

# Hepatitis

PILAR CODOÑER

Profesora titular de Pediatría.  
Hospital Universitario Dr. Peset.  
Universitat de València. Valencia.  
España.

## Hepatitis autoinmune

### Puntos clave

La hepatitis autoinmune es una inflamación persistente del hígado de causa desconocida.

La hepatitis autoinmune es la consecuencia de una interacción entre predisposición genética, producción de autoantígenos, y factores desencadenantes ambientales.

Sin tratamiento, evoluciona hacia la cirrosis y/o el fallo hepático. La persistencia de una concentración elevada de transaminasas y gammaglobulinas, así como la necrosis hepática, conlleva un peor pronóstico.

La presentación clínica es variable, desde formas asintomáticas hasta el inicio por la presencia de complicaciones (hipertensión portal, insuficiencia hepatocelular), o en forma de hepatitis aguda, incluso fulminante.

Se distinguen dos tipos. El tipo 1 se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antimúsculo liso (SMA), y el tipo 2, de anticuerpos antimicrosomas de hígado-riñón o LKM1.

El tratamiento inmunosupresor (prednisona y azatioprina) mejora los síntomas, los datos de laboratorio e histológicos y modifica el pronóstico.

La hepatitis autoinmune (HAI) es una inflamación persistente del hígado de etiología desconocida. Sin tratamiento, origina una destrucción progresiva del parénquima hepático, lo que conduce a la cirrosis y/o a fallo hepatocelular.

Actualmente se ha modificado la anterior terminología de "hepatitis crónica activa autoinmune", por cuanto los criterios de cronicidad y de actividad están implicados en la autoinmunidad, y para su diagnóstico no es necesaria la persistencia de las alteraciones clínicas y/o bioquímicas durante un período de 6 meses.

Los hallazgos característicos de esta entidad son la presencia de autoanticuerpos no específicos de órgano y de hipergammaglobulinemia, junto a una hepatitis de la interfase entre el espacio porta y el lobulillo. Sin embargo, ninguno de ellos es específico, por lo que su diagnóstico realmente reside en la exclusión de otras patologías e implica la ausencia de infección viral, drogas hepatotóxicas y trastornos hereditarios (enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina)<sup>1</sup>.

### Clasificación

Se distinguen dos tipos de HAI basados en el hallazgo de los diferentes autoanticuerpos no específicos de órgano identificados en el suero de los pacientes. La validez y utilidad de esta clasificación no está establecida de forma completa, pero se emplean comúnmente en la práctica clínica<sup>2</sup>.

– La HAI tipo 1 se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antimúsculo liso (*smooth-muscle-antibody*, SMA), que pueden detectarse solos o en compañía de los autoanticuerpos antinucleares (ANA). La especificidad de este autoanticuerpo aumenta en gran manera si se comprueba que es anti-actina; por ello, la he-

patitis autoinmune tipo 1 es conocida también como hepatitis anti-actina<sup>3</sup>.

– La HAI tipo 2 se caracteriza por la presencia de los autoanticuerpos antimicrosomas de hígado y riñón de rata (*liver-kidney-microsome-antibody*, LKM1). El suero de la mayoría de estos pacientes reacciona con una proteína microsomal de 50 kD, y el principal antígeno es la citocromo monooxigenasa P450IID6 (CYP2D6)<sup>4</sup>. Algunos pacientes reconocen otra proteína de 66 kD que todavía no se ha identificado<sup>5</sup>. Estos anticuerpos pueden detectarse junto a otro, el anticitosol hepático (*liver cytosol*, LC1), el cual puede en ocasiones constituir el único marcador de la enfermedad<sup>6</sup>.

Junto a ellos se propone también la HAI tipo 3, caracterizada por la presencia de anticuerpos frente a un antígeno soluble hepático (*soluble-liver-antigen*, SLA)<sup>7</sup>, también denominado antígeno hepatopancreático (*liver-pancreatic antigen*, L/P)<sup>8</sup>. Se describe solo o en asociación con otros autoanticuerpos, principalmente SMA, por lo que algunos autores prefieren considerarlo como una variante de la HAI tipo 1<sup>9</sup>.

### Incidencia

La HAI es una enfermedad eminentemente pediátrica, de forma que el 40% de los pacientes con el tipo 1 y el 80% del tipo 2 diagnosticados los son en la infancia<sup>10</sup>. Aunque el pico de incidencia se sitúa en la edad prepuberal, con una media de edad de 10 y de 6,5 años, respectivamente, para los tipos 1 y 2, se ha diagnosticado también en el primer año de vida, y en esta edad presenta unas características algo diferenciadas<sup>11</sup>. La proporción entre ambos tipos oscila entre 2 a 6:1 (tipo 1 a 2) según los diferentes países<sup>1</sup>.

## Patogenia

La hepatitis autoinmune es la consecuencia de una interacción compleja entre la predisposición genética, la producción de autoantígenos, la inmunorregulación y los factores desencadenantes ambientales<sup>12</sup>. Los factores implicados son:

### Genéticos

Coexisten con otros procesos autoinmunes, tanto en el paciente como en sus familiares de primer grado. Del mismo modo, también se apoyan en la asociación con determinados antígenos de leucocitos humanos (HLA). Así, por ejemplo, el tipo 1 presenta con más frecuencia los haplotipos HLA A1-B8-DR3 y HLA A1-B8-DR3-DR52 en la población caucásica europea y estadounidense<sup>13</sup>, y el principal alelo de susceptibilidad es el DRB1\*0301. Esta asociación varía según las poblaciones<sup>14</sup>, ya que en niños afectados de HAI tipo 1 en Argentina se ha encontrado el haplotipo DRB1\*1301-DQB1\*0603<sup>15</sup>.

Los pacientes con HAI tipo 2 tienen mayor frecuencia de HLA DR3, DR7 y C4AQ0, y esta delección del gen *C4A* origina una deficiencia de la fracción C4 del complemento sérico en los pacientes<sup>16</sup>. En este tipo, el DRB1\*0701 constituye un importante alelo de susceptibilidad<sup>17</sup>.

### Edad y sexo

El pico de incidencia de la HAI se sitúa en las chicas prepúberes, lo que indica una influencia indudable del factor hormonal en el desencadenamiento y perpetuación de la enfermedad.

### Inmunológicos<sup>18</sup>

**HAI mediada por anticuerpos.** Los autoanticuerpos podrían tener un papel patogénico en la lisis hepatocitaria. Para ello, el autoantígeno tiene que estar accesible en la superficie celular<sup>19</sup>. Una vez se produce la unión, la necrosis de las células hepáticas podría estar ocasionada por lisis mediada por complemento, o por lisis mediada por células NK.

**HAI mediada por linfocitos.** En los pacientes con HAI se encuentra un nivel elevado de activación de los linfocitos B, como se demuestra por la presencia de hipergammaglobulinemia y aumento en las concentraciones de anticuerpos antivirales específicos. Este hecho podría ser consecuencia de anomalías en la regulación por parte de los linfocitos T.

### Ambientales

**Virus.** La respuesta autoinmune y las enfermedades autoinmunes pueden originarse o agravarse por las infecciones virales a través de: a)

una reactividad cruzada entre las proteínas homólogas y los virus; b) una modificación o liberación de proteínas celulares por la acción vírica; c) una activación de las células T, al inducirse una liberación de citocinas, y d) una activación policlonal de linfocitos.

Se ha propuesto el mimetismo molecular como mecanismo de producción de HAI, a partir de la similitud de epítomos entre los virus, bacterias u otros patógenos con las proteínas homólogas, por lo que la enfermedad puede continuar después de que el agente desencadenante haya sido eliminado. Algunos pacientes han desarrollado una HAI tras varios meses de haber padecido una infección por el virus A de la hepatitis<sup>20</sup> o por el virus Epstein-Barr. El virus de la hepatitis C también se ha visto involucrado en este proceso<sup>21</sup>.

## Clínica

La forma más frecuente de presentación en la edad pediátrica es como hepatitis aguda, incluso en su forma fulminante con insuficiencia hepatocelular. La persistencia de una ictericia o coluria, sin una etiología clara de una hepatitis aguda viral, debe hacer descartar este proceso<sup>1</sup>.

También puede manifestarse de forma inespecífica con astenia, anorexia, pérdida de peso o fiebre de origen desconocido. En las chicas prepúberes o púberes puede haber un retraso en la aparición de la menarquia o amenorrea, junto a manifestaciones de hipercortisolismo, como hirsutismo o incremento en el acné.

Raramente puede iniciarse con complicaciones como una hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal. En el 10 al 15% de los casos únicamente se aprecia, de forma fortuita, una hepatomegalia, que se acompaña de un aumento de transaminasas. En alguna ocasión la existencia de sintomatología extrahepática, o la presencia de otra enfermedad autoinmune en el paciente o en familiares de primer grado, origina el descubrimiento de la enfermedad hepática.

### Exploración clínica

Los hallazgos en la exploración reflejan la duración y gravedad de la enfermedad. La hepatomegalia es el hallazgo más común. La esplenomegalia suele acompañar la cirrosis, pero puede reflejar el síndrome inflamatorio. La ictericia está presente en los casos con inicio agudo. Si ya hay degeneración cirrótica pueden ponerse en evidencia los estigmas hepáticos (arañas vasculares, eritema palmar, ascitis...). Aproximadamente el 25% de los pacientes presentan una exploración clínica normal.

## Lectura rápida



### Concepto

La hepatitis autoinmune es una enfermedad de origen desconocido en la que se produce una destrucción progresiva del parénquima hepático.

### Clasificación

Se pueden distinguir diferentes subtipos según los autoanticuerpos caracterizados en el suero.

El tipo 1 se asocia a la presencia de anticuerpos antimúsculo liso (SMA), que reconocen específicamente los filamentos de actina. Los anticuerpos antinucleares (ANA) pueden también estar presentes.

La hepatitis autoinmune tipo 2 se define por la presencia de autoanticuerpos antimicrosomas de hígado-riñón (LKM1), estando este anticuerpo dirigido frente al citocromo CYP2D6.

En este grupo de pacientes también se puede detectar el anticuerpo frente al citosol hepático (LC1).



## Lectura rápida



### Clínica

Aunque su pico de incidencia se sitúa en las chicas prepúberes, se ha descrito incluso en el primer año de vida.

Su forma de inicio más frecuente en la edad pediátrica es como hepatitis aguda, siguiendo un curso crónico y fluctuante, con evolución hacia la cirrosis hepática.

Se asocia con hipergammaglobulinemia importante a expensas de la IgG, autoanticuerpos circulantes, bajos valores de IgA y C4 y elevada prevalencia de los haplotipos B8, DR3 y DR4.

Es frecuente la presencia de otras enfermedades autoinmunes en los pacientes o en sus familiares de primer grado.



### Enfermedades autoinmunes asociadas<sup>22</sup>

Un 40% de los niños pueden tener otra enfermedad autoinmune, y ello es más común en el tipo 2, teniendo en cuenta, además, que muchos de estos procesos aparecen en el curso de la enfermedad. Las más frecuentes son la tiroiditis autoinmune, la enfermedad inflamatoria intestinal o la artritis reumatoide. La enfermedad celíaca y la diabetes también pueden asociarse. El vitíligo y la deficiencia de IgA van particularmente unidos a este tipo.

## Datos de laboratorio

Los hallazgos típicos de la HAI son la elevación de las transaminasas y la hipergammaglobulinemia. Estos hallazgos no sólo sirven para el diagnóstico, sino que son importantes índices pronósticos. Así, un valor más elevado de transaminasas (que puede llegar a ser de hasta 50 veces el valor normal) y de gammaglobulinas refleja una mayor actividad inflamatoria y mayor lesión hepatocelular, implicando, por tanto, peor pronóstico. La disminución de la albúmina plasmática y de los factores de coagulación indican un fallo en la función sintética hepatocelular.

### Autoanticuerpos

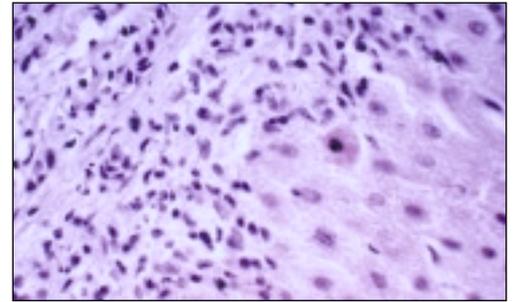
Su detección constituye una importante herramienta diagnóstica y permite la clasificación en tipos<sup>23</sup>.

**Anticuerpos antimúsculo liso (SMA).** Tipifican el tipo 1 de la HAI. Su principal reactividad va dirigida frente a los cables de actina, concretamente frente a la F-actina polimerizada<sup>24</sup>. Una reactividad inespecífica dirigida frente a otras proteínas del citoesqueleto (tubulina o vimentina) puede detectarse en las hepatitis virales.

**Anticuerpos antinucleares (ANA).** Típicamente coexisten con SMA, aunque pueden ser los únicos marcadores en un 10% de los casos.

**Anticuerpos antimicrosomas de hígado-riñón (LKM1).** Estos anticuerpos se asocian a la HAI tipo 2<sup>25</sup>. Van dirigidos principalmente contra el citocromo P450 IID6 (CYP 2D6), una proteína del retículo endoplásmico<sup>4</sup>.

**Anticuerpos antiátosol hepático (LC1).** En el 15% de los pacientes son el único marcador, aunque pueden detectarse de forma conjunta con LKM1. Reconocen una proteína específica hepática (formimino-transferasa ciclodeaminasa)<sup>26</sup>. El antiLC1 se asocia frecuentemente con enfermedades inmunológicas concurrentes, inflamación hepática marcada y rápida progresión hacia la cirrosis<sup>27</sup>.



**Figura 1.** Hepatitis autoinmune LC1 (hematoxilina-eosina  $\times 50$ ). Infiltrado inflamatorio de predominio linfomonocitario que desborda el espacio porta y se introduce en el lobulillo con disrupción de la placa limitante (hepatitis de la interfase).

**Anticuerpos frente a un antígeno soluble hepático/antígeno hepatopancreático (SLA/LP).** Los anticuerpos frente a SLA/LP presentan una elevada especificidad en la hepatitis autoinmune y se han propuesto como marcadores del tipo 3 de la HAI<sup>28</sup>. Sin embargo, no distinguen un subgrupo clínicamente distinto y su principal valor reside en la ayuda al diagnóstico, por cuanto permiten clasificar a pacientes previamente considerados como afectados de hepatitis criptogénica.

### Autoanticuerpos menos específicos

**Anticuerpos frente al receptor de asialoglicoproteína (ASGP-r)<sup>29</sup>.** Son un marcador genérico de HAI. Se encuentran en todos los tipos de hepatitis y su presencia se correlaciona con la actividad inflamatoria; su desaparición va unida a la respuesta al tratamiento.

**Anticuerpos perinucleares anticitoplasma de neutrófilos (p-ANCA).** Son frecuentes en el tipo 1 y raros en el tipo 2. Pueden ser útiles para reclasificar pacientes que se pensaba tenían hepatitis criptogénica<sup>30</sup>.

## Hallazgos histológicos

El estudio histológico hepático es importante para la gradación de la enfermedad en cuanto a su actividad necroinflamatoria y para determinar el estadio de la misma. Este estudio puede ser variable dependiendo de la fase de la enfermedad, y se encuentran desde lesiones mínimas hasta grados máximos de alteración hepática. Un importante factor pronóstico en la HAI es la presencia de cirrosis. El curso subclínico y fluctuante de la HAI es el responsable de que ésta pueda desarrollarse antes de que se efectúe el diagnóstico.

La lesión típica consiste en un infiltrado inflamatorio de células mononucleares y plasmáticas que sobrepasa la placa limitante entre el espacio porta y el lobulillo (hepatitis de la interfase) (fig. 1)<sup>31</sup>. Esta lesión puede extenderse formando puentes de necrosis con actividad inflamatoria entre diferentes espacios porta, que son reemplazados posteriormente por tractos fibrosos. El infiltrado inflamatorio también puede estar presente de forma predominante en los sinusoides hepáticos (hepatitis acinar).

## Diagnóstico (tabla 1)

El diagnóstico se basa en<sup>32</sup>:

1. Síntomas y alteraciones bioquímicas. No existe ningún síntoma ni alteración de las pruebas hepáticas que pueda considerarse específico de HAI. Sin embargo, algunas características clínicas apoyan el diagnóstico, como son:

- a) Sexo femenino.
- b) Relación de las enzimas de colestasis (fosfatasa alcalina o GGT) con respecto a las enzimas de citólisis (GOT o GPT) < 1,5.
- c) Hiper gammaglobulinemia con elevación selectiva de la IgG.
- d) Presencia de autoanticuerpos (ANA, SMA, LKM1, LC1, SLA).
- e) Presencia de otras enfermedades autoinmunes en los pacientes o en parientes de primer grado.

2. Anatomía patológica hepática. No hay ningún dato histológico patognomónico de HAI, pero el cuadro histopatológico característico incluye hepatitis de la interfase con infiltrado necroinflamatorio de predominio linfoplasmocitario. Puede o no haber afectación lobulillar y puentes de necrosis porto-portales o porto-centrales.

3. Autoanticuerpos. Aproximadamente el 70% de los pacientes con HAI tienen títulos elevados (> 1:40) de SMA o ANA, un 20% presentan LKM1 > 1:40 o LC1. Se considera HAI definitiva cuando los títulos son >1:80 y probable en títulos < 1:80 pero > 1:40, si bien en los niños cualquier título puede ser significativo. Los pacientes que son negativos para los anteriores autoanticuerpos pero positivos para otros (SLA/LP, p-ANCA) se incluirían en la categoría de probable.

4. Exclusión de infección por virus hepatotropos, drogas hepatotóxicas o alteraciones metabólicas (déficit  $\alpha$ 1 AT, Wilson).

5. Respuesta a la terapia inmunosupresora.

### Diagnóstico diferencial

Debido a la inespecificidad en la presentación clínica y en los hallazgos bioquímicos de la HAI, puede ser necesario realizar un diagnóstico diferencial con diversas entidades.

En el caso de presentación aguda, incluso con forma fulminante, hay que descartar la presencia de hepatitis por virus A, puesto que algunos de estos niños pueden presentar valores elevados de gammaglobulinas (sobre todo de tipo IgG), así como autoanticuerpos ANA y

## Lectura rápida



### Diagnóstico

No existe ningún síntoma ni alteración de las pruebas hepáticas que pueda considerarse específico de HAI.

Debido a la inespecificidad en la presentación clínica y en los hallazgos bioquímicos de la HAI, puede ser necesario realizar un diagnóstico diferencial con diversas entidades.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la hepatitis autoinmune (HAI)

HAI definitiva	HAI probable
ANA, SMA, IKM1 > 1/ 80 en adultos ANA, SMA, IKM1 > 1/ 20 en niños No AMA	ANA, SMA, IKM1 > 1/ 40 Otros anticuerpos: p-ANCA, ASGP; SIA/ IP/ IC1
Relación de enzimas colestasis/ citólisis < 1,5	Relación de enzimas colestasis/ citólisis < 1,5
Hiper gammaglobulinemia > 1,5 x N	Hiper gammaglobulinemia < 1,5 x N
Hepatitis de la interfase Sin lesiones biliares ni granulomas	Hepatitis de la interfase Sin lesiones biliares ni granulomas
Marcadores virus A, B y C: negativos	Marcadores virus A, B y C: negativos
Valores normales de: – ceruloplasmina – hierro – ferritina	Anomalías no específicas de: – cupremia – ceruloplasmina – hierro/ ferritina
Fenotipo $\alpha$ 1 antitripsina normal	Deficiencia parcial de $\alpha$ 1 antitripsina

Basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (JHepatol 1999;35:929-38).  
ANA: anticuerpos antinucleares; SMA: anticuerpos antimúsculo liso; IKM1: anticuerpos antimicrosomias de hígado y riñón;  
IC1: anticuerpos anticitosol hepático; p-ANCA: anticuerpos perinucleares anticitoplasma de neutrófilo; ASGP: anticuerpos frente al receptor de asialoglicoproteína; SIA/ IP: anticuerpos frente a un antígeno soluble hepático/ antígeno hepatopancreático.

## Lectura rápida



### Tratamiento

El tratamiento de elección consiste en la administración de corticosteroides, solos o asociados con azatioprina.

La respuesta es favorable en un 80% de los pacientes, con remisión de la enfermedad.

El tratamiento se prolonga en la mayoría de los casos hasta la edad adulta, puesto que a pocos niños se les puede retirar sin presentar recaídas.

Los pacientes no respondedores son candidatos a trasplante hepático.



SMA, si bien a títulos más bajos, y no de especificidad anti-actina. La enfermedad de Wilson también puede presentar hipergamaglobulinemia al inicio, así como títulos bajos de anticuerpos no organoespecíficos. Estos pacientes tienen con frecuencia una anemia hemolítica, y el diagnóstico puede apoyarse en el aumento de la cupruria tras la provocación con penicilamina. La concentración de cobre en el hígado establecería el diagnóstico definitivo.

La hepatitis crónica por virus B o C debe excluirse siempre. Generalmente estos niños no presentan manifestaciones clínicas o de laboratorio graves, y raramente tienen títulos elevados de autoanticuerpos.

El diagnóstico diferencial con colangitis esclerosante puede ser particularmente difícil, por cuanto, además, hay síndromes clínicos que se solapan. En estos casos es imprescindible la colangiografía<sup>33</sup>.

También debe descartarse la presencia de tóxicos o fármacos con posibilidad de lesión hepática.

## Tratamiento

El tratamiento de la hepatitis autoinmune se basa en la terapia inmunosupresora que combina corticoides (prednisona) y azatioprina<sup>31</sup>.

La prednisona se administra a dosis de 2 mg/kg/día (máximo 60 mg), y la azatioprina, a 1,5-2 mg/kg/día (máximo 50 mg). El uso conjunto de los dos fármacos desde el inicio permite una disminución más temprana y rápida de los corticoides, con una menor aparición de efectos secundarios.

La respuesta suele ser excelente, con una normalización de las transaminasas en el 75-90% de los pacientes a los 2-3 meses de iniciada la terapia. A partir de entonces se comienza a disminuir muy lentamente los corticoides, en el transcurso de otros dos meses, intentando pasarlos lo antes posible a días alternos para minimizar los efectos secundarios, sobre todo en la velocidad de crecimiento. Una vez en días alternos, se puede seguir disminuyendo hasta la dosis mínima eficaz, que se suele situar en 0,3-0,4 mg/kg/día. La azatioprina se mantiene siempre a la misma dosis. Los pocos pacientes que no responden, principalmente los que debutan con fallo hepático, pueden ser candidatos a un trasplante hepático.

El tratamiento se prolonga en la mayoría de los casos hasta la edad adulta, puesto que a pocos niños se les puede retirar sin presentar recaídas.

## Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Metaanálisis  
■ Ensayo clínico controlado  
■ Epidemiología

- Alvarez F. Autoimmune hepatitis. En: Suchy F, Sokol R, Balistreri W, editors. *Liver Disease in Children*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001:p. 429-41.
- Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes of autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1206-11.
3. Czaja AJ, Casani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FF. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;24:1068-73.
4. Gueguen M, Boniface O, Bernard O, Clerc F, Cartwright T, Alvarez F. Identification of the main epitope on human cytochrome P450IID6 recognized by anti-liver kidney microsome antibody. *J Autoimmun* 1991;4:607-15.
5. Codoñer Franch P, Paradis K, Gueguen M, Bernard O, Amar-Costesec A, Alvarez F. A new antigen recognized by anti-liver-kidney-microsome antibody (LKMA). *Clin Exp Immunol* 1989;75:354-8.
6. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* 1988;8:1662-6.
7. Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, Löhr HF, Galle PR, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:635-40.
8. Stechemesser E, Klein R, Berg PA. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993;18:1-9.
9. ● Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. *J Hepatol* 2000;33:208-215.
10. ● Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Alvarez F, Khalil SH, et al. Chronic active hepatitis associated with anti-liver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1333-9.
11. Bernard O, Hadchouel M, Scotto J, Odievre M, Alagille D. Severe giant cell hepatitis with autoimmune haemolytic anemia in early childhood. *J Pediatr* 1981;99:704-11.
12. Medina J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Immunopathogenic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1-16.
13. Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 347-359.
14. Czaja AJ, Donaldson PT. Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis. *Immunol Rev* 2000;174:250-9.
15. Pando M, Larriba J, Fernández GC, Fainbom H, Ciocca M, Ramonet M, et al. Pediatric and adult forms of type I autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology* 1999;30: 374-80.
16. Djalali-Saiah I, Ouellette P, Caillat-Zucman S, Debray D, Kohn JI, Alvarez F. CTLA-4/CD 28 region polymorphisms in children from families with autoimmune hepatitis. *Hum Immunol* 2001;62:1356-62.
17. Bittencourt PL, Goldberg AC, Cancado ELR, Porta G, Carrilho FJ, Farias AQ, et al. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1906-13.
18. Wen L, Ma Y, Bogdanos DP, Wong FS, Demaine A, Mieli-Vergani G, et al. Pediatric autoimmune liver diseases: the molecular basis of humoral and cellular immunity. *Curr Mol Med* 2001;1:379-89.
19. Muratori L, Parola M, Ripalti A, Robino G, Muratori P, Bellomo G, et al. Liver/kidney microsomal antibody type 1 targets CYP2D6 on hepatocyte plasma membrane. *Gut* 2000;46:553-61.
20. Fainbom L, Canero Velasco MC, Marcos CY, Ciocca M, Roy A, Theiler G, et al. Protected, but not acute, hepatitis A virus infection is strongly associated with HLA-DRB\*1301, a marker for pediatric autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2001;33: 512-7.

21. Codoñer Franch P, Ordiñana V, Gasco E, Villalba J, Alvarez F. Anti-rat liver microsomal and cytosolic antibodies in Hepatitis c virus infection. *Autoimmunity* 1994;17:89-94.
22. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996; 334:897-903.
23. McFarlane IG. The relationship between autoimmune markers and different clinical syndromes in autoimmune hepatitis. *Gut* 1998;42:599-602.
24. ● Maggiore G, Veber F, Berngard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, et al. Autoimmune hepatitis associated with antiactin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:376-81.
25. Codoñer Franch P, Bernard O, Maggiore G, Alagille D, Alvarez F. Clinical and immunological heterogeneity of anti-liver-kidney microsome antibody-positive autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9:436-40.
26. Lapiere P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999;116:643-9.
27. ● Codoñer Franch P, Ordiñana García V, Tío Guillamón MD, Fernández Delgado Y, Cerdá R. Hepatitis autoinmune anticitosol hepático (Anti-LC1). *An Esp Pediatr* 1995;42:146-8.
28. Herkel J, Heidrich B, Nieraad N, Wies I, Rether M, Lohse AW. Fine specificity of autoantibodies to soluble liver antigen and liver/pancreas. *Hepatology* 2002;35:403-8.
29. Czaja AJ, Pfeifer KD, Decker RH, Vallari AS. Frequency and significance of antibodies to asialoglycoprotein receptor in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:1733-40.
30. Zauli D, Ghetti S, Grassi A, Descovich C, Cassani F, Ballardini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and type 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;25:1105-7.
31. ●● Balistreri WF, Chang MH, Ciocca M, Schwarz K, Porta G, Vegnente A, et al. Acute and Chronic Hepatitis: Working Group of the First Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:S62-S73.
32. ●● 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.
33. Alvarez F, Schwarz K. Immune diseases of the liver and biliary tract. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:S39-S43.

## Bibliografía recomendada

Alvarez F, Schwarz K. Immune diseases of the liver and biliary tract. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:S39-S43.

*Panel expuesto por expertos acerca de los principales focos de interés actuales en la hepatitis autoinmune. Se establecen como prioridades en la investigación el establecimiento del diagnóstico precoz, y el estudio de los mecanismos responsables de la alteración hepática, de acuerdo con el desarrollo de nuevas terapéuticas.*

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.

*Revisión de los criterios diagnósticos por un grupo de expertos, en la que se especifica que, en los niños, no se considera necesario un título determinado de autoanticuerpos, puesto que los títulos bajos pueden ser significativos.*

Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541-7.

*Revisión de los datos clínicos, bioquímicos, histológicos y del seguimiento de una serie exclusivamente pediátrica de 52 niños afectados de hepatitis autoinmune, comparando los dos tipos previamente definidos.*

Alvarez F. Autoimmune hepatitis. En: Suchy F, Sokol R, Balistreri W, editors. *Liver Disease in Children*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;p. 429-41.

*Capítulo de libro fundamental y de referencia en el estudio de la hepatitis autoinmune en pediatría. Se exponen las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de esta enfermedad.*

Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children. *Clin Liver Dis* 2002;6:335-46.

*Revisión muy reciente de los conceptos de las principales enfermedades hepáticas de base autoinmune: hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante autoinmune y hepatitis autoinmune de aparición tras el trasplante hepático. Especial referencia acerca de las características clínicas y terapéuticas de la HAI, así como del diagnóstico diferencial con la colangitis esclerosante autoinmune.*

Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2002;49:589-94.

*Revisión escueta y muy clara acerca de los datos que definen la hepatitis autoinmune y las características de los "síndromes variantes", es decir, aquellos que comparten datos con otras enfermedades o que no cumplen los criterios estrictos de la definición de HAI.*