

Hepatitis autoinmune

HAI Y TRASPLANTE

ETIOPATOGENIA *pág. 201*DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN *pág. 207*TRATAMIENTO *pág. 212*

MARÍA MAGDALENA SALCEDO E INMACULADA BECEIRO
Unidad de Trasplante Hepático. Sección de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Hepatitis autoinmune y trasplante hepático

Puntos clave

Las indicaciones de trasplante hepático por hepatitis autoinmune son similares a las indicaciones por cirrosis o fracaso hepático agudo de otras etiologías.

La hepatitis autoinmune puede recurrir tras el trasplante, incluso de forma tardía; en ocasiones la recurrencia está en relación con un descenso de la inmunosupresión.

Hay formas muy agresivas de hepatitis autoinmune recurrente, con refractariedad al tratamiento de rescate y pérdida del injerto.

La hepatitis autoinmune *de novo* aparece en pacientes trasplantados por indicaciones diferentes a la hepatitis autoinmune.

Se ha de sospechar ante una disfunción del injerto asociada a autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia, que no se justifica por rechazo o hepatitis viral.

Los niños receptores de trasplante hepático tienen más susceptibilidad a la recurrencia de la hepatitis autoinmune y a la aparición de hepatitis autoinmune *de novo*.

La hepatitis autoinmune (HAI) es una indicación infrecuente de trasplante hepático (TH) tras el desarrollo de cirrosis por enfermedad crónica o por fracaso hepático agudo tras hepatitis fulminante o subfulminante.

Tras el TH se ha descrito la disfunción del injerto con características similares a las de la HAI, tanto en trasplantados por HAI como por otras enfermedades, y se denominan “recurrencia de la hepatitis autoinmune” y “hepatitis autoinmune *de novo*”, respectivamente. En ambos casos se trata de una respuesta aloinmune para la que no se dispone de criterios diagnósticos firmes, y donde la aplicación del International Scoring System puede ser inadecuada.

Historia natural: indicación de trasplante hepático

El TH es el tratamiento de elección de la hepatopatía terminal como consecuencia de una HAI de curso crónico, fulminante o subfulminante. El TH por esta indicación es relativamente infrecuente: en Europa supone el 2,6%¹ y en Estados Unidos, el 5,9%² de los trasplantes.

En series históricas, en ausencia de tratamiento médico y de TH, más de la mitad de los pacientes fallecía tras 3-5 años de enfermedad^{3,4}. Tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados³⁻⁵ establecieron que el tratamiento con prednisona sola o asociada a azatioprina mejoraba los síntomas, las alteraciones analíticas, la histología y la supervivencia inmediata. Así, el tratamiento incrementa la supervivencia en un 80%^{5,6} y un 63%⁶ a 2 y 10 años, respectivamente. No hay ensayos controlados en niños con HAI, pero está documentada la eficacia de regímenes de tratamiento similares a los de los adultos^{7,8}.

Los objetivos del tratamiento de la HAI son la inducción y el mantenimiento de la remisión. El 90% de los adultos mejora los datos analíticos a las 2 semanas de haber iniciado el tratamiento, y se logra la remisión en el 80% de casos, tras una media de 22 meses^{3,9}. Las recaídas tienen lugar en al menos el 20% de las remisiones, con lo cual, a pesar del cumplimiento del tratamiento, un 10-30% de los pacientes desarrolla cirrosis^{9,10}.

En niños, los objetivos terapéuticos son similares e intentan lograr la normalización de las concentraciones de transaminasas con la menor dosis posible de medicación. La retirada de fármacos se puede efectuar en un 20-30% de los casos, tras un período prolongado de inactividad confirmado mediante biopsia hepática. Las recaídas tienen lugar en un 60-80% de los casos y se requiere retratamiento^{7,11}.

La imposibilidad de lograr una remisión con tratamiento continuado durante 4 años identifica los casos con elevado riesgo de desarrollo de enfermedad hepática terminal¹², en los que se ha de indicar el TH ante la primera descompensación. En caso de HAI aguda de curso fulminante o subfulminante, la presencia de necrosis multiacinar y de hiperbilirrubinemia que no mejora en 2 semanas de tratamiento identifica a los pacientes que no sobrevivirán sin un TH urgente¹³. Los criterios para indicar el TH en estas circunstancias son similares a los de otras indicaciones de cirrosis o de hepatitis fulminante¹⁴. La supervivencia no difiere de la de los que han recibido un trasplante por otra indicación¹⁵ (del 83-92%^{12,16-18} a los 5 años y del 75% a los 10 años¹⁸).

Evolución postrasplante

El curso clínico postrasplante (posTH) está condicionado por la aparición o agravamiento

Lectura rápida



El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección ante una hepatopatía terminal secundaria a cirrosis autoinmune o a insuficiencia hepática aguda tras hepatitis fulminante o subfulminante de origen autoinmune.

Los criterios para indicar el TH son similares a los del resto de indicaciones por cirrosis descompensada o por insuficiencia hepática aguda grave.

Tras el trasplante existe mayor riesgo de rechazo y la posibilidad de recurrencia de la enfermedad en el injerto. El diagnóstico de recurrencia de la hepatitis autoinmune se basa en criterios clínicos, analíticos, serológicos e histológicos; su prevalencia varía dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados y de la realización de biopsias hepáticas protocolizadas. En ocasiones, la recurrencia puede ser refractaria al tratamiento.



de enfermedades asociadas al tratamiento esteroideo previo, las enfermedades autoinmunes concomitantes, el mayor riesgo de rechazo y la posibilidad de recurrencia de la HAI. La medicación destinada a prevenir el rechazo mejora las enfermedades autoinmunes asociadas, si bien no es raro (sobre todo en niños¹⁹), el inicio de colitis ulcerosa tras el TH¹⁵. Sin embargo, a pesar de la inmunosupresión, persiste un marcado incremento de la inmunorreactividad, que se traduce en más incidencia de rechazo y en la posibilidad de recurrencia de la HAI en el injerto.

Recurrencia de la hepatitis autoinmune

Diagnóstico

No se dispone de criterios diagnósticos firmes de recurrencia de la HAI tras el TH, pero la mayoría de grupos considera la conjunción de criterios analíticos, serológicos e histológicos, y la exclusión de otros procesos, como rechazo o hepatitis viral²⁰ (tabla 1).

Incidencia

Es variable, de entre el 11 y el 82%, dependiendo del tiempo de seguimiento, la pautas de inmunosupresión y los criterios diagnósticos (tabla 2)^{1,15-17,19,21-29}. Así, en ocasiones, las biopsias de protocolo establecen el diagnóstico histológico con anterioridad a las manifestaciones clínicas o analíticas²⁹, por lo que los estudios en los que sólo se realizan biopsias en los casos con alteraciones analíticas pueden infravalorar la trascendencia real del problema. La recurrencia de la HAI tiene lugar a intervalos variables desde el TH (tabla 2), por lo

que se incrementa la probabilidad de diagnóstico con el paso del tiempo^{23,29}. La presencia de hepatitis lobular con infiltrado linfoplasmocítico y necrosis eosinofílica puede ser un dato precoz de HAI recurrente que precede al desarrollo de hepatitis portal, periportal y fibrosis²⁶.

Trascendencia y tratamiento

En series amplias, la supervivencia de paciente e injerto no se ve comprometida por la recurrencia de la HAI¹⁶. Su gravedad y sus consecuencias son variables, desde las que parecen tener relación con la inmunosupresión subóptima, que responden fácilmente a incrementos de ésta, hasta otras formas agresivas (más frecuentes en niños³⁰), que parecen independientes de la inmunosupresión previa y que conducen a cirrosis y fallo del injerto pese al incremento de la inmunosupresión²⁰, y pueden recurrir de nuevo en posteriores trasplantes¹⁵.

Factores asociados con la recurrencia

Tal como se recoge en la tabla 3, hay diversos factores relacionados con la recurrencia:

1. *Receptor*. No hay acuerdo sobre si hay más recidiva en portadores de HLA DR3 o respecto a la concordancia DR3 entre donante y receptor^{1,15-17,23,28}.
2. *Enfermedad HAI pretrasplante*. La indicación de TH por HAI crónica tiene más recurrencia que la aguda^{15,31}; una marcada actividad necroinflamatoria en el explante²⁶ identifica los casos con más riesgo de recidi-

Tabla 1. Criterios de recurrencia de la hepatitis autoinmune (HAI). Resumen de los criterios empleados por la mayoría de los grupos para el diagnóstico de HAI recurrente

		Comentarios
Analíticos	Disfunción del injerto no colestásica	Puede ser posterior a la recurrencia histológica
Serológicos	Hipergammaglobulinemia Positividad a autoanticuerpos no organoespecíficos	Persisten en ausencia de recidiva histológica
Histológicos	Fase precoz: hepatitis lobular con infiltrado linfoplasmocítico Fase avanzada: hepatitis portal y periportal con infiltrado por células plasmáticas	
Respuesta a terapia	Respuesta a tratamiento esteroideo ± azatioprina	En casos refractarios se ha utilizado ciclofosfamida
Exclusión	Rechazo agudo o crónico, Hepatitis viral B o C, patología biliar Patología arterial	

va. Por el contrario, no hay más recurrencia en trasplantados por HAI tipo II²³ pese a su mayor agresividad antes del TH.

3. *Evolución postrasplante.* Ni la persistencia ni las concentraciones de autoanticuerpos y gammaglobulinas posTH condicionan la recurrencia y la gravedad de la HAI; sin embargo, estos datos sugieren que el mecanismo patogénico de la recidiva tiene más relación con una disfunción persistente del sistema inmunitario que con un mecanismo patogénico primariamente localizado en el hígado¹⁷. Aunque los que han recibido un trasplante por HAI tienen más incidencia de rechazo, éste no es un factor asociado a la recurrencia de la

HAI^{15,16,23,28}. No se ha establecido ninguna relación entre ésta y los diversos regímenes de inmunosupresión basados en tacrolimus o ciclosporina¹⁶; sin embargo, la disminución de la terapia de mantenimiento sí puede ser un factor desencadenante de la recurrencia.

Hepatitis autoinmune de novo

En los últimos años se ha caracterizado una forma de disfunción del injerto que fenotípicamente remeda a la HAI, pero que tiene lugar en pacientes que han recibido un tras-

Lectura rápida



Se han identificado algunos factores asociados a mayor riesgo de recurrencia, dependientes del receptor, de la forma de presentación de la hepatopatía autoinmune antes del TH, y del tratamiento inmunosupresor postrasplante.

La hepatitis autoinmune *de novo* es una forma de disfunción del injerto similar a la hepatitis autoinmune, que tiene lugar en pacientes que han recibido un trasplante por procesos diferentes de la hepatitis autoinmune. Tiene mayor incidencia y gravedad clínica en niños. Aunque responde al tratamiento inmunosupresor adicional (esteroides ± azatioprina), se han descrito cuadros refractarios, con fallo del injerto.



Tabla 2. Recurrencia de la hepatitis autoinmune tras trasplante hepático^{1,15-19,21-29}

Programa, año y referencia bibliográfica	Seguimiento (meses) (rango)	Recurrencia	Tiempo de recurrencia (meses) (rango)
U. Pittsburg, 1992 ²¹	ND	11/43 (26%)	18 ± 4 (ND)
Mayo Clinic, 1995 ²²	91 ± 13 (ND)	4/35 (11%)	72 ± 20 (ND)
Spanish Group, 1998 ²³	44 ± 28 (8-108)	9/27 (33%)	31±18 (8-53)
H. Paul Brousse, 1999 ¹⁷	58 ± ND (24-102)	3/15 (20%)	24 ± 12 (12-36)
U. Birmingham, 1999 ¹	50	13/47 (28%)	29 ± ND (6-63)
U Humboldt, 1999 ²⁴	47 ± ND (20-101)	18/22 (82%)	ND
U. CA S. Francisco, 1999 ²⁵	42	8/40 (20%)	18 ± 13 (ND)
Hospital Mount Sinai, 2000 ¹⁵	27 ± 14 (6-52)	6/24 (25%)	15 ± 2 (12-18)
Boston y Burlington, 2000 ²⁶	66 (12-144)	5/12 (42%)	133,2 (35-280)
Los Angeles y S. Francisco, 2001 ²⁷	96 (3-216)	13/40 (13%)	ND
Mayo Clinic, 2001 ¹⁶	114 ± 19,2	7/41(17%)	55,2 ± 12 (144-948)
Baylor U., Dallas, 2002 ²⁸	288	11/55 (20%)	ND
Emory U., Atlanta, 2003 ¹⁹	ND	Adultos 8/43 (18,6%) Niños 1/13 (7,7%)	45,4 ± 35,8 31,2
H. Paul-Brousse, 2002 ²⁹	Más de 10 años	7/17 (41%)	28,44 (7,2-60) 199,2 (7-60)

Tabla 3. Factores relacionados con la recurrencia de la hepatitis autoinmune tras el trasplante²²

Factores	Mayor recurrencia	Comentarios
Receptor	HLA DR3 receptor Status HLA DR3 +/- (receptor/donante) En niños: raza negra frente a hispanos ²²	No confirmado No confirmado No confirmado
Enfermedad pretrasplante	HAI tipo I frente a tipo II HAI de curso crónico frente a fulminante Actividad necroinflamatoria en explante (formas crónicas)	Concordancia en estudios Concordancia en estudios No confirmado
Manejo postoperatorio	Retirada de inmunosupresión previa No relación con rechazo previo	No confirmado Concordancia entre estudios

Lectura rápida



La hepatitis autoinmune *de novo* asocia con hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos no organoespecíficos, algunos de ellos atípicos. De éstos, se han identificado la incompatibilidad genética de la glutatión S-transferasa T1 entre donante y receptor como un factor de riesgo para la aparición de hepatitis autoinmune *de novo*.

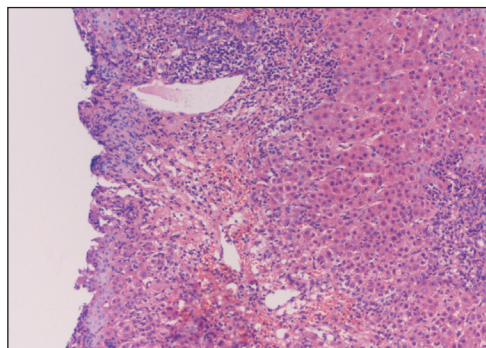


Figura 1. Hepatitis autoinmune de novo. Imagen histológica de una hepatitis autoinmune de novo en la que se aprecia colapso centrolobular por pérdida hepatocitaria a este nivel, identificándose la presencia de células plasmáticas. HE, $\times 40$.

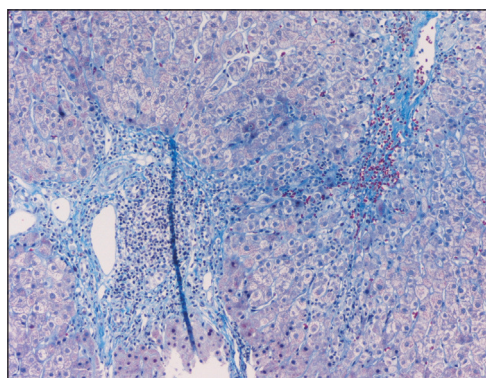


Figura 2. Hepatitis autoinmune de novo. Imagen en detalle en la que se aprecia la presencia de células plasmáticas. HE, $\times 40$.

plante por otras patologías. Se ha denominado “hepatitis autoinmune *de novo*” (HAIN). Tal denominación, en parte inadecuada (ya que el órgano diana es un aloinjerto), se ha consolidado³², pues comparte con la HAI la expresión histológica, serológica y de respuesta al tratamiento, aunque esto puede no ser más que la expresión final común a diferentes mecanismos patogénicos iniciales³³.

Prevalencia y diagnóstico

La HAIN es un proceso infrecuente (1,2-8,3% y 0,4-3,1% en receptores pediátricos y adultos, respectivamente³²⁻⁴²) cuyo diagnóstico requiere una alta sospecha. En la mayoría de las series se han aplicado los criterios del International Scoring System⁴³. Los elementos diagnósticos clave incluyen alteraciones analíticas (de predominio citolítico) asociadas a datos serológicos (hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos no organoespecíficos, en ocasiones atípicos), histológicos (necrosis lobular, infiltrado periportal y portal con células plasmáticas), y de respuesta al trata-

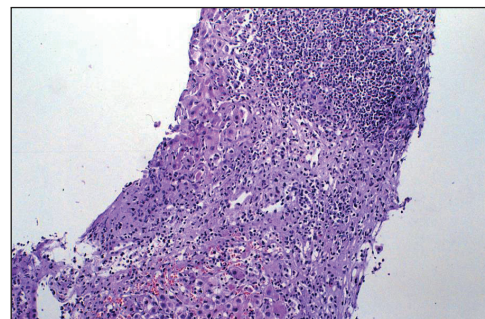


Figura 3. Hepatitis autoinmune de novo. Se aprecia un importante infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear que penetra en el lóbulo. HE, $\times 10$.

miento (esteroides \pm azatioprina), similares a los de la HAI, en ausencia de otras complicaciones (rechazo, hepatitis viral o complicaciones técnicas)⁴⁴.

Expresión clínica y relevancia

La HAIN presenta un espectro de gravedad variable, con dos extremos: el más agresivo, con necrosis lobular grave simulando isquemia como dato histológico fundamental (fig. 1-3) y mayor hipertransaminasemia^{39,40}, y otro, con menos alteración analítica y hepatitis periportal como hallazgo histológico principal; en todos los casos destaca un componente significativo de células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio⁴⁰. En niños también se ha descrito una forma agresiva, refractaria al tratamiento, y en las biopsias destaca una llamativa proliferación ductular³⁵. La trascendencia de la HAIN radica en que puede conducir a la pérdida del injerto (en ausencia de tratamiento⁴⁰ o por refractariedad a éste^{35,42}) y que obliga a la inmunosupresión persistente y sus consecuencias, dado que la mayoría precisa mantenimiento con esteroides. Existe riesgo de reactivación tras la discontinuación del tratamiento de mantenimiento⁴⁰.

Patogenia

La HAIN no es más que la expresión de la intolerancia a unos antígenos, en este caso, del injerto. Sobre una susceptibilidad individual (tal vez mediada por el sistema HLA) y un entorno inmunológico favorecedor (el uso de calcineurínicos), un factor desencadenante pone en marcha un mecanismo patogénico similar al que acontece en la HAI⁴⁴. Recientemente se ha confirmado⁴⁵ que los casos de HAIN con autoanticuerpos atípicos (identificados como antiglutatión S-transferasa [GSTT1]) son en realidad una respuesta aloinmune por incompatibilidad genética entre donante y receptor, ya que la GSTT1 es

un antígeno transferido en el injerto, del que no era poseedor el receptor. Sin embargo, no todos los pacientes que reciben un injerto con GSTT1 desarrollan el anticuerpo, ni todos los que tienen anti-GSTT1 presentan HAIN. Por otra parte, recientemente se ha descrito que los anticuerpos anti-GSTT1 se han identificado en pacientes con HAI (no trasplantados), con un curso clínico particularmente agresivo⁴⁶.

Tratamiento

El tratamiento convencional de la HAI (corticoides y azatioprina) ha sido eficaz en la mayoría de los casos^{33,34,37,40,45}, ha logrado remitir las alteraciones analíticas, disminuir las concentraciones de autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia y mejorar la histología⁴⁰. Sin embargo, debe destacarse la posibilidad de recaída tras la disminución o retirada de la dosis de mantenimiento⁴⁰, y la refractariedad, sobre todo en niños^{35,42}. En estos casos, a diferencia de lo que ocurre en la hepatitis recurrente¹⁵, no se ha comunicado la posterior recidiva tras el trasplante⁴².

Agradecimientos

Al Dr. Álvarez Fernández, jefe del Departamento de Anatomía Patológica, por la iconografía.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado

1. Milkiewicz P, Hubscher SG, Skiba G, Hathaway M, Elias E. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation*. 1999;68:253-6.
2. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute allograft rejection: incidence, risk factors and impact on outcome. *Hepatology*. 1998;28:638-45.
3. 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.
4. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med*. 1971;40:159-85.
5. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet*. 1973;1:735-7.
6. Kirk AP, Jain S, Popcock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut*. 1980;21:78-83.
7. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood. A 20 year survey. *Hepatology*. 1997;25:541-7.
8. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr*. 1984;104:839-44.
9. Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Baggenstoss AH, Taswell HF. Autoimmune features as determinants of prognosis in steroid-treated chronic active hepatitis of uncertain etiology. *Gastroenterology*. 1983;85:713-7.
10. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Evolving concepts and treatment strategies. *Dig Dis Sci*. 1995;40:435-56.
11. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33:544-53.
12. Sánchez-Urdazpal L, Czaja AJ, Van Hoek B, Krom RF, Wiesner RH. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1992;15:215-21.
13. Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology*. 1988;95:448-53.
14. Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas-Mons V, Figueras J, et al. Consensus document on indication for liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:355-75.
15. ● Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, Emre S, Guy SR, Schwartz ME, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2000;32:693-700.
16. González-Koch A, Czaja AJ, Carpenter AH, Roberts SK, Charlton MR, Porayko MK, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant*. 2001;4:302-10.
17. Ratzl V, Samuel D, Sebahg M, Farges O, Saliba F, Ichai P, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *J Hepatol*. 1999;30:131-41.
18. Ahmed M, Mutimer D, Hathaway M, Hubscher S, McMaster P, Elias E. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a 12-year experience. *Transplant Proc*. 1997;29:496.
19. Heffron TJ, Smallwood GA, Oakley B, Pillen T, Welch D, Connor K, et al. Adult and pediatric liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Transplant Proc*. 2003;35:1435-6.
20. Hubscher SG. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation: diagnostic criteria, risk factors and outcome. *Liver Transpl*. 2001;7:285-91.
21. Wright HL, Bou-Abboud CF, Hassanein T, Block GD, Demetris AJ, Starzl TE, et al. Disease recurrence and rejection following liver transplantation for autoimmune chronic active liver disease. *Transplantation*. 1992;53:136-9.
22. Roberts S, Czaja AJ, Charlton MR, Hay EJ, Krom RAF, Porayko MK, et al. Recurrent autoimmune hepatitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1995;22 Suppl:215A.
23. Prados E, Cuervas-Mons V, De la Mata M, Fraga E, Rimola A, Prieto M, et al. Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation*. 1998;66:1645-50.
24. Gotz G, Neuhaus R, Bechstein WO, Lobeck H, Berg T, Hopf U, et al. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplant Proc*. 1999;31:430-1.
25. Narumi S, Hakamada K, Sasaki M, Freise CE, Stock PG, Roberts JP, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: rejection and recurrence. *Transplant Proc*. 1999;31:1955-6.
26. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathologic study. *Hepatology*. 2000;32:185-92.
27. Bahar RJ, Yanni GS, Martin MG, McDiarmid SV, Vargas JH, Gershmann GB, et al. Orthotopic liver transplantation for autoimmune hepatitis and cryptogenic chronic hepatitis in children. *Transplantation*. 2001;72:829-33.
28. Molmenti MP, Netto GJ, Murray NG, Smith DM, Molmenti H, Crippin JS, et al. Incidence and recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transplant*. 2002;8:519-26.
29. ● Duclos-Vallée JC, Sebahg M, Rifai K, Johanet C, Ballot E, Guettier C, et al. A 10 years follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut*. 2003;52:893-7.
30. Birnbaum AH, Benkov KJ, Pittman NS, McFarlane-Ferreira Y, Rosh JR, LeLeiko NS. Recurrence of autoimmune hepatitis in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;25:20-5.
31. Núñez O, De la Cruz G, Salcedo M, Molina J, de Diego A, Ripoll C, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: fulminant versus chronic hepatitis presentation. *Transplant Proc*. 2003;35:1957-8.
32. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self-intolerance. *Liver Transplant*. 2002;8:505-13.
33. ● 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.

Bibliografía recomendada

Czaja AJ. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self-intolerance. *Liver Transplant*. 2002;8:505-13.

Revisión que se centra en la descripción de los mecanismos patogénicos de la hepatitis autoinmune (HAI) clásica. A partir de ellos, describe los posibles condicionantes de la patogenia de la hepatitis autoinmune recurrente y de la hepatitis autoinmune de novo.

Manns MP, Bahr MJ. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation-when non-self becomes self. *Hepatology*. 2000;32:868-9.

Editorial en que se analizan las dificultades en el momento de establecer el diagnóstico de la HAI recurrente, y se revisan diversos factores condicionantes o asociados a la recurrencia de la enfermedad autoinmune en el injerto.

Bibliografía recomendada

Hübscher SG. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation: diagnostic criteria, risk factors and outcome. Liver Transplantation. 2001;7:285-91.

Revisión en la que se desglosan y comparan los criterios diagnósticos de la recurrencia de la HAI aplicados en la mayoría de los estudios. También se revisan y comparan los resultados publicados acerca de los factores de riesgo condicionantes de la recurrencia. Se incide en la necesidad de establecer criterios diagnósticos uniformes, tal vez basados en una modificación del International Score de HAI.

Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. J Hepatol. 2004;40:3-7.

Revisión en que se analizan los antecedentes, los criterios diagnósticos, el tratamiento y los posibles mecanismos patogénicos de la HAI de novo.

34. Hernández HM, Kovarik P, Whitinton PF, Alonso EM. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32:131-6.
35. ● Gupta P, Hart J, Millis JM, Cronin D, Brady L. De novo hepatitis with autoimmune antibodies and atypical histology: a rare cause of late graft dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation.* 2001;71:664-8.
36. Spada M, Bertani A, Sonzogni A, Petz W, Riva S, Torre G, et al. A cause of late graft dysfunction after liver transplantation in children: de-novo autoimmune hepatitis. *Transplant Proc.* 2001;33:1747-8.
37. Andries S, Casamayou L, Sempoux C, Burllet M, Reding R, Otte JB, et al. Posttransplant immune hepatitis in pediatric liver transplant recipients: incidence and maintenance therapy with azathioprine. *Transplantation.* 2001;72:267-72.
38. Jones DE, James OF, Portmann B, Burt AD, Williams R, Hudson M. Development of autoimmune hepatitis following liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1999;30:53-7.
39. Heneghan MA, Portmann BC, Norris SM, Williams R, Muiesan P, Rela M, et al. Graft dysfunction mimicking autoimmune hepatitis following liver transplantation in adults. *Hepatology.* 2001;34:464-70.
40. ● Salcedo M, Vaquero J, Bañares R, Rodríguez-Mahou M, Álvarez E, Vicario JL, et al. Response to steroids in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Hepatology.* 2002;35:349-55.
41. Aguilera J, Wichmann I, Sousa JM, Bernardos A, Franco E, García Lozano JR, et al. Antibodies against glutathione S-transferase T1 (GSTT1) in patients with de novo immune hepatitis following liver transplantation. *Clin Exp Immunol.* 2001;126:535-9.
42. ● Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, Hayashino Y, Sakurai T, Minamiguchi S, et al. Outcome and risk factors of de novo autoimmune hepatitis in living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2004;78:128-35.
43. Álvarez F, Berg P, Bianchi F, Bianchi L, Burroughs A, Cancado E. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31:929-38.
44. Salcedo M, Ripoll C, Rincón D, Bañares R. De novo autoimmunity after liver transplantation. Section V. En: Moreno-Otero R, Albillos A, Bañares R, Cuervas-Mons V, Medina J, editores. *Immunology and the liver: immunotherapy.* Madrid: Acción Médica SA; 2004. p. 333-41.
45. ● Aguilera I, Sousa JM, Gavilán F, Bernardos A, Wichmann I, Nuñez-Roldán A. Glutathione-S-Transferase T1 mismatch constitutes a risk factor for De Novo immune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transplant.* 2004;10:1166-72.
46. Kato T, Miyakawa H, Ishibashi M. Frequency and significance of anti-glutathione S-transferase autoantibody (anti-GST A1-1) in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2004;22:211-6.