solapamiento CBP-HAI, pues además en ella se asociaba una HBC negativa. Dado que una posible reactivación de su HBC era una posible explicación, se controló el nivel de ADN VHB y se evaluó en la biopsia hepática. Así, por los datos basales donde no existía lesión necroinflamatoria ni fibrosis significativas ni indicativas de daño vírico e incluso ni expresión de los antígenos víricos por inmunohistoquímica, se diagnosticó de HBC en fase de portador inactivo, situación que se mantenía dados los niveles de ADN VHB en suero y la persistencia de falta de expresión en la biopsia hepática con el diagnóstico de síndrome de solapamiento CBP-HAI. Su presencia, a pesar de descartar la actividad replicativa vírica, implica una mayor dificultad diagnóstica ya que, como se ha comentado, la presencia de HBsAg positivo es criterio que penaliza en los sistemas de puntuación de los criterios diagnósticos de HAI<sup>11,12</sup>.

Otro punto a destacar es si su infección crónica por el VHB pudiera tener relación con un posible factor desencadenante del proceso inmunológico, hecho referenciado en la literatura médica<sup>4</sup>. La base etiopatogénica barajada es la del mimetismo molecular por la que un antígeno externo genera una respuesta inmunológica cruzada frente a un antígeno propio, al compartir secuencias de aminoácidos en su cadena peptídica. Este dato se ha referenciado específicamente en pacientes con HBC al detectarse secuencias de aminoácidos compartidas entre la polimerasa del VHB y las dianas antigénicas de los ANA y los AML<sup>20</sup>. Esta posible implicación del VHB en la génesis de una HAI ha sido descrita en la práctica clínica en casos aislados, o por una

mayor prevalencia de una hepatitis B oculta en pacientes con una enfermedad hepática autoinmune<sup>21-23</sup>. A su vez, relacionado con la posibilidad de ser desencadenante de la reacción inmunológica autoinmunitaria, está el hecho de la toma de productos adelgazantes y su hepatotoxicidad. En nuestro caso eran infusiones, no la toma del extracto de las plantas implicadas, su suspensión no conllevó una mejoría y no existe evidencia publicada firme de su implicación en reacciones de hepatotoxicidad, por lo que se descartó como causa<sup>24</sup>.

Por último, es importante tener en cuenta en pacientes con HBC la necesidad de tratamiento antiviral profiláctico cuando se va a precisar un tratamiento inmunosupresor. Para su prescripción se tuvo en cuenta que el tratamiento iba a ser a largo plazo, combinado con 2 fármacos en gran parte del mismo y que la paciente había llegado a presentar una determinación de ADN VHB superior a 2.000 U/ml en una ocasión, por lo que se decidió tratamiento con un antiviral de elevada potencia y baja posibilidad de resistencias como entecavir. Fundamentos que son apoyados en las guías de práctica clínica más recientes<sup>25</sup>.

En conclusión, presentamos un caso de especial y de compleja evaluación, que pone de manifiesto la dificultad para el diagnóstico de los síndromes de solapamiento, con el añadido además de su presentación secuencial, la aplicación de nuevos tratamientos y la dificultad diagnóstica e implicaciones clínicas en pacientes con otras causas coincidentes de enfermedad hepática, como la HBC que presentaba la paciente.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. AASLD Practice Guidelines. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:291-308.
2. Invernizzi P, Mackay IR. Etiopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3328-37.
3. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51:2193-213.
4. Núñez Martínez O, Clemente Ricote G. Hepatitis autoinmune. Etiopatogenia. *GH Continuada*. 2005;4:201-6.
5. Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut*. 2001;49:589-94.
6. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis -autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology*. 1998;28:296-301.
7. Poupon R, Chazouillères O, Corpechot C, Chrétien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2006;44:85-90.
8. Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology*. 2001;33:994-1002.
9. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumph E. Overlap syndromes: the international autoimmune hepatitis group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*. 2011;54:374-85.

10. Parés A. Historia natural de la cirrosis biliar primaria. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:500–7.
11. Alvarez 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.
12. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169–76.
13. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnosis scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:1540–8.
14. Czaja AJ. Comparability of probable and definite autoimmune hepatitis by international diagnostic scoring criteria. *Gastroenterology*. 2011;140:1472–80.
15. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;31:1005–13.
16. Kuiper EMM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:530–4.
17. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis –autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol*. 2006;400–6.
18. Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodesoxycholic acid. *Hepatology*. 2002;35:409–13.
19. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:1198–206.
20. Gregorio GV, Choudhuri K, Ma Y, Vegnente A, Mieli-Vergani G, Vergani D. Mimicry between the hepatitis B virus DNA polymerase and the antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol*. 1999;162:1802–10.
21. Pawlowska M, Halota W. Acute liver failure caused by concurrent autoimmune hepatitis and hepatitis B in a 16-year old girl. *World J Hepatol*. 2010;2:392–4.
22. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Vento S. Co-occurrence of chronic hepatitis B virus infection and autoimmune hepatitis in a young Senegales girl. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:927–9.
23. Georgiadou SP, Zachou K, Liaskos CH, Gabeta S, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Occult hepatitis B virus infection in patients with autoimmune liver diseases. *Liver Int*. 2009;29:434–42.
24. Hayashi PH. Causality assessment in drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009;29:348–56.
25. EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57:167–85.