

# Hepatitis autoinmune

ETIOPATOGENIA

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN *pág. 207*TRATAMIENTO *pág. 212*HAI Y TRASPLANTE *pág. 217*

ÓSCAR NÚÑEZ  
MARTÍNEZ Y GERARDO  
CLEMENTE RICOTE

Sección de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

## Etiopatogenia

### Puntos clave

La etiopatogenia de la hepatitis autoinmune se basa en la acción de factores externos desencadenantes sobre una susceptibilidad genética y una respuesta inmune defectuosa en su regulación.

No se ha establecido aún cuál es el factor desencadenante de la afección hepática por autoinmunidad, pero ciertas infecciones por virus, y diferentes fármacos y tóxicos, son los agentes más probables.

La determinación de autoanticuerpos séricos tiene un gran valor diagnóstico para la hepatitis autoinmune, pero no se ha podido asegurar su implicación patogénica y sólo de algunos conocemos el autoantígeno contra el que se dirigen.

El principal indicador de susceptibilidad genética de la hepatitis autoinmune es el haplotipo HLA del paciente, aunque otros polimorfismos de genes, dentro y fuera de la región HLA, están implicados de forma sinérgica.

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática necroinflamatoria crónica que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos circulantes, hipergammaglobulinemia y, generalmente, una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor<sup>1,2</sup>.

La prevalencia estimada de la HAI en Europa occidental y Norteamérica es variable, desde 0,4 hasta 17 casos por 100.000 habitantes<sup>1,3,4</sup>. Se describe una mayor incidencia en el sexo femenino y se puede presentar a cualquier edad. Es frecuente su asociación con otras enfermedades extrahepáticas autoinmunes. El cuadro clínico de la HAI es heterogéneo, bien puede diagnosticarse en el estudio de parámetros hepáticos de laboratorio alterados o comenzar como una hepatitis aguda, e incluso como fracaso hepático fulminante<sup>1,2</sup>. El diagnóstico de la HAI se basa en un sistema de puntuación propuesto por un panel de expertos y validado en estudios posteriores, junto con la exclusión de otras causas de enfermedad hepática y una histología compatible<sup>1,2,5</sup>.

La etiología de la HAI es desconocida y su patogenia es el resultado de una compleja interacción entre una susceptibilidad genética subyacente, factores medioambientales desencadenantes y alteraciones en los mecanismos de regulación del sistema inmunológico<sup>2,6-9</sup>.

De cara a poder comprender mejor los mecanismos desencadenantes de la aparición de lesión tisular por autoinmunidad hepática, conviene repasar brevemente qué es y cómo actúan el sistema inmunitario y los mecanismos de pérdida de tolerancia hacia lo propio.

## El sistema inmunitario

El sistema inmunitario se compone fundamentalmente de dos tipos de respuesta. La respuesta inmune innata, que no genera memoria, y que es inespecífica y de acción inme-

diata. Se basa en la acción de células con capacidad de fagocitosis (macrófagos, neutrófilos) y células que secretan mediadores de la inflamación (basófilos, eosinófilos y mastocitos) junto con las células *natural killer*. Diferentes moléculas están involucradas en esta respuesta, como las citocinas, el complemento y las proteínas de respuesta de fase aguda<sup>10</sup>.

La respuesta inmune adquirida se fundamenta en el reconocimiento antigénico por los linfocitos, su proliferación y activación, y sus funciones efectoras y reguladoras (fig. 1). Esta respuesta genera memoria, de tal forma que ante una segunda presentación del mismo antígeno tiene la capacidad de responder de manera más rápida y específica<sup>10</sup>.

La activación de esta respuesta requiere el reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos, que depende de una correcta presentación por parte de la célula presentadora de antígeno (CPA) y de la generación de las señales necesarias para su activación. Pueden ejercer como CPA las que expresan en su membrana moléculas HLA (sistema antigénico leucocitario humano) tipo II. Las CPA por excelencia son las células dendríticas. También pueden ejercer como tales los macrófagos, linfocitos B y linfocitos T activados. Estas células tienen la capacidad de procesar antígenos externos y presentarlos junto a las moléculas HLA tipo II. Este conjunto será reconocido por el receptor antigénico (TCR) del linfocito T *helper* CD4, lo que constituye la primera señal, que precisa de una segunda señal coestimuladora para su activación y que proviene de la interacción de receptores y ligandos de la membrana celular del linfocito y de la CPA (CD28 y B7; CD-2 y LFA-3; LFA-1 e ICAM-1). Ante ello, el linfocito T *helper* CD4 secreta una serie de citocinas que activan al resto de los linfocitos. En el caso del linfocito T CD8, denominado citotóxico, su activación dependerá del reconocimiento, mediante TCR, de un epítipo antigénico presentado

## Lectura rápida



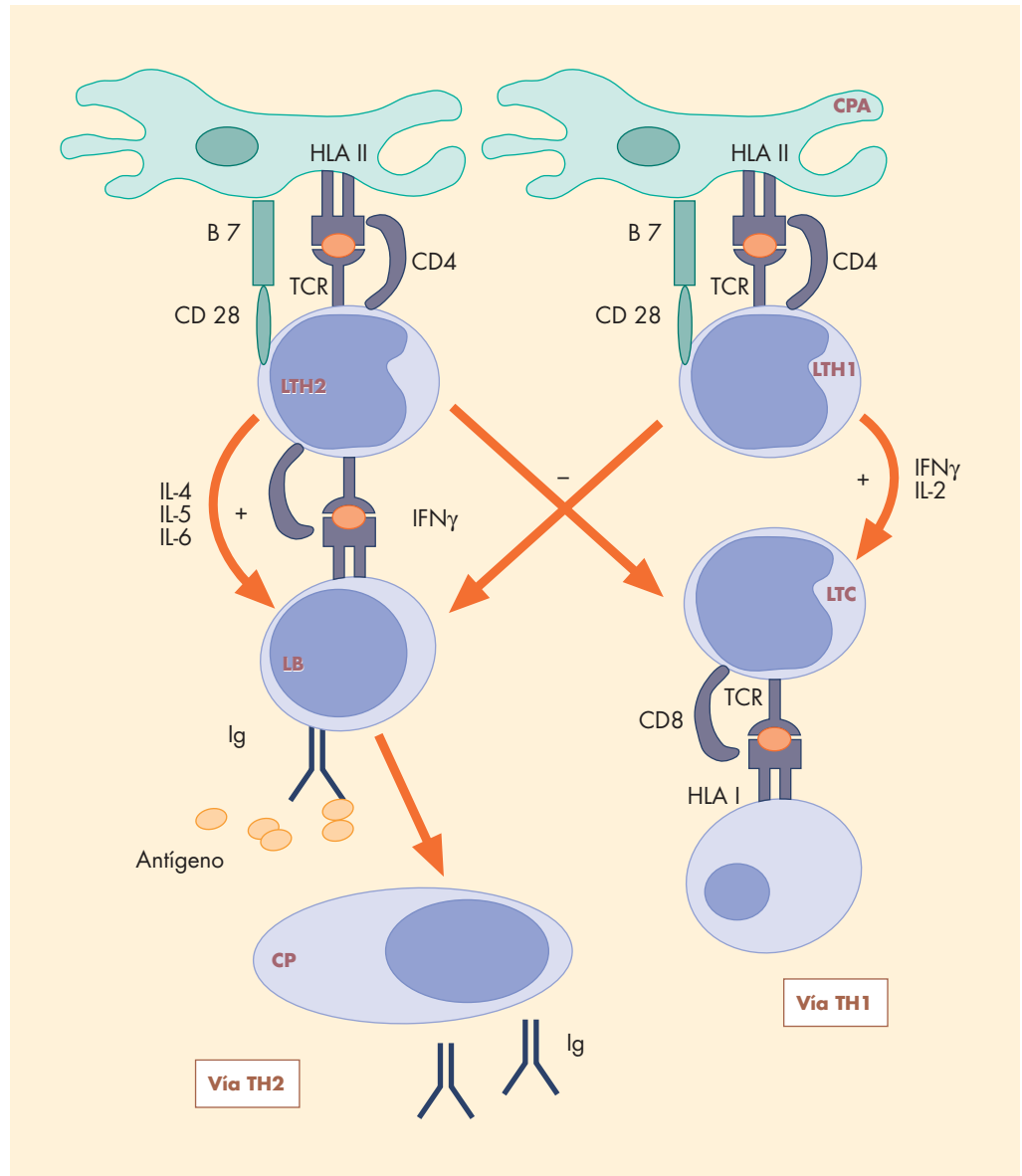
La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática necroinflamatoria crónica, caracterizada por presencia de autoanticuerpos circulantes, hipergammaglobulinemia y una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor.

La etiología de la HAI es desconocida y su patogenia parece depender de la interacción de factores ambientales desencadenantes, susceptibilidad genética y alteración de mecanismos de regulación inmunológicos.

El sistema inmunitario se compone de una respuesta inmune innata, inespecífica, de acción inmediata y que no genera memoria, y una respuesta inmune adquirida cuyas células efectoras son los linfocitos.

La activación linfocitaria se produce como respuesta al reconocimiento del antígeno procesado por una célula presentadora de antígeno y presentado junto a una molécula HLA al receptor del linfocito T y de una señal coestimuladora por interacción de otras moléculas de membrana.

Tras la activación, el linfocito *T helper* va a secretar citocinas, que van a estimular de forma preferente la inmunidad celular (linfocito citotóxico) o humoral (linfocito B), denominadas respuesta inmune Th1 o Th2, respectivamente.



**Figura 1.** Visión esquemática del sistema inmunitario.

CPA: célula presentadora de antígeno; LTH: linfocito T helper; LTC: linfocito T citotóxico; LB: linfocito B; CP: célula plasmática; Ig: inmunoglobulina.

por una molécula HLA tipo I, que se expresa en prácticamente todas las células somáticas, junto al adecuado estímulo secundario por las citocinas secretadas por el linfocito T CD4. La actuación como CPA del linfocito B, junto al reconocimiento antigénico por el linfocito T *helper* y la secreción de citocinas inmunoestimuladoras llevará a su activación, proliferación y diferenciación a célula plasmática, productora de inmunoglobulinas. Según cuál de estas dos vías sea la predominante, se produce una respuesta inmune Th1 o Th2, activación de linfocitos T CD8 y, por tanto, inmunidad celular o de linfocitos B o inmunidad humoral, respectivamente. Esta diferenciación depende del conjunto de citocinas secretadas por el linfocito T *helper* que estimulan la respuesta inmunitaria en uno u otro sentido<sup>10-12</sup>.

## Tolerancia

La tolerancia inmunológica se define como la capacidad de bloquear la respuesta a un antígeno concreto con el que previamente se ha interactuado. Los mecanismos por los cuales el sistema inmunitario desarrolla autotolerancia se dividen en centrales y periféricos<sup>13,14</sup>. La tolerancia central se produce durante el desarrollo de los linfocitos dentro de los órganos linfoides primarios. Los linfocitos T, generados en la médula ósea, migran al timo, donde se procederá a su diferenciación hacia células T maduras, mientras que los linfocitos B maduran en la médula ósea. Los linfocitos T requieren una señal, proveniente de la interacción entre su TCR y las moléculas HLA expresadas en el timo, para evitar su muerte celular

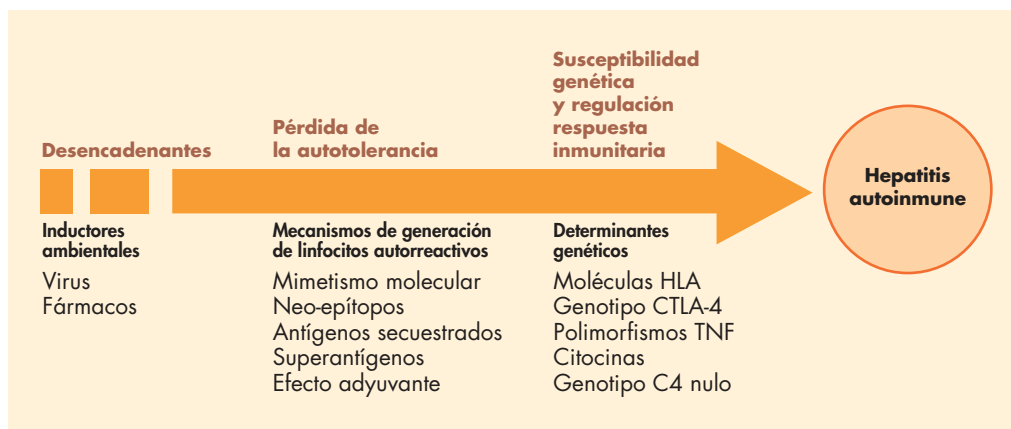


Figura 2. Esquema de la inmunopatogenia de la hepatitis autoinmune (HAI).

prematura (selección positiva); pero los que reconocen con alta afinidad las moléculas HLA propias serán tratados como autorreactivos y eliminados por apoptosis (selección negativa). Los linfocitos B siguen un proceso similar en la médula ósea. Estos mecanismos no son absolutamente capaces de asegurar la tolerancia frente a todos los autoantígenos, por lo que, una vez los linfocitos maduros abandonan los órganos linfoides primarios, se necesitan otros mecanismos<sup>13-15</sup>.

Se dispone de múltiples mecanismos de tolerancia periférica para los linfocitos B y T<sup>13-15</sup>. Cuando un linfocito T maduro reconoce un autoantígeno en una célula no CPA, y por tanto no obtiene la segunda señal coestimuladora, se produce un estado refractario a la activación, por bloqueo en la producción de citocinas, fundamentalmente IL-2, que lleva al estado denominado de anergia. Otro mecanismo está en relación con la concentración del antígeno. Si éste no presenta una concentración suficiente, puede provocar una tolerancia pasiva que se conoce como ignorancia clonal. En ciertas localizaciones anatómicas (cámara anterior ocular, placenta, cerebro), se observan “santuarios” inmunológicos cuyos mecanismos no son bien conocidos, pero parecen depender de la secreción de citocinas inhibitorias, de que su líquido intersticial no circula por los vasos linfáticos y de la expresión elevada de moléculas proapoptóticas (Fas-L) que ante la falta de la segunda señal activadora lleva a la apoptosis al linfocito (delección). La regulación de la activación de los linfocitos en relación con las citocinas secretadas (equilibrio Th1/Th2) y la inhibición de la activación por ligandos, como la proteína CTLA-4, de la señal coestimuladora, también desempeñan su papel en la tolerancia periférica. La existencia de células linfocíticas T supresoras es tema de controversia, ya que no hay una evidencia definitiva<sup>14</sup>.

Del fracaso de estos mecanismos de tolerancia derivará que linfocitos autorreactivos puedan

desarrollar una respuesta inmunitaria contra autoantígenos, como vamos a ver de forma más específica para la HAI.

## Mecanismos de autoinmunidad hepática

En el desarrollo de una pérdida de tolerancia se han descrito diferentes factores genéticos y alteraciones en la regulación inmune que explicarían la aparición de autoinmunidad ante un factor desencadenante<sup>16</sup>, aunque todavía quedan muchos interrogantes por determinar en los mecanismos específicos de la HAI<sup>17,18</sup>. La hipótesis actual de la etiopatogenia de la HAI se basa en la susceptibilidad genética sobre la que actúan factores medioambientales, como desencadenantes, en conjunción con una respuesta inmune defectuosa en su regulación (fig. 2). Todos los mecanismos por sí mismos son insuficientes para el desarrollo de pérdida de la tolerancia hacia lo propio y, por tanto, con el conocimiento de la interacción entre todos ellos podríamos obtener una mejor comprensión de los mecanismos patogénicos de la HAI.

## Factores desencadenantes y mecanismos de autoinmunidad

No se ha encontrado evidencia clara sobre cuál o cuáles son los posibles factores desencadenantes de la respuesta autoinmune contra antígenos hepáticos propios. Dos son los agentes más implicados, virus como los de la hepatitis A, B o C, el del sarampión o el del herpes simple tipo I, y diferentes fármacos o

## Lectura rápida



La tolerancia inmunológica se define como la capacidad de bloquear la respuesta a un antígeno concreto con el que ya ha interactuado. Los mecanismos de tolerancia son centrales, selección positiva y negativa en órganos linfoides primarios, y periféricos: anergia, ignorancia clonal y delección, entre otros.

Si fracasan los mecanismos de tolerancia inmunológica puede haber linfocitos autorreactivos que pueden desarrollar una respuesta inmunitaria contra antígenos propios.

No se ha establecido una evidencia firme sobre el factor desencadenante de la pérdida de tolerancia hepática, en la que se han implicado diferentes virus y fármacos o toxinas medioambientales.

Los mecanismos que pueden desencadenar la reacción inmunológica frente a antígenos propios son el mimetismo molecular, la acción de superantígenos, un efecto adyuvante por combinación con proteínas externas o la creación de neoepítomos.



**Tabla 1.** Autoanticuerpos y autoantígenos en la hepatitis autoinmune (HAI)

	Tipo HAI	Prevalencia	Autoantígeno	Valor patagénico	Positividad en otras hepatopatías <sup>a</sup>
ANA	Tipo 1	70-80%	No determinado (ssADN, ds ADN, RNPs, lamininas A y C, ciclina A, histonas, SSA-Ro)	No determinado	Enfermedades autoinmunes sistémicas Enfermedades tiroideas autoinmunes CEP CBP Hepatitis C Hepatitis B
AML	Tipo 1	87%	Proteínas del citoesqueleto (F-actina, troponina, tropomiosina)	No determinado	
Anti-LKM					
Anti-LKM-1	Tipo 2	3-4% <sup>b</sup>	CYP 450 2D6	Los anti-LKM-1 parecen estar involucrados en la afección hepática en la HAI-2	Hepatitis C Hepatitis inducida por ácido tienílico Hepatitis D Hepatitis inducida por hidralazina, SPA-1, hepatitis inducida por halotano
Anti-LKM-2	-		CYP 450 2C9		
Anti-LKM-3	Tipo 2	< 1% <sup>b</sup>	UDP glucoroniltransferasas		
Anti-LM	-		CYP 450 1A2 Disulfidiosomerasa Carboxilesterasa		
Anti-SLA/LP	Tipo 1 <sup>c</sup>	10-30% <sup>d</sup>	Proteína asociada a tARN represor UGA	Posible, aunque papel y función no determinada	
Anti-LC1	Tipo 2	20-30% <sup>d</sup>	Formiminotransferasa ciclodeaminasa	Probable, relación con actividad HAI	Hepatitis C
pANCA	Tipo 1	60-90%	Catepsina G, catalasa, alfa-enolasa, lactoferrina, actina, HMG1y2	Posible relación con severidad HAI	CEP Vasculitis Síndromes de solapamiento
Anti-ASGP-R	Tipos 1 y 2	80-90%	Receptor membrana ASGP	Probable, relación con actividad HAI	CBP

ANA: anticuerpos antinucleares; AML: anticuerpos antimúsculo liso; anti-LKM: anticuerpos contra los microsomas hepatorenales; anti-SLA/LP: anticuerpos contra los antígenos hepáticos solubles o hígado-páncreas; anti-LC1: anticuerpos frente a la proteína citosólica hepática; pANCA: anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo de patrón perinuclear; anti-ASGP-R: anticuerpos frente al receptor de la asialoglicoproteína; CYP 450: citocromo P450; CBP: cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; SPA: síndrome autoinmune poliglandular tipo 1.

<sup>a</sup>La detección de los autoanticuerpos relacionados con la HAI generalmente se da en valores más elevados que en las otras enfermedades en que pueden aparecer, salvo los relacionados con enfermedades reumatológicas.

<sup>b</sup>Los anti-LKM-1 son el indicador característico de la HAI tipo 2 y los anti-LKM-3 se presentan en el 5-10% de los pacientes con HAI tipo 2 asociados o no a los anti-LKM-1.

<sup>c</sup>Considerado por algunos autores como indicador de la HAI tipo 3.

<sup>d</sup>Son el marcador único de HAI en aproximadamente un 10% de los casos.

## Lectura rápida



A pesar de que la presencia de autoanticuerpos es fundamental desde el punto de vista diagnóstico, no se ha podido demostrar una clara implicación patogénica en la HAI.



toxinas ambientales, que pueden desencadenar toxicidad hepática por mecanismos inmunológicos<sup>6-8,19-21</sup>. La mayor parte de la evidencia descansa en casos aislados o series de casos. Los mecanismos a través de los cuales se puede desencadenar la reacción inmunológica son múltiples<sup>6,7,20</sup>:

- La hipótesis más frecuentemente barajada es la del mimetismo molecular, mecanismo por el cual un antígeno externo puede generar una respuesta inmune cruzada frente a un antígeno propio, ya que comparten secuencias de aminoácidos en su cadena peptídica.
- La formación de superantígenos en el seno de una infección, que inducen una activación policlonal de los linfocitos B.
- Un efecto adyuvante de componentes del agente infeccioso o ambiental al combinarse con antígenos propios potenciando la respuesta inmune frente a éste.

- La liberación de antígenos secuestrados en tejidos protegidos del sistema inmunitario.
- La formación de neoepítotos derivados de proteínas presentadas de manera inadecuada en el timo o modificadas en relación con el metabolismo de agentes ambientales, como en los mecanismos de conjugación enzimática del hepatocito.

En la perpetuación de la respuesta inmune se produce un efecto de "propagación" o ampliación del repertorio antigénico, y se pueden reconocer otros determinantes antigénicos de la propia molécula o de otras. Éste puede ser el causante de la reacción destructiva tisular y no el antígeno primario, lo que añade dificultad en la búsqueda de los autoantígenos que provocan la reacción inmune autóloga<sup>6,7</sup>. Un dato importante para el diagnóstico de la HAI es la presencia de autoanticuerpos, aunque su implicación patogénica no está de-

mostrada, y de algunos desconocemos el autoantígeno contra el cual se dirige (tabla 1)<sup>1,2,22-24</sup>. Teniendo en cuentas estos autoanticuerpos, se han diferenciado dos tipos de HAI, la tipo 1 con seropositividad para ANA y AML, y la tipo 2 con anti-LKM-1, que pueden marcar una expresión clínica similar con diferente etiopatogenia.

## Susceptibilidad genética

En la HAI se han estudiado asociaciones de diferentes genes en relación con su papel en la regulación de la respuesta del sistema inmunitario. Estos genes van a determinar la predisposición y también la gravedad de la enfermedad. No parece que el causante sea un único gen, sino la interacción de múltiples genes y la creación de un medio permisivo<sup>25</sup>.

El autoantígeno debe ser procesado y presentado, junto a moléculas HLA, para su reconocimiento por el TCR del linfocito T. El estudio de los haplotipos HLA de pacientes afectados por HAI tipo I ha demostrado una mayor prevalencia de los alelos DR3 y DR4 (alelos HLA de clase II). Estos alelos no sólo se han relacionado con la susceptibilidad genética para la HAI, sino también con su gravedad y curso clínico. La explicación molecular de esta asociación viene determinada por que los alelos HLA DRB1\*0301 y DRB1\*0401 presentan un cambio del aminoácido con un residuo crítico (Lisina en posición 71 de la cadena polipeptídica DRβ) que determina la interacción HLA-péptido y su presentación al TCR del linfocito T<sup>7,17,25</sup>.

La mayor prevalencia de la HAI en el sexo femenino no tiene una explicación clara. Tanto la influencia sobre la respuesta inmunitaria de las hormonas sexuales o de genes con acción inmunomoduladora ligados al sexo podrían estar implicados<sup>2</sup>.

## Determinantes en la regulación inmunitaria y destrucción celular

La presencia de polimorfismos en genes, dentro y fuera de las regiones HLA, implicados en la inmunorregulación influye en el desarrollo de la HAI de forma sinérgica con los alelos HLA, que marcan fundamentalmente la predisposición genética a la enfermedad.

La molécula CTLA-4 modula la activación del linfocito T CD4, al competir con el CD28 por la unión con su molécula ligando B7, a través de una inhibición competitiva de la segunda señal coestimuladora. Polimorfismos genéticos del gen *CTLA-4*, que provocan una disminución de su función, se han asociado con la HAI. También se han relacionado polimorfismos en los genes involucrados en la producción de citocinas. El polimorfismo TNFA\*2 en el gen del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), que se asocia con el haplotipo ancestral 8.1, provoca la presentación de autoantígenos en el seno de un medio de citocinas que favorece una respuesta inmunológica citotóxica<sup>6,7,25,26</sup>.

Otros genes que intervienen en la respuesta inmune adquirida, como los que codifican el TCR o las regiones constantes de las cadenas de las inmunoglobulinas, en genes reguladores de la apoptosis (deficiencias en la expresión del Fas ligando), de alelos del sistema del complemento (C4 nulo) o de la acción de citocinas como las quimiocinas en la migración linfocitaria, pueden explicar mecanismos implicados en el desencadenamiento o la perpetuación de la respuesta autoinmune en la HAI<sup>7,27</sup>.

El estudio de los mecanismos de destrucción hepatocelular, mediados por inmunidad celular o dependiente de anticuerpos o secundarios a daño oxidativo, la sobreexpresión de las moléculas de adhesión y la neoangiogénesis que se produce en las áreas periportales, que presentan actividad inflamatoria, pueden ayudar a desvelar nuevos mecanismos patogénicos de la HAI<sup>2,7,28</sup>.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology*. 2001;120:1502-17.
2. Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. Hepatitis autoinmune. *An Med Interna*. 2004;21:340-54.
3. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2003;2:119-25.
4. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:99-103.
5. 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.
6. ●● Czaja AJ. Immunopathogenesis of autoimmune-mediated liver damage. En: Moreno Otero R, Clemente Ricote G, García Monzón C, editores. *Immunology and the*

## Lectura rápida



La susceptibilidad genética para la HAI parece depender de la interacción de múltiples genes, que no sólo van a determinar la predisposición a la enfermedad, sino también su gravedad.

Se ha demostrado una asociación de la HAI con ciertos alelos HLA. Esta asociación parece depender de una diferente secuencia en la cadena de aminoácidos que implica cambios en la interacción HLA-antígeno y de su presentación y reconocimiento por parte del linfocito T.

Otros polimorfismos en genes involucrados en la respuesta inmunitaria o en su regulación van a favorecer una pérdida de la tolerancia inmunológica de forma sinérgica con los alelos HLA.

El mejor conocimiento de los mecanismos del procesamiento antigénico, reconocimiento y activación linfocitaria, así como de la patogenia de la destrucción tisular mediada por mecanismos celulares o dependientes de anticuerpo, van a ayudar a alcanzar un mejor conocimiento de la patogenia de la HAI.

## Bibliografía recomendada

**Czaja AJ. Immunopathogenesis of autoimmune-mediated liver damage. Madrid: ARÁN ediciones SA; 2000.**

*Revisión muy bien estructurada que repasa cada uno de los factores implicados en la inmunopatogenia de la hepatitis autoinmune, sobre todo de los implicados en la susceptibilidad genética.*

**Dalekos GN, Zachou K, Liaskos C, Gatselis N. Autoantibodies and defined target autoantigens in autoimmune hepatitis: an overview. Eur J Intern Med. 2002;13:293-303.**

*Revisión de los autoanticuerpos utilizados para el diagnóstico de la hepatitis autoinmune. Se exponen su valor clínico, autoantígeno e implicación patogénica en la enfermedad.*

**Delves PJ, Roitt IM. The immune system. N Engl J Med. 2000;343:37-49;108-17.**

*Revisión publicada en dos partes que resume de forma comprensible y pormenorizada todos los componentes y mecanismos implicados en el sistema inmunitario.*

**Merino Pérez J, López Hoyos M. De los mecanismos de tolerancia a la autoinmunidad. Medicine. 2000;8:1331-41.**

*Extensa revisión sobre los mecanismos implicados en la tolerancia inmunológica, tanto para linfocitos B como T, y los factores involucrados en su pérdida y el desarrollo de autoinmunidad.*

liver: Autoimmunity. Madrid: ARÁN ediciones SA; 2000. p. 73-83.

7. ● Czaja AJ. Understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1224-31.
8. Moreno Otero R, García Monzón C, García Buey L. Pathogenesis of autoimmune liver disease. En: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, editores. *Therapy in liver diseases. The pathophysiological basis of therapy.* Barcelona: Masson SA; 1997. p. 219-29.
9. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Autoimmunity Reviews.* 2003;2:241-7.
10. Delves PJ, Roitt IM. The immune system (First of two parts). *N Engl J Med.* 2000;343:37-49.
11. Delves PJ, Roitt IM. The immune system (Second of two parts). *N Engl J Med.* 2000;343:108-17.
12. Klein J, Sato A. The HLA system (First of two parts). *N Engl J Med.* 2000;343:702-9.
13. Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med.* 2001;344:655-64.
14. ● Merino Pérez J, López Hoyos M. De los mecanismos de tolerancia a la autoinmunidad. *Medicine.* 2000;8:1331-41.
15. ● Rose NR. Mechanisms of autoimmunity. *Semin Liver Dis.* 2002;22:387-94.
16. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001;345:340-50.
17. Czaja AJ, Manns MP, McFarlane IG, Hoofnagle JH. Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges. *Hepatology.* 2000;31:1194-200.
18. Diamantis I, Boumpas DT. Autoimmune hepatitis: evolving concepts. *Autoimmunity Reviews.* 2004;3:207-14.
19. Manns MP, Obermayer-Straub P. Triggering factors and immunogenetics of autoimmune hepatitis. En: Moreno Otero R, Clemente Ricote G, García Monzón C, editores. *Immunology and the liver: autoimmunity.* Madrid: ARÁN ediciones SA; 2000. p. 61-71.
20. Strassburg CP, Vogel A, Manns MP. Autoimmunity and hepatitis C. *Autoimmunity Reviews.* 2003;2:322-31.
21. Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmunity Reviews.* 2004;3:61-7.
22. ● Dalekos GN, Zachou K, Liaskos C, Gatselis N. Autoantibodies and defined target autoantigens in autoimmune hepatitis: an overview. *Eur J Intern Med.* 2002;13:293-303.
23. Strassburg CP, Manns MP. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22:339-51.
24. Vergani D, Álvarez F, Bianchi FB, Cançado ELR, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2004;41:677-83.
25. ● Donaldson PT. Genetics in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22:353-63.
26. Candore G, Lio D, Romano GC, Caruso C. Pathogenesis of autoimmune diseases associated with 8.1 ancestral haplotype: effect of multiple gene interactions. *Autoimmunity Reviews.* 2002;1:29-35.
27. Kunkel SL, Godessart N. Chemokines in autoimmunity: from pathology to therapeutics. *Autoimmunity Reviews.* 2002;1:313-20.
28. Sanz-Cameno P, Medina J, García-Buey L, García-Sánchez A, Borque M, Martín-Vilche S, 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.