

Hepatitis autoinmune

DIAGNÓSTICO CLASIFICACIÓN

ETIOPATOGENIA *pág. 201*

TRATAMIENTO *pág. 212*

HAI Y TRASPLANTE *pág. 217*

AGUSTÍN CARO-PATÓN

Departamento de Medicina.
Facultad de Medicina.
Valladolid. España.

Diagnóstico y clasificación

Puntos clave

El diagnóstico de la hepatitis autoinmune (HAI) se basa en datos fundamentalmente inmunológicos (autoanticuerpos y aumento de gammaglobulina) en presencia de predominio de los parámetros bioquímicos de citólisis hepática (ALT, AST), y la mayoría de las veces requiere confirmación histológica con presencia de hepatitis de interfase.

Dadas las frecuentes dificultades para el diagnóstico de la HAI y la presencia de síndromes de solapamiento, se han establecido y revisado unos criterios de puntuación diagnóstica (clínicos, bioquímicos, inmunológicos e histológicos) muy útiles para que se puedan aplicar en la práctica clínica.

La presencia de alteraciones histológicas en los conductos biliares no excluye el diagnóstico de HAI.

Los autoanticuerpos no convencionales (pANCA, antirreceptor de asialoglicoproteína, anti-LC1, anti-SLA/LP, etc.) son de utilidad para el diagnóstico de la HAI con autoanticuerpos convencionales negativos (ANA, SMA y LKM-1).

Para el diagnóstico de la hepatitis autoinmune (HAI) se deberán tener en cuenta sobre todo criterios bioquímicos e inmunológicos. Además, se considera muy conveniente y a menudo obligada la realización de una biopsia hepática para la valoración histológica. Igualmente, la respuesta al tratamiento inmunosupresor supone un importante criterio diagnóstico¹⁻⁵.

Ya que alguno o varios de estos criterios, incluyendo la respuesta al tratamiento, pueden aparecer en otro tipo de enfermedades hepáticas (virales, metabólicas, alcohólicas, toxicomedicamentosas, otras enfermedades hepáticas autoinmunes, etc.), a menudo, el diagnóstico de la HAI puede plantear importantes dificultades. Además, la metodología, sobre todo las técnicas utilizadas para la detección de marcadores inmunológicos (autoanticuerpos) o la valoración histológica, puede variar según el centro en que se realizan⁶. Por ello, en 1993⁷ se reunió un panel de expertos para valorar criterios diagnósticos, con puntuaciones positivas o negativas, con el principal objetivo de poder ser aplicados a cada caso individual. En efecto, se dispone de varios estudios que comparan otros criterios con los establecidos por este panel de expertos, y se indica que estos últimos obtuvieron una elevada sensibilidad (97-100%) en cuanto al diagnóstico de HAI⁸. Sin embargo, en otros estudios dirigidos a excluir hepatitis autoinmune en pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) y otras patologías biliares autoinmunes, incluyendo los síndromes de solapamiento⁹, hallaron que entre el 8 y el 52% de los casos tienen una puntuación compatible con "probable" HAI, lo que reduce la especificidad del sistema de puntuación en estos casos al 45-92%. Por ello, en una nueva reunión de los expertos en 1999¹⁰ se modificó la puntuación de algunos de los parámetros que se debían considerar (tabla 1).

Parámetros clínicos

No hay un cuadro clínico específico que nos sirva como criterio útil para el diagnóstico de HAI. Típicamente, el comienzo es insidioso, con astenia, ictericia variable y artralgiás, pero con elevada frecuencia el paciente está asintomático y la sospecha diagnóstica se basa en el hallazgo casual de alteraciones de los parámetros bioquímicos. También es frecuente la presentación en forma de hepatitis aguda, ocasionalmente severa o fulminante.

A menudo se establece asociación con otras enfermedades autoinmunes en el paciente y/o en familiares de primer grado. Predomina en el sexo femenino, y aunque parece haber un pico de incidencia alrededor de la pubertad, en la mayoría de los casos la enfermedad se presenta entre los 50 y los 70 años de edad.

Dada la inespecificidad de la clínica, los únicos datos que puntúan en la tabla de criterios diagnósticos son el sexo femenino y los antecedentes personales y/o familiares de enfermedades autoinmunes. También se establece una puntuación, en este caso negativa, considerando el consumo reciente de fármacos hepatotóxicos o de alcohol.

Parámetros bioquímicos

Son también inespecíficos. Así, el paciente presenta desde valores prácticamente normales de transaminasas (ALT) hasta concentraciones superiores a 50 veces el límite superior de lo normal, con bilirrubinemia variable, y escasa o nula elevación de fosfatasa alcalina (FA). La puntuación establece como parámetro más específico la relación entre unidades por encima del límite superior de lo normal de FA y de ALT (o AST). El primitivo sistema de puntuación consideraba el cociente FA/ALT menor o mayor de 3, lo que discriminaba bien en-

Tabla 1. Sistema de puntuación para el diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI)

Parámetros clínicos	Parámetros bioquímicos	Parámetros inmunológicos y virológicos	Parámetros histológicos	Respuesta al tratamiento
Sexo femenino +2	FA/ALT (AST) ^b < 1,5 +2	ANA, SMA o LKM -1 > 1/80 +3	Hepatitis de interfase +3	Completa +2
Fármacos ^a	1,5-3 0 > 3 -2	1/80 +2 1/40 +1 < 1/40 (niños) +1 < 1/40 (adultos) 0	Infiltrado linfoplasmocitario predominante +1	Recaída al suspender el tratamiento +3
Alcohol < 25 g/día +2 > 60 g/día -2	Gammaglobulina o IgG ^c > 2 +3 1,5-2 +2 1-1,5 +1 < 1 0	AMA + -4 Positividad para otros autoanticuerpos definidos (sólo si autoanticuerpos clásicos -) (pANCA, anti-LC1, anti-SLA, etc.) +2 HLA DR 3 o DR 4 +1 (sólo si autoanticuerpos -)	Rosetas (aspecto pseudoglandular) +1 Ninguno de los anteriores -5 Alteraciones biliares ^e -3 Otros hallazgos que sugieran otra etiología -3	
Otras enfermedades autoinmunes +2		Marcadores de hepatitis vírica ^d Positivos -3 Negativos +3		
Interpretación de la suma de puntuaciones:		Valoración antes del tratamiento > 15: HAI definida 10-15: HAI probable	Valoración después del tratamiento > 17: HAI definida 12-17: HAI probable	

^aSe refiere a ingesta actual o reciente de fármacos de comprobada o supuesta hepatotoxicidad.

^bLa relación se establece como sigue: UI/I de FA – límite superior de la normalidad de FA/UI/I de ALT (o AST) – límite superior de la normalidad de ALT (o AST).

^cNúmero de veces por encima del límite superior de la normalidad de gammaglobulina o IgG.

^dSe considerarán los siguientes marcadores: IgM-VHA, AgHBs, IgM-anti-HBc, anti-VHC, ARN-VHC y, ocasionalmente, otros virus (CMV, EBV, HSV, VZV).

^eSe refiere a cambios típicos de CBP o CEP (colangitis granulomatosa, fibrosis concéntrica periductal, ductopenia, proliferación ductular periportal, acumulación de cobre y/o proteína fijadora de cobre).

Lectura rápida



La hepatitis autoinmune se diagnostica habitualmente por la presencia de autoanticuerpos convencionales (ANA, SMA o LKM-1) e hipergammaglobulinemia. En general, debe acompañarse de confirmación histológica, y los hallazgos más característicos son la hepatitis de interfase, la infiltración linfoplasmocitaria y la formación de estructuras pseudoacinares o rosetas de hepatocitos. La clínica es muy variable y suele ofrecer poca ayuda al diagnóstico.



tre HAI y cirrosis biliar primaria (CBP), pero no en algunos casos de CEP, donde a veces la FA está sólo moderadamente elevada junto con el aumento de los valores de ALT y AST⁹. Así, en la última reunión de Chicago¹⁰ se establecieron tres niveles: FA/ALT < 1,5 (+); 1,5-3 (puntuación 0), y > 3 (-). Otra característica de las HAI es el aumento de gammaglobulina (IgG), con cuatro grados de puntuación.

Autoanticuerpos e inmunogenética

La detección de autoanticuerpos es uno de los aspectos fundamentales para el diagnóstico de las HAI¹¹ y además es la base de su clasificación^{12,13} (tabla 2). Para reforzar el diagnóstico se requieren valores elevados (tabla 1).

Aunque no afecte a la puntuación diagnóstica ni al tratamiento^{10,12}, las HAI se clasifican en dos tipos según los autoanticuerpos detectados. El tipo I o clásico, el más frecuente (alrededor del 80%)^{13,14}, presenta autoanticuerpos antinucleares (ANA) y/o antimúscu-

lo liso (SMA). De estos últimos, el más representativo es la antiactina, cuya presencia parece guardar relación con mayor actividad y gravedad de la enfermedad^{15,16}. El tipo II no se asocia a los autoanticuerpos previamente mencionados, y son característicos de este tipo los antimicrosomales (LKM-1), dirigidos frente al citocromo P450IID6. Este tipo es poco frecuente y parece afectar sobre todo a mujeres jóvenes. Suele ser de comienzo agudo y quizá de curso más agresivo, con más frecuentes recaídas al suspender el tratamiento que en el caso de la HAI tipo I¹³, si bien estas diferencias no están claramente establecidas¹⁰.

Otros autoanticuerpos que no se determinan sistemáticamente pueden ser útiles en el diagnóstico y pronóstico de la HAI¹⁷, teniendo en cuenta que en un pequeño porcentaje no se detecta ninguno de los tres autoanticuerpos clásicos (ANA, SMA y LKM-1). En este caso puntúan positivamente como criterio diagnóstico^{7,10}. Entre ellos, cabe mencionar los dirigidos frente a los receptores de asialoglucoproteína de los hepatocitos humanos, presentes en el suero de un número sig-

Tabla 2. Autoanticuerpos: correspondencia con subtipos de hepatitis autoinmune (HAI)

Hepatopatía autoinmune	Autoanticuerpos	Antígeno diana (definido o probable)
HAI tipo I (clásica)	Antinucleares (ANA)	Cromatina, centrómero, ribonucleoproteínas (RNP) complejos de RNP, etc.
	Anti-ADN bicatenario	ADN bicatenario
	Antimúsculo liso (SMA)	Actina (actina F polimerizada) (*predicador de peor pronóstico) tubulina, vimentina, desmina, etc.
	Antineutrófilos perinuclear (pANCA)	¿antígenos específicos de los granulocitos en la lámina nuclear? – diferencia del tipo II – asociados a CEP
HAI tipo II	Antimicrosomales (LKM-1) Anticitosol hepático tipo 1 (anti-LC1) (*también presente en el tipo I)	P450 II D 6 (CYP2D6) formiminotransferasa cicludeaminasa ²⁵ (*relacionado con actividad)
HAI tipo III (?)	Anti-ag soluble hepático (anti-SLA) o anti-hígado-páncreas (anti-LP) (anti-SLA/LP) (*también presente en tipos I y II)	(Citoqueratinas 8 y 18) (glutión S-transferasa) *proteína citosólica UGA- represora asociada al tARN31
Otras	Antirreceptor de asialoglucoproteína (anti-ASGPR)	Leptina (glucoproteína transmembrana hepatocitaria) – marcador genérico de HAI – relación con actividad – marcador de recaídas
	Anti-LKM3 (también en hepatitis D)	UDP-glucuronosil-transferasa (*HAI tipo II con otros autoanticuerpos negativos)
	Antianhidrasa carbónica II (colangitis autoinmune y también en HAI)	Anhidrasa carbónica II (inespecificidad)
	Antirribosomales P (diagnóstico diferencial con LES)	
	Antiglutión S-transferasa T1	HAI <i>de novo</i> postrasplante hepático

nificativo de pacientes con HAI, independientemente del tipo, de los que se ha sugerido un posible papel en la patogenia de la lesión hepática, al relacionarse con la actividad y con la posibilidad de recidivas postratamiento¹⁸⁻²⁰. No obstante, no se ha confirmado su utilidad práctica.

Los autoanticuerpos anticitosol hepático tipo 1 (LC-1) se relacionan fundamentalmente con la HAI tipo II²¹, acompañando en general a los anti-LKM-1, aunque pueden detectarse aislados y a veces también aparecen en el tipo I. Su presencia parece tener relación con la progresión y con la actividad residual postratamiento, a diferencia de lo que sucede con los anti-LKM1²¹⁻²⁵. Los anti-LC-1 parecían diferenciar a los pacientes con HAI tipo II de los que tenían hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), donde pueden aparecer autoanticuerpos, sobre todo LKM-1, pero un

estudio reciente también detectó anti-LC-1 en pacientes con hepatitis por VHC²⁶.

Los autoanticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) se detectan también en la HAI, concretamente los que ocasionan inmunofluorescencia en la zona perinuclear (pANCA). Se pensó que eran exclusivos de la HAI tipo I²⁷, pero también se han detectado en la de tipo II^{28,29}.

Los autoanticuerpos antiantígeno soluble hepático (anti-SLA)³⁰⁻³² se identificaron con los autoanticuerpos frente a una proteína citosólica de tejido hepático y pancreático (anti-LP), por lo que se sugiere que se denominen anti-SLA/LP³¹. Estos autoanticuerpos pueden aparecer aislados, por lo que se habla de un tipo III de HAI, pero su comportamiento similar al del tipo I y el hecho de que puedan coexistir los otros autoanticuerpos no parecen justificar la separación de un tercer tipo de

Lectura rápida



Dada la dificultad en el diagnóstico, se ha establecido la valoración de diversos criterios mediante un sistema de puntuación (puntos positivos, negativos o cero según el tipo de hallazgo detectado). Su aplicación puede ser de gran utilidad en la práctica clínica habitual.

Se consideran puntuación positiva para el sexo femenino la ausencia de ingesta de fármacos o alcohol, la presencia de otras enfermedades autoinmunes en el paciente o en sus familiares de primer grado, el predominio de citólisis sobre colestasis bioquímicas y la elevación de gammaglobulina.

El sistema establece puntuación positiva a la presencia de valores suficientemente elevados de autoanticuerpos convencionales (excepto los ANA que puntúan negativamente), presencia de determinados haplotipos HLA y marcadores virales negativos.

El tipo de autoanticuerpo detectado en valores adecuados sirve para clasificar la HAI en tipo I (ANA y/o SMA positivo) y tipo II (anti-LKM-1 positivo). La separación de un tipo III, negativo para los autoanticuerpos convencionales y positivo para anti-SLA/LP se considera hoy en día poco justificada.



Lectura rápida



A nivel histológico, los hallazgos clásicos de HAI puntúan positivamente, y negativamente su ausencia. Aunque los cambios histológicos en los conductos biliares puntúan negativamente, su presencia no excluye el diagnóstico de HAI.

Este sistema de puntuación considera también positiva la respuesta al tratamiento con corticoides, así como las recaídas al suspenderlo.

En los casos de HAI con autoanticuerpos convencionales negativos se recurre a la presencia de otros tipos de autoanticuerpos, como los pANCA, anti-LC-1, anti-SLA/LP, etc. que, en ausencia de los primeros, cuentan positivamente en el sistema de puntuación para el diagnóstico.

En el diagnóstico diferencial, además de otras hepatopatías no autoinmunes, hay que considerar las autoinmunes preferentemente colestáticas (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y la mal definida colangitis autoinmune), los síndromes de solapamiento y la hepatitis asociada a lupus eritematoso sistémico.

Las denominadas hepatitis sincitiales o de células gigantes del adulto (postinfantiles) parecen obedecer muy frecuentemente a patogenia autoinmune. De hecho, al valorarlas de acuerdo al sistema de puntuación propuesto, algunas se pueden incluir en el diagnóstico de HAI.



HAI. Se les ha atribuido algún papel en la patogenia de la lesión hepática y en su propensión a recaídas³².

El descubrimiento reciente de autoanticuerpos LKM-3, previamente descritos en la hepatitis D, frente a UDP-glucuronosil-transferasa³³, puede ser útil en pacientes con autoanticuerpos clásicos negativos.

Dentro del diagnóstico diferencial de una hepatitis autoinmune, hay que considerar otras enfermedades hepáticas (virus de las hepatitis A, B y C, enfermedad hepática alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, hemocromatosis y cualquier situación de hipertransaminasemia aguda o crónica más o menos fluctuante). En cuanto a la hepatopatía asociada al lupus sistémico, se han descrito recientemente anticuerpos antirribosomales P como marcadores de ésta, y no se han detectado en la HAI genuina³⁴. Igualmente, hay que considerar las colangitis autoinmunes y los síndromes de solapamiento, que asocian datos de colestasis bioquímica y/o histológica, y que constituyen un grupo de enfermedades difícilmente clasificables³⁵⁻³⁷, aunque con la nueva puntuación¹⁰ parece ser más fiable la inclusión o no de cada caso individual en el diagnóstico de HAI. Los anticuerpos antianhidrasa carbónica II se asociaron al diagnóstico de la colangitis autoinmune, pero recientemente se ha demostrado su inespecificidad utilizando técnicas apropiadas³⁸.

La recientemente descrita HAI *de novo* después del trasplante hepático probablemente puede diferenciarse del rechazo aplicando la puntuación propuesta³⁹. Recientemente se ha aislado un autoanticuerpo frente a glutatión S-transferasa T1 como posible marcador de esta HAI postrasplante hepático⁴⁰. Del mismo modo, numerosos casos de hepatitis postinfantiles sincitiales o de células gigantes pueden incluirse dentro del diagnóstico de la HAI⁴¹⁻⁴³.

Por último, y considerado también en el sistema de puntuación¹⁰, la asociación con el haplotipo HLA-Dr3 suele obedecer a formas juveniles de HAI severas y de difícil control, mientras que la detección de Dr4 se asocia más frecuentemente con HAI de comienzo a los 50-60 años, con menor gravedad y mejor respuesta terapéutica. En las HAI tipo II existe frecuente asociación entre HLA y B14^{2,13}.

Parámetros histológicos

Se caracterizan por la presencia de hepatitis periportal o de interfase, infiltrados linfoplasmocitarios y, a veces, formación de rosetas. Su

ausencia descuenta 5 puntos en los criterios diagnósticos¹⁰. Aunque las alteraciones biliares histológicas puntúan negativamente, no excluyen el diagnóstico de HAI, ya que la respuesta terapéutica es similar a los casos de HAI sin alteraciones biliares³⁷.

Respuesta terapéutica

Se incluye dentro de la puntuación diagnóstica, además de la recaída tras una respuesta completa al retirar el tratamiento¹⁰.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 1996;334:897-903.
2. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology.* 2001;120:1502-17.
3. Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2000;32(Suppl 1):181-97.
4. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2002;36:479-97.
5. Diamantis I, Boumpas DT. Autoimmune hepatitis: evolving concepts. *Autoimmunity Rev.* 2004;3:207-14.
6. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado 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.
7. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology.* 1993;18:998-1005.
8. Czaja AJ, Carpenter HA. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 1996;41:305-14.
9. Boberg KM, Fausa O, Haaland T, Holter E, Mellbye OJ, Spurkland A, et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 1996; 23:1369-76.
10. ●● 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.
11. ● Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology.* 2001;120:239-49.
12. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1206-11.
13. McFarlane IG. The relationship between autoimmune markers and different clinical syndromes in autoimmune hepatitis. *Gut.* 1998;42:599-602.
14. Bruguera M, Caballería L, Parés A, Rodés J. Hepatitis autoinmune. Características clínicas y respuesta al tratamiento de una serie de 49 pacientes españoles. *Gastroenterol Hepatol.* 1998;21:375-81.
15. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FB. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 1996;24:1068-73.
16. Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;17:276-381.
17. Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Nonstandard antibodies as prognostic markers in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity.* 2004;37:195-201.

18. McFarlane IG, Hegarty JE, McSorley CG, McFarlane BM, Williams R. Antibodies to liver-specific protein predict outcome of treatment withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet*. 1984;2:954-6.
19. Treichel U, Poralla T, Hess G, Manns M, Meyer zum Buschenfelde KH. Autoantibodies to human asialoglycoprotein receptor in autoimmune-type chronic hepatitis. *Hepatology*. 1990;11:606-12.
20. 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.
21. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC. Antibody to liver cytosol (anti LC-1) in patients with autoimmune hepatitis type 2. *Hepatology*. 1988;8:1662-6.
22. Abuaf N, Johanet C, Chretien P, Martini E, Soulier E, Laperche S, et al. Characterization of the liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1992;16:892-8.
23. Han S, Tredger M, Gregorio GV, Mieli-Vergani G, Vergani D. Anti-liver cytosolic antigen type 1 (LC1) antibodies in childhood autoimmune liver disease. *Hepatology*. 1995;21:58-62.
24. Klein C, Philipp T, Greiner P, Strobelt M, Muller H, Trautwein C, et al. Asymptomatic autoimmune hepatitis associated with anti LC-1 autoantibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23:461-5.
25. Lapiere P, Hajoui O, Homberg JC, Álvarez F. Formiminotransferasa ciclodeaminasa is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1999;116:643-9.
26. Bédard K, Lapiere P, Marceau G, Álvarez F. Anti-LC1 autoantibodies in patient with chronic hepatitis C virus infection. *J Autoimmunity*. 2004;22:159-66.
27. Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1995;108:1159-66.
28. LaBrecque DR, Phillips MJP, Ippolito LA, Mitros FA, Goeken JA. Antineutrophil cytoplasmic antibody and chronic liver disease. *Hepatology*. 1999;30:428A.
29. Zauli D, Ghetti S, Grassi A, Descovich C, Cassani F, Ballardini G, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and type 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 1997;25:1105-7.
30. Wesierska-Gadek J, Grimm R, Hitchman E, Penner E. Members of the glutathione S-transferase gene family are antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1998;114:329-35.
31. Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet*. 2000;335:1510-5.
32. Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Frequency and significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas in variant autoimmune hepatitis. *Autoimmunity*. 2002;35:475-83.
33. Fabien N, Desbos A, Bienvenu J, Magdalou J. Autoantibodies directed against the UDP-glucuronosyltransferases in human autoimmune hepatitis. *Autoimmunity Rev*. 2004;3:1-9.
34. Ohira H, Takiguchi J, Rai T, Abe K, Yokokawa J, Sato Y, et al. High frequency of antiribosomal P antibody in patients with systemic lupus erythematosus-associated hepatitis. *Hepatology Res*. 2004;28:137-9.
35. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology*. 2000;31:1231-8.
36. Sánchez-Pobre P, Solís-Herruzo JA. Colangitis autoimmune, localización nosológica. *Rev Esp Enf Dig*. 2003;95:795-8.
37. ●● Czaja AJ, Muratori P, Muratori L, Carpenter HA, Bianchi FB. Diagnostic and therapeutic implications of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2004;24:322-9.
38. Hosoda H, Okawa-Takatsuji M, Tanaka A, Uwatoko S, Aotsuka S, Hasimoto N, et al. Detection of autoantibody against carbonic anhydrase II in various liver diseases by enzyme-linked immunosorbent assay using appropriate conditions. *Clin Chim Acta*. 2004;342:71-81.
39. ● Kerkar N, Hadzic N, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, et al. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet*. 1998;351:409-13.
40. Aguilera I, Wichmann I, Sousa JM, Bernardos A, Franco E, García-Lozano JR, et al. Antibodies against glutathione S-transferase TI (GSTT 1) in patients with de novo immune hepatitis following liver transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2001;126:535-9.
41. Fraquelli M, Colli A, Cociolo M, Conte D. Adult syncytial giant cell chronic hepatitis due to herbal remedy. *J Hepatol*. 2000;33:505-8.
42. Labowitz J, Finklestein S, Rabinovitz M. Postinfantile giant cell hepatitis complicating ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:12747.
43. Ben-Ari Z, Broida E, Monselise Y, Kazatsker A, Haruch J, Pappo O, et al. Syncytial giant cell hepatitis due to autoimmune hepatitis type II (LKM1+) presenting as subfulminant hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:799-801.

Bibliografía recomendada

Aguilera I, Wichmann I, Sousa JM, Bernardos A, Franco E, García-Lozano JR, et al. Antibodies against glutathione S-transferase TI (GSTT 1) in patients with de novo immune hepatitis following liver transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2001;126:535-9.

Se estudia a 4 pacientes de 283 sometidos a trasplante hepático que desarrollaron HAI de novo comprobada por el actual sistema de puntuación. Detectan este nuevo autoanticuerpo y lo ponen en relación con la ausencia de la enzima GSTT1 hasta en un 20% de la población. Puede suponer un marcador útil de la HAI postrasplante de novo y que también puede explicar su patogenia.

Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cançado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:929-38.

Revisan los criterios diagnósticos de la anterior reunión de 1993. Comentan la dificultad que la aparición de datos bioquímicos o histológicos de colestasis puede suponer en el diagnóstico. Señalan la importancia de la presencia de los datos histológicos clásicos de HAI. Además, se reduce el impacto en el diagnóstico de HAI de la relación fosfatasa alcalina-AST y aumenta la influencia negativa de la aparición de autoanticuerpos antimitocondriales, entre otras modificaciones.

Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology*. 2000;31:1231-8.

Compara parámetros fundamentalmente bioquímicos e inmunológicos y de respuesta al tratamiento con corticoides o ácido ursodeoxicólico entre 20 pacientes con colangitis autoimmune y 242 con formas convencionales de hepatopatía autoimmune (167 con HAI, 44 con cirrosis biliar primaria y 31 con colangitis esclerosante primaria). Concluyen que la colangitis autoimmune no puede considerarse una sola categoría diagnóstica convencional.

Czaja AJ, Muratori P, Muratori L, Carpenter HA, Bianchi FB. Diagnostic and therapeutic implications of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2004;24:322-9.

Establecen una comparación entre los pacientes (15) con lesión histológica biliar y otra población de pacientes (151) con datos histológicos clásicos de HAI, y concluyen que responden de manera similar a los corticoides.

McFarlane IG. The relationship between autoimmune markers and different clinical syndromes in autoimmune hepatitis. *Gut*. 1998;42:599-602.

Revisión que analiza los marcadores inmunológicos (autoanticuerpos e inmunogenética) en relación con la clasificación de las HAI, establece subtipos dependiendo de las concentraciones de autoanticuerpos y los relaciona con la clínica. Se comenta la dificultad diagnóstica en los casos con autoanticuerpos convencionales negativos que sucede en un 20% de los pacientes.