

# Hepatitis autoinmune

TRATAMIENTO

ETIOPATOGENIA *pág. 201*

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN *pág. 207*

HAI Y TRASPLANTE *pág. 217*

PILAR SÁNCHEZ-POBRE  
Y GREGORIO  
CASTELLANO

Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario 12 de  
Octubre. Madrid. España.

## Tratamiento

### Puntos clave

El tratamiento inmunosupresor es obligado en la hepatitis autoinmune grave, ya que mejora muy significativamente el pronóstico. En las formas no graves, la decisión de tratar debe ser individualizada.

El tratamiento consta de dos fases: inducción y mantenimiento de la remisión. La inducción puede realizarse con prednisona en monoterapia o combinada con azatioprina; esto último es preferible, ya que presenta menos efectos secundarios.

Tras la remisión completa (clínica, bioquímica e histológica) y 2-4 años de tratamiento de mantenimiento, se debe retirar el tratamiento. La recidiva posterior de la enfermedad se trata como la inducción de la remisión y no impide nuevos intentos de retirada del tratamiento.

El fracaso terapéutico o la respuesta incompleta al tratamiento de inducción obliga a administrar altas dosis de inmunosupresores.

La aparición de signos de insuficiencia hepática, a pesar del tratamiento médico, es indicación de valoración del enfermo para trasplante hepático.

La hepatitis autoinmune (HAI) es una lesión inflamatoria producida por un ataque autoinmune a los hepatocitos. Clínicamente puede ser asintomática o cursar con signos de hepatopatía: ictericia, ascitis, encefalopatía. Se detecta una elevación importante de las concentraciones de transaminasas, gammaglobulina y autoanticuerpos positivos en sangre. Se considera HAI grave ante tres situaciones: valores de transaminasas > 10 veces su valor normal; valores de transaminasas > 5 veces el valor normal con gammaglobulina > 2 veces el valor normal; necrosis en puentes o multilobulillar en la biopsia hepática. El objetivo terapéutico es frenar o anular el ataque autoinmune al hígado mediante un tratamiento inmunosupresor (TIMS).

## El tratamiento modifica el pronóstico

La HAI grave tiene una mortalidad espontánea superior al 90% a los 10 años<sup>1</sup>. Sin embargo, el TIMS provoca la remisión de la enfermedad en el 75% de los casos<sup>2-4</sup>, disminuye poderosamente la mortalidad<sup>1,5,6</sup> y mejora el pronóstico a corto y largo plazo. No obstante, este último continúa siendo mejorable ya que, a pesar del tratamiento, el 40% de los pacientes desarrolla una cirrosis hepática a los 10 años<sup>7</sup>. La presencia de cirrosis hepática en el momento del diagnóstico no disminuye la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes con cirrosis bajo TIMS supera el 90% a los 10 años<sup>7</sup>.

En la HAI no grave la expectativa de vida a los 5 años es normal y en ese tiempo desarrolla cirrosis menos del 17% de los enfermos<sup>8,9</sup>. En este tipo de HAI se desconoce si el TIMS es beneficioso<sup>10</sup>.

## Indicaciones de tratamiento

Según el consenso de la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) del año 2002<sup>10</sup>, el TIMS está indicado en la HAI grave (tabla 1), independientemente de su estadio de cirrosis o no. Pero, el tratamiento de los pacientes con HAI no grave (hepatitis de la interfase en la biopsia hepática, concentraciones de transaminasas < 5 veces el valor normal y ausencia de síntomas) es un tema controvertido, ya que no se dispone de suficiente información (nivel de evidencia III). En ellos el TIMS debería individualizarse valorando riesgos y beneficios y podría servir de guía la sugerencia de algunos autores de tratar una hepatitis de la interfase con un aumento de las concentraciones de transaminasas más del doble del valor normal<sup>11-13</sup>.

**Tabla 1.** Indicaciones de tratamiento en la hepatitis autoinmune (Consenso AASLD, 2002)

### Absolutas

Elevación de AST o ALT  $\geq 10$  veces su valor normal<sup>a</sup>

Elevación de AST o ALT  $\geq 5$  veces, si asocian elevación de gammaglobulinas dos veces el límite normal<sup>a</sup>

Datos histológicos de necrosis multilobulillar o puentes de necrosis<sup>a</sup>

### Relativas

Síntomas

Concentraciones menores de AST, ALT, gammaglobulinas

Hepatitis de la interfase

<sup>a</sup>Nivel de evidencia I. Consenso AASLD. Tomada de: Czafa et al<sup>10</sup>.

Aunque se ha experimentado poco (nivel de evidencia III), el TIMS no está indicado en la cirrosis hepática inactiva<sup>10</sup>. Por el contrario, en la cirrosis descompensada en el momento del diagnóstico está particularmente indicado realizar un intento terapéutico de 2 semanas antes de considerar el trasplante hepático<sup>10,14</sup>, ya que no es inusual la mejoría progresiva que puede evitar el trasplante<sup>10</sup>.

En la HAI con valores normales de transaminasas, teniendo en cuenta que éstas no se correlacionan exactamente con el grado de inflamación hepática, es imprescindible practicar biopsia hepática para establecer la indicación o no de tratamiento<sup>11,13</sup>.

La mujer embarazada con HAI, si cumple criterios, puede recibir TIMS<sup>15</sup>. Este tratamiento es seguro para la madre y el feto, y la respuesta es similar a la de la mujer no embarazada<sup>15</sup>.

## Pautas terapéuticas

El TIMS consta de dos fases: inducción y mantenimiento de la remisión. Según el consenso de la AASLD<sup>10</sup>, para la inducción de la remisión se siguen dos pautas: prednisona (PRED) sola y PRED a dosis más bajas asociada a azatioprina (AZA) (tabla 2). Ambas son igual de eficaces e inducen la remisión en aproximadamente el 75% de los casos<sup>10,13,16</sup>, pero el tratamiento combinado produce menos efectos secundarios que la PRED y, por tanto, es de elección<sup>10</sup>. La monoterapia con PRED está indicada en individuos con citopenia severa, ciclos cortos (< 6 meses) de tratamiento, mujeres embarazadas, pacientes

**Tabla 2.** Tratamiento de la hepatitis autoinmune<sup>10,11,16,18</sup>

### Monoterapia

**Prednisona:** 40-60 mg/día y posteriormente reducción paulatina (unos 10 mg cada 1-2 semanas) en alrededor de 6 semanas hasta la dosis de mantenimiento (" 15 mg/día)<sup>10,11,16</sup>

### Tratamiento combinado

**Azatioprina** 50 mg/día asociado a

**Prednisona:** 30 mg/día una semana; 20 mg/día una semana; 15 mg/día dos semanas; 10 mg/día hasta la dosis mínima de mantenimiento (habitualmente de 10 a 2,5 mg/día)<sup>10,11,16,18</sup>

con tumores y sujetos con deficiencia de la enzima tiopuril-metil-transferasa (TPMT), que es la principal vía de metabolización de la AZA<sup>10</sup>.

La remisión bioquímica se consigue a los 1-3 meses de tratamiento en el 80% de los pacientes<sup>17</sup>. En estos enfermos debe iniciarse entonces el tratamiento de mantenimiento definido como la dosis mínima eficaz de PRED o de PRED más AZA para mantener la remisión. Esta dosis se obtiene con reducciones progresivas de la medicación de inducción guiadas con determinaciones repetidas de las concentraciones de transaminasas (tabla 2)<sup>10,11,16,18</sup>. También puede realizarse un tratamiento de mantenimiento sólo con AZA a dosis mayores (2 mg/kg/día) y, en este caso, la PRED se retira cuando el tratamiento combinado haya durado al menos 3 meses<sup>19</sup>.

## Remisión completa y recidiva

La remisión bioquímica se consigue a los 1-3 meses del inicio del tratamiento, pero la remisión histológica, a los 6-12 meses. Por ello se aconseja practicar la revisión histológica pasados al menos 1-2 años del inicio del tratamiento. Es entonces cuando se puede establecer el diagnóstico de remisión completa al demostrar la ausencia de hepatitis de la interfase (tabla 3).

Alcanzada la remisión completa se puede intentar retirar el tratamiento si su duración ha sido de 2-3 años<sup>7,14</sup>, aunque probablemente sea mejor esperar más tiempo, ya que la remisión sostenida tras la retirada del tratamiento es más frecuente si se ha mantenido al menos 4 años<sup>20</sup>. Según el consenso de la AASLD<sup>10</sup>, la retirada de la PRED debe realizarse de forma escalonada en 6 semanas, efectuando controles clínicos y analíticos (transaminasas y gammaglobulina) mensuales (tabla 3). Tras la retirada de la medicación se realizarán estos controles mensuales durante 3 meses; después, a los 3 meses, y finalmente cada 6 meses durante al menos 1 año<sup>10</sup>. Otra pauta de retirada más lenta consiste en disminuir 2,5 mg de PRED cada 3 meses y 50 mg de AZA cada mes<sup>13</sup>.

En los 2 años siguientes a la retirada del tratamiento la enfermedad recidiva en el 20-100% de los pacientes<sup>10,14,17,21</sup>. Ésta se caracteriza por, al menos, un incremento de los valores de transaminasas de más de 3 veces el valor normal y/o un aumento de la gammaglobulina de más de 2 g/dl, que se asocian invariablemente con la reaparición de la hepati-

## Lectura rápida



El objetivo terapéutico en la hepatitis autoinmune es frenar o anular el ataque autoinmune al hígado mediante un tratamiento inmunosupresor.

Este tratamiento está indicado en la hepatitis autoinmune grave: concentraciones de transaminasas > 10 veces su valor normal; o transaminasas > 5 veces el valor normal con gammaglobulinas > 2 veces el límite normal; y/o datos histológicos de necrosis multilobulillar o puentes de necrosis (con o sin cirrosis).

En la hepatitis autoinmune no grave se desconoce si el tratamiento es beneficioso, por lo que debe ser individualizado en pacientes con, al menos, hepatitis de la interfase y/o transaminasas > 2 veces el valor normal.

El tratamiento consta de dos fases: inducción y mantenimiento de la remisión. La pauta de primera elección para la inducción de la remisión consiste en la administración de prednisona y azatioprina. Las indicaciones para la administración de prednisona sola son: citopenia severa, mujeres embarazadas, tratamientos de menos de 6 meses, pacientes con tumores y sujetos con deficiencia de la enzima tiopuril-metil-transferasa (TPMT).



## Lectura rápida



Cuando se alcanza la remisión bioquímica (1-3 meses), debe iniciarse el tratamiento de mantenimiento con la dosis mínima de prednisona y/o azatioprina necesaria para mantener la remisión. Y cuando se ha conseguido también la remisión histológica (ausencia de hepatitis de la interfase) y han transcurrido 2-4 años de tratamiento, se debe intentar retirar el tratamiento. En un 20-100% de los casos la enfermedad puede recaer, lo que exige reiniciar todo el proceso terapéutico. Si vuelve a recaer más de dos veces hay que pasar a un tratamiento de mantenimiento.

La respuesta incompleta o el fracaso terapéutico con la pauta estándar de tratamiento obligan a administrar un tratamiento de inducción de la remisión con dosis más altas de inmunosupresores y después buscar el tratamiento de mantenimiento más adecuado.

Se han ensayado otros medicamentos: ciclosporina, micofenolato mofetilo, budesonida. Los resultados iniciales son buenos, pero se necesitan más estudios para conocer su papel en el manejo de la hepatitis autoinmune.

El desarrollo de encefalopatía hepática, ascitis o hemorragia variceal, a pesar del tratamiento médico, debe hacer considerar la indicación de trasplante hepático.



tis de la interfase<sup>10,17</sup>. La recidiva guarda relación con la lesión hepática previa a la retirada del tratamiento: el 20% con hígado normal y el 50% con hepatitis portal<sup>10,17,21</sup>. El riesgo de recidiva es también mayor en los pacientes con haplotipo A1,B8,DR3<sup>20</sup>, valores superiores de gammaglobulina prerretirada<sup>21,22</sup> o que han progresado a cirrosis durante el tratamiento<sup>10,17,21,22</sup>.

El tratamiento de la recidiva es comenzar de nuevo con la terapia de inducción inicial, lo que produce la remisión en la mayoría de los casos. En los pacientes que han recaído más de dos veces se dispone de dos estrategias terapéuticas: *a*) administración de PRED a la dosis mínima eficaz para controlar la sintomatología y mantener las transaminasas por debajo de 5 veces el valor normal<sup>10,23</sup>, y *b*) administración indefinida de AZA (2 mg/kg/día)<sup>10,19</sup>. No se han comparado estos regímenes, por lo que no hay bases objetivas para las preferencias. Estas pautas de mantenimiento a largo plazo no son obligatoriamente de por vida. Se puede y se debe intentar su retirada cuando haya criterios de

remisión completa, dado que el 13% de los pacientes conseguirá mantener la remisión a los 5 años<sup>21</sup>.

## Fracaso terapéutico

El empeoramiento clínico, analítico e histológico a pesar del tratamiento se denomina fracaso terapéutico (tabla 3) y ocurre en el 9% de los casos<sup>1,10</sup>. Esta mala respuesta obliga a administrar dosis altas de PRED (60 mg/día) o de PRED (30 mg/día) más AZA (150 mg/día) durante 4-6 semanas, y posteriormente reducir la medicación cada mes de mejoría clinicoanalítica (10 mg de PRED y 50 mg de AZA mensual) hasta una dosis de mantenimiento<sup>10</sup>.

Con esta pauta, a los 2 años el 70% de los pacientes ha mejorado, aunque sólo el 20% alcanza la remisión histológica<sup>1,10</sup>. El desarrollo de encefalopatía, ascitis o hemorragia variceal durante este tratamiento es indicación de trasplante hepático<sup>10</sup>.

**Tabla 3.** Criterios de respuesta al tratamiento y acción terapéutica en la hepatitis autoinmune (Consenso de la AASLD, 2002)

Criterio	Acción terapéutica
<b>Remisión completa:</b> asociación de	
• Ausencia de síntomas	• Retirada gradual de la prednisona en 6 semanas
• Normalidad bioquímica o ALT < 2 veces lo normal, con normalización de la gammaglobulina	• Supresión de la azatioprina
• Mejoría histológica: normalización, hepatitis portal o cirrosis sin actividad; pero siempre sin hepatitis de la interfase	• Seguimiento de la recidiva
<b>Fracaso terapéutico</b>	
• Deterioro clínico, bioquímico e histológico a pesar del tratamiento	• Prednisona 60 mg/día o 30 mg/día con azatioprina 150 mg/día hasta la remisión bioquímica y al menos 1 mes
• Aumento de las transaminasas	• Reducción de la medicación cada mes de mejoría hasta la dosis de mantenimiento
• Desarrollo de ascitis, ictericia o encefalopatía hepática	
<b>Respuesta incompleta</b>	
• Ausencia de mejoría o	
• Mejoría parcial (clínica, bioquímica, histológica) sin alcanzar la remisión después de 3 años de tratamiento	• Tratar como fracaso terapéutico

**Tabla 4.** Efectos secundarios de los fármacos usados en el tratamiento de la hepatitis autoinmune<sup>10,16,24-26</sup>

Prednisona <sup>a</sup>	Azatioprina <sup>b</sup>
Facies cushingoide	Artralgias
Acné	Mielosupresión
Obesidad	Hepatitis colestásica
Osteoporosis <sup>c</sup>	Pancreatitis
Diabetes	Enfermedad venooclusiva
Cataratas	Neoplasias
Hipertensión arterial	
Psicosis	

<sup>a</sup>El 13% de los pacientes necesita reducción o retirada de la prednisona por efectos secundarios<sup>16</sup>.

<sup>b</sup>Se aconseja determinar las concentraciones plasmáticas de TPMT para poder ajustar la dosis de azatioprina<sup>10,24,25</sup>.

<sup>c</sup>Para su prevención está indicado administrar calcio, vitamina D y difosfonatos. Estos últimos si el tratamiento se prevé superior a 3 meses con dosis  $\pm$  5 mg/día<sup>26</sup>.

## Respuesta incompleta

La mejoría sin alcanzar la remisión o la ausencia de mejoría pero sin empeoramiento se considera respuesta incompleta y ocurre en el 14% de los casos. Según el consenso de la AASLD<sup>10</sup>, se debe tratar como el fracaso terapéutico (tabla 3). Si a pesar de ello persiste la respuesta incompleta, se debe seguir una de las pautas recomendadas para pacientes que recidivan más de dos veces<sup>10</sup>.

## Otras alternativas terapéuticas

En el fracaso terapéutico, la respuesta incompleta, la toxicidad de los fármacos del TIMS (tabla 4)<sup>10,16,24-26</sup> o la intolerancia a los mismos se han buscado otras alternativas terapéuticas, como la administración de ácido ursodeoxicólico<sup>27</sup> o de otros inmunosupresores, como la ciclosporina<sup>28-30</sup>, el metotrexato<sup>31</sup>, la ciclofosfamida<sup>32</sup>, el micofenolato mofetilo<sup>33</sup>, el tacrolimus<sup>34</sup> o la budesonida<sup>35,36</sup>.

Sólo el ácido ursodeoxicólico ha sido evaluado en ensayos controlados y aleatorizados y los resultados han sido negativos<sup>27</sup>. La ciclosporina (2-5 mg/kg/día, ajustado a los valores plasmáticos) se ha indicado en casos de ausencia de remisión, toxicidad del TIMS clásico o necesidad de altas dosis mantenidas de PRED<sup>28-30</sup>. La respuesta ha sido excelente en la mayoría de los casos, incluso en los previamente refractarios. Los efectos secundarios obligaron a suspender la administra-

ción del fármaco en un 16% de los casos<sup>29</sup>. No se ha llegado a un acuerdo sobre cuándo se debe retirar o sustituir la ciclosporina por PRED y/o AZA. Aunque los resultados han sido buenos, con la experiencia que se tiene, la ciclosporina todavía no se considera incorporada al tratamiento estándar de la HAI. El micofenolato mofetilo se ha utilizado en la HAI refractaria al TIMS clásico y ha obtenido buena respuesta en un estudio<sup>33</sup>, pero lógicamente se precisa mayor experiencia. La budesonida (9 mg/día para inducción de la remisión y 3-6 mg/día para mantenimiento) se ha utilizado en la HAI por ser menos tóxica que la PRED, pero los resultados han sido discordantes<sup>35,36</sup> y, por tanto, se

precisan también más estudios que aclaren el papel que tiene este fármaco en el tratamiento de la HAI.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado  
■ Metaanálisis  
■ Epidemiología

- Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback LR, et al. Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology*. 1972;63:820-33.
- Dufour JF, De Lellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med*. 1997;127:981-5.
- Czaja AJ, Carpenter HA. Progressive fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2004;39:1631-8.
- Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2004;40:644-50.
- Cook GC, Mulligna R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *QJM*. 1971;40:159-85.
- Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet*. 1973;1:735-7.
- Roberts SK, Therau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1996;110:848.
- Schalm SW, Korman MG, Summerskill WHL, Czaja AJ, Baggenstoss AH. Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns. *Am J Dig Dis*. 1977;22:510-3.
- Baggenstoss AH, Soloway RD, Summerskill WHJ, Elveback LR, Schoenfeld LJ. Chronic active liver disease. The range of histologic lesions, their response to treatment and evolution. *Hum Pathol*. 1972;3:183-98.
- Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36:479-97.

## Bibliografía recomendada

Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36:479-97.

*Guía práctica de la AASLD, en la que se establecen los criterios diagnósticos y las indicaciones y pautas de tratamiento de la hepatitis autoinmune, así como su nivel de evidencia. Las fuentes en las que se basa la guía son la literatura médica, las recomendaciones del Grupo Internacional de la Hepatitis autoinmune, la conferencia de la AASLD en 1999 y la experiencia personal de los autores.*

Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;35:7-13.

*Artículo de revisión del tratamiento actual de la hepatitis autoinmune y las opciones terapéuticas con inmunosupresores nuevos.*

## Bibliografía recomendada

Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut*. 2001;48:97-102.

*Se revisan el tratamiento y la evolución de la enfermedad en una serie de 35 embarazos de mujeres con hepatitis autoinmune. Los resultados indican que la evolución es mayoritariamente favorable si la actividad de la hepatitis autoinmune se controla adecuadamente con la inmunosupresión estándar. Ésta es en general bien tolerada y no produce efectos adversos sobre la madre y el feto.*

Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2001;46:1321-7.

*En este artículo se evalúan la eficacia y la tolerancia de la ciclosporina oral durante 6 meses en 19 pacientes (adultos y adolescentes) con hepatitis autoinmune con respuesta subóptima o efectos secundarios de los corticoides así como en pacientes "naïve". La ciclosporina es eficaz en los tres tipos de pacientes y con un perfil de efectos secundarios aceptable.*

11. Heneghan MA, Al-Chalabi T, McFarlane IG. Current treatment and future agents in autoimmune hepatitis and overlap syndromes. En: Moreno-Otero R, Albillos A, Bañares R, Cuervas-Mons V, Medina J, editores. *Immunology and the liver: immunotherapy*. Madrid: Acción Médica; 2004. p. 63-78.
12. Krawitt EL, Bonis PAL. Treatment of autoimmune hepatitis. *UpToDate* 2004.
13. ● Heneghan MA, Mc Farlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;35:7-13.
14. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editores. *Diseases of the liver*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. p. 1001-13.
15. ●● Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut*. 2001;48:97-102.
16. Summerskill WHJ, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut*. 1975;16:876-83.
17. Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1984;4:622-7.
18. Jonhson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 1995;333:958-63.
19. Kanzler S, Gerken G, Löhner H, Robert G, Büschenfelde KHM, Lohse AW. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2001;34:354-5.
20. ● Czaja AJ, Menon KVN, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy of type I autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology*. 2002;35:890-7.
21. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindarajan S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1510-6.
22. Czaja AJ. Low dose corticosteroid therapy after multiple relapses of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1990;11:1044-9.
23. Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1999;30:1381-6.
24. ● Sciveres M, Caprai S, Palla G, Ughi C, Maggiore G. Effectiveness and safety of ciclosporin as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:209-17.
25. Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2001;46:1321-7.
26. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:241-8.
27. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol*. 1998;29:990-3.
28. Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis-report of three cases. *Z Gastroenterol*. 1997;35:571-8.
29. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol*. 2000;33:371-5.
30. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois D, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:805-9.
31. Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8:585-90.
32. Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2000;119:1312-6.
33. Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2002;22:365-77.
34. Lennard L. Clinical implications of thiopurine methyltransferase-optimization of drug dosage and potential drug interactions. *Ther Drug Monit*. 1998;20:527-31.
35. Langley PG, Underhill J, Tredger JM, Norris S, Mc Farlane IG. Thiopurine methyltransferase phenotype and genotype in relation to azathioprine therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2002;37:441-7.
36. American College of Rheumatology ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1496-503.