

## 6

**HEPATITIS AUTOINMUNE**

R Moreno  
C García-Monzon  
L García-Buey

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatopatía inflamatoria crónica y progresiva, de etiología desconocida, cuya patogenia se atribuye a una reacción inmune frente a autoantígenos hepatocelulares. Es concebible que exista un trastorno del autorreconocimiento, esencial para mantener la integridad del organismo sano, secundario a alteraciones de la inmunorregulación.

La HAI afecta a ambos sexos y a todas las edades, pero es mucho más prevalente en la mujer. Se describe con mayor frecuencia en la raza blanca y en la población europea, existiendo una agrupación familiar y una base hereditaria inmunogenética asociada a positividad para los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-A1, B8, DR3, DR4, DR52a y DW3.

Al analizar la historia natural de la HAI se aprecia que es una hepatopatía potencialmente grave y de mal pronóstico, evolucionando a cirrosis e insuficiencia hepática en los pacientes no tratados. Desde el punto de vista clínico y anatomopatológico puede parecer una enfermedad específica de órgano, pero no es raro que se asocie a otras patologías autoinmunes y se comporte como un proceso multisistémico. Aunque el curso evolutivo es prolongado, no existe evidencia suficiente para afirmar que la HAI comporte un mayor riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma.

Para el diagnóstico de la HAI se requiere la exclusión de otras posibles causas de lesión hepatocelular crónica, como infecciones por virus hepatotropos (VHB, VHD y VHC) y hepatopatías por fármacos y tóxicos (alcohol) o por depósito (hemocromatosis, enfermedad de Wilson). Las características principales que definen a la HAI son títulos altos (>1:40) de autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia policlonal, sobre todo elevación de IgG. La mayoría de los autoanticuerpos circulantes son específicos contra epítomos correspondientes a lugares activos de distintos sistemas enzimáticos intracelulares. Sirven de marcadores diagnósticos, sin que se haya demostrado que participen en la patogenia del daño hepatocelular; así, se ha descrito su positividad en familiares sanos de pacientes con trastornos autoinmunes.

## ASPECTOS CLÍNICOS Y TIPOS DE HAI

La HAI puede presentarse como un proceso crónico o bien como un episodio de hepatitis aguda. Es habitual que los pacientes estén asintomáticos durante largos períodos de tiempo, descubriéndose la HAI de forma casual al realizar un estudio analítico por otras razones. El diagnóstico se establece al excluir otras etiologías responsables de hepatopatía en un paciente, casi siempre de sexo femenino, con hipergammaglobulinemia. La presencia de autoanticuerpos es determinante. A veces el primer indicio surge en enfermos que tienen patologías extrahepáticas asociadas a alteraciones de la inmunorregulación.

El comienzo de la HAI suele ser insidioso e inespecífico, en el sentido de que los enfermos aquejan malestar general, cansancio, astenia ó anorexia. No son infrecuentes las alteraciones menstruales, como retraso de la menarquia, ciclos irregulares o amenorrea. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes aquejan molestias en hipocondrio derecho. La presencia de acné es frecuente, así como la de telangiectasias cutáneas. Entre los datos de laboratorio destaca la hipertransaminasemia, con unos valores a veces más elevados de GOT que de GPT. Los niveles de citolisis son el mejor indicador de inflamación activa y, en ocasiones, son similares a los que se encuentran en la hepatitis aguda vírica.

La HAI suele tener un curso gradual y lento, pudiendo presentarse a lo largo de su evolución manifestaciones clínicas o analíticas de diferentes enfermedades autoinmunes. A veces se produce un episodio de hepatitis aguda con ictericia como forma de comienzo, posiblemente reflejando la activación de un proceso crónico silente hasta entonces; también durante el curso de la HAI se pueden presentar brotes recurrentes de citolisis. La existencia de estos episodios es impredecible, pero son más raros en los enfermos que reciben tratamiento inmunosupresor. Asimismo, la enfermedad puede manifestarse como una forma fulminante, con encefalopatía y alteraciones graves de la coagulación; estos casos ocurren sobre todo en la HAI tipo II. Se ha descrito la exacerbación de una HAI latente en mujeres con hepatitis C (viremia positiva por PCR) que recibían tratamiento con interferón alfa.

Se desconoce si en las mujeres de edad más avanzada la HAI presenta un curso evolutivo similar al de las enfermas jóvenes. Las pacientes postmenopáusicas parecen tener una menor incidencia de otras patologías autoinmunes asociadas; por el contrario, son más propensas a padecer efectos colaterales del tratamiento. En los estadios finales de la enfermedad es habitual que sobrevengan las complicaciones típicas de la cirrosis hepática, como ascitis, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea y hemorragia por varices esofagógicas.

## SUBGRUPOS SEROLÓGICOS DE HAI

Se han identificado distintos tipos de HAI basándose en la positividad en el suero para unos patrones definidos de autoanticuerpos. Estos subgrupos tienden a parecerse en cuanto a las características clínicas, bioquímicas e histológicas, y en todos está indicado el tratamiento inmunosupresor.

**El tipo I (HAI lupoyde)** es el más prevalente. Se caracteriza por la positividad sérica para ANA y SMA, en ausencia de anti-LKM-1 o de anti-SLA, y afecta con mayor frecuencia a adolescentes o mujeres en edad postmenopáusia. Es típica la hipergammaglobulinemia policlonal con elevación de IgG y los SMA casi siempre son positivos, mientras que los ANA se detectan en el 70% de los casos; es llamativa la presencia a veces de anticuerpos antimitocondriales (AMA). La HAI tipo I puede asociarse con enfermedades autoinmunes tales como hipertiroidismo y anemia hemolítica Coombs positiva.

**La HAI tipo II** se define por la presencia en el suero de anti-LKM-1 y de anti-LC-1. Es el tipo de HAI más prevalente en Europa y suele afectar a pacientes más jóvenes, incluso en edad pediátrica, aunque puede acontecer en todas las edades. Se asocia con otras patologías autoinmunes, como diabetes mellitus insulino dependiente, enfermedad tiroidea autoinmune y vitiligo. Con frecuencia la presentación es aguda, a veces fulminante, con características histológicas graves y marcada tendencia a progresar rápidamente a cirrosis, y se estima que es el tipo de HAI con peor pronóstico.

**La HAI tipo III** es menos prevalente y, por tanto, sus características están peor definidas. Se diagnostica por la positividad para anti-SLA, autoanticuerpos que reaccionan con un epítipo del sistema enzimático glutatión S-transferasa o para anti-LP. En estos pacientes también se puede hallar positividad para los autoanticuerpos SMA, AMA o antitiroideos.

No está aceptado por todos los autores que pueda definirse otro subgrupo de HAI (tipo IV) correspondiente a un síndrome clínico de hepatopatía colestásica, con características de superposición entre HAI y cirrosis biliar primaria (CBP), en el que se detecta la presencia en el suero de AMA anti-M2 y, preferentemente, anti-M4. No debe confundirse con la hepatopatía recientemente tipificada como colangitis autoinmune (CAI), denominada también CBP con AMA negativos, y en la que existe positividad para ANA, SMA y otra familia de autoanticuerpos contra la anhidrasa carbónica II del epitelio biliar.

Adicionalmente se ha descrito una forma, denominada HAI criptogénica, definida por la negatividad para los marcadores serológicos

mencionados. En estos pacientes se reconocen las características de autoinmunidad, aunque sean negativos los autoanticuerpos convencionales, por la positividad sérica para anti-LSP y anti-ASGP-R, con títulos similares a los que presentan los distintos tipos de HAI y, además, porque tienen hipergammaglobulinemia e igualmente responden bien al tratamiento inmunosupresor. Los anti-ASGP-R se consideran marcadores “universales” de HAI debido a que son positivos en la mayoría de los pacientes y en todos los tipos de HAI, y su título se correlaciona con la actividad inflamatoria de la hepatopatía.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Para el diagnóstico de la HAI se ha propuesto un sistema de puntuaciones que evalúa datos clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos, así como el resultado del tratamiento con corticoides. En los pacientes no tratados se considera que el diagnóstico es: a) definitivo, cuando se obtiene una puntuación mayor de 15 al sumar todos los apartados, y b) probable, si fluctúa entre 10 y 15 puntos. En los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, hay certeza diagnóstica si la puntuación es mayor de 17 y el diagnóstico es probable cuando oscila entre 12 y 17 puntos.

El diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con las distintas hepatopatías de naturaleza autoinmune, y muy rara vez con hepatitis víricas (la HAI tipo II se asocia con mayor frecuencia a positividad para anti-VHC, pero las técnicas de ampliación génica por PCR detectan con precisión la presencia de ARN-VHC) o hepatopatías por tóxicos.

## TRATAMIENTO

El principal efecto terapéutico se centra en modificar la historia natural de la enfermedad, ya que rara vez un paciente con HAI entra espontáneamente en remisión. Los objetivos del tratamiento son: **1)** aliviar la sintomatología, **2)** mejorar la bioquímica, **3)** disminuir el componente inflamatorio y la fibrosis a nivel del tejido hepático, **4)** prevenir la progresión de hepatitis crónica a cirrosis y, fundamentalmente, **5)** disminuir la mortalidad.

**Indicaciones:** El tratamiento universalmente aceptado busca un efecto inmunosupresor, cuyas indicaciones orientativas se resumen en la Tabla 1. Abundan las evidencias de que con los fármacos inmunosupresores disminuye la mortalidad en la HAI, aunque se desconoce de manera cierta si se previene o enlentece la progresión a cirrosis.

**Tratamiento inicial para conseguir la remisión:** Existe consenso respecto a que la elección de comienzo deben ser los glucocorticoides de síntesis de primera generación: prednisona, prednisolona o

metilprednisolona. La azatioprina no es eficaz como monoterapia para inducir la remisión en la HAI, pero se asocia a los corticosteroides para mantener la remisión de la enfermedad; esta combinación terapéutica permite dar dosis más bajas de corticoides, reduciendo los efectos secundarios y alcanzando unos resultados mejores que con el tratamiento único a dosis altas. En la práctica clínica actual se acepta la asociación de ambos fármacos como tratamiento de elección.

Tabla 1. Indicaciones de la terapéutica con corticoides en la HAI

Absolutas	Relativas	Ninguna
<ul style="list-style-type: none"> <li>• GPT &gt;10 veces VN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GPT &lt;10 veces VN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones mínimas de los índices inflamatorios</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• GPT &gt; 5 veces VN y g-globulina &gt; 2 veces VN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GPT &lt; 5 veces VN ó al menos 5 veces VN con g-globulina &lt; 2 veces VN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas leves o ausentes</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necrosis en puentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necrosis parcelar periférica de la lámina limitante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrosis inactiva</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necrosis multilobulillar</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intolerancia a corticoides, azatioprina o ambos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas incapacitantes asociados a inflamación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas ostensibles, incluyendo fatiga y artralgias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comorbilidad susceptible de agravarse con el tratamiento</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad progresiva asociada a inflamación</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad inactiva descompensada</li> </ul>

GPT, transaminasa glutámico pirúvica; VN, valores normales

**Pautas terapéuticas:** No existe consenso sobre cual debe ser la dosis inicial de glucocorticoides y si la azatioprina debe asociarse al comienzo del tratamiento o cuando se ha conseguido la remisión. Las pautas del tratamiento inicial o de remisión dependen de la forma de presentación clínica y bioquímica de la HAI y de la actividad histológica.

Si se utiliza monoterapia con corticosteroides y, sobre todo, si la presentación de la HAI es aguda, la dosis de inducción es de 1 mg/kg/día durante 1-2 semanas; si se obtiene respuesta terapéutica y las transaminasas han disminuido, se comienza a bajar gradualmente la dosis (10 mg por semana) hasta 10-15 mg/día. La remisión puede mantenerse con una dosis de 5-10 mg/día.

Si el diagnóstico de la HAI se hace en pacientes con una hepatopatía crónica leve o en estadio de cirrosis se requiere menos dosis de corticoides para conseguir la remisión, bastando 20-30 mg/día. Una vez conseguida la remisión, se disminuirá la dosis gradualmente hasta 5 mg/día.

Para evitar los efectos secundarios de los corticoides, particularmente en mujeres postmenopáusicas o con diabetes, se podría iniciar con una combinación de corticoides a dosis más bajas (30 mg/día, para reducir gradualmente hasta 5-10 mg/día de mantenimiento) y azatioprina a una dosis de 50 mg/día. Esta pauta, tan eficaz como la de corticoides a dosis altas, puede ser el tratamiento de elección. La azatioprina tarda varias semanas en actuar y se supone que debería ser indicada tan pronto como el diagnóstico fuese cierto; sin embargo, suele esperarse a obtener la remisión con corticoides antes de prescribir la azatioprina.

**Definición de remisión o de respuesta al tratamiento:** La reducción o variaciones en las dosis antes mencionadas de ambos fármacos siempre deben estar condicionadas por la respuesta terapéutica. La remisión completa se define por la mejoría de los síntomas asociada a normalización de los valores de transaminasas, bilirrubina y gammaglobulina en un año y mantenida al menos durante seis meses adicionales de tratamiento; también es parámetro de respuesta cuando tan sólo se objetiva una mínima actividad en la biopsia obtenida durante dicho tiempo. La respuesta completa se consigue en el 60-80% de los pacientes entre 1-3 meses después de haber iniciado el tratamiento.

**Tratamiento de mantenimiento:** Persigue, una vez alcanzada la remisión de la HAI, el objetivo de prevenir las recidivas con los mínimos efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor.

Muchos pacientes pueden persistir en remisión con dosis bajas de prednisona o prednisolona (2,5-10 mg/día) pero con el inconveniente de que a veces aparecen efectos secundarios indeseables. Para evitarlos se prefiere realizar monoterapia de mantenimiento con azatioprina y muchos pacientes permanecen en remisión con una dosis constante de 50 - 75 mg/día. Si es insuficiente, la adición de 5 - 7,5 mg de prednisona/día parece tener menos inconveniente que si se duplica la dosis de azatioprina. No obstante, se ha demos-

trado que el tratamiento prolongado con 2 mg/kg/día de azatioprina puede ser adecuado para mantener la remisión a largo plazo, a la vez que su tolerancia es buena. La dosis de mantenimiento con azatioprina, asociada o no a glucocorticoides, se debe ajustar según los valores séricos de transaminasas y si está indicada la suspensión también se realizará de forma gradual.

**Duración del tratamiento:** Aunque la remisión de la enfermedad puede ser duradera, no se consigue la curación. Las recidivas son frecuentes al retirar el tratamiento, incluso después de administrarlo durante años. Se estima que más del 70% de los pacientes con HAI requieren terapia inmunosupresora de por vida, por lo que se deben buscar las dosis mínimas eficaces para mantener la remisión. El concepto terapéutico básico en la HAI es indicar suficiente tratamiento durante el tiempo necesario. El mejor índice de respuesta son las transaminasas, regulando las dosis farmacológicas para mantener los valores dentro de la normalidad o al menos 2 veces por debajo del límite superior normal.

No existen normas terapéuticas estrictas para suspender o reducir la medicación, pero está probado que su suspensión brusca o prematura puede conducir a una exacerbación grave de la hepatopatía.

La HAI es poco activa en el 10-30% de los enfermos y la remisión puede persistir en ellos al suspender el tratamiento, aunque habiéndolo mantenido durante un mínimo de 2-4 años; se acepta para suspenderlo que las transaminasas y la gammaglobulina han de ser normales, y en la biopsia hepática se demostrará ausencia de actividad inflamatoria. Una vez retirado el tratamiento, los pacientes serán monitorizados estrechamente. Las recidivas suele ocurrir en el primer año después de haberlo suspendido, pero también es posible que acontezcan después de muchos años.

**Definición de recidiva:** Se define, tras alcanzar una respuesta completa, por la elevación de las transaminasas dos veces por encima del límite alto de la normalidad o por el hallazgo de enfermedad activa en al biopsia; la reaparición grave de los síntomas, requiriendo aumentar o reintroducir el tratamiento inmunosupresor, también se considera recidiva. En los pacientes que han recidivado, debe administrarse nuevamente la misma pauta inmunosupresora, la cual deberá mantenerse de por vida.

**Efectos secundarios:** El tratamiento con corticosteroides se asocia con distintos efectos secundarios relacionados con la dosis. Los más frecuentes son cara de luna llena, estrías, hirsutismo y aumento de peso por desarrollo de un síndrome de Cushing iatrogénico. También inducen hiperglucemia, aconsejando tener precaución en los enfermos con diabetes mellitus, y agravan la enfermedad ósea

metabólica, frecuente por la propia hepatopatía o porque las pacientes están en edad postmenopáusicas. En los tratamientos con corticoides se han descrito hipertensión arterial, glaucoma, cataratas subcapsulares, necrosis aséptica ósea, paniculitis y retraso del crecimiento en niños; asimismo, en pacientes con predisposición pueden inducir estados psicóticos. Las dosis altas mantenidas durante tiempo prolongado producen atrofia muscular y facilitan el desarrollo de infecciones.

El principal efecto secundario de la azatioprina es la depresión de la médula ósea, generalmente reversible y relacionado con las dosis, que se manifiesta como trombopenia y leucopenia, obligando a realizar una vigilancia hematológica periódica. También se han descrito otras complicaciones como pancreatitis aguda, hepatotoxicidad colestásica con fibrosis, hiperplasia nodular regenerativa hepática y una mayor propensión para el desarrollo de infecciones. La azatioprina tiene un potencial efecto carcinogénico; sin embargo, en la HAI se utilizan dosis bajas de mantenimiento y no se tienen evidencias de que el riesgo de tumores esté incrementado a largo plazo.

**HAI y embarazo:** Aunque la fertilidad de las mujeres con HAI parece estar reducida, no es infrecuente que estas enfermas queden embarazadas. En esta circunstancia puede agravarse la hepatopatía, comportando un peligro para el feto, pero el riesgo disminuye si se alcanza un adecuado control de la enfermedad con el tratamiento inmunosupresor; a pesar de que no se ha demostrado que sea teratogénico en humanos, se aconseja rebajar los corticoides y la azatioprina a las dosis mínimas eficaces. Es preciso evitar la lactancia materna porque ambos fármacos se excretan en la leche.

### Distintas alternativas terapéuticas

Aproximadamente un 10% de los pacientes con HAI no responden a los corticosteroides de primera generación, un 15% tiene respuesta parcial incompleta y un 13% sufre toxicidad que obliga a suspender prematuramente el tratamiento. También en una pequeña proporción de enfermos se pueden elevar de nuevo los valores de las transaminasas después de una respuesta inicial beneficiosa. Las alternativas terapéuticas en estos casos pueden ser:

**6-Mercaptopurina.** Indicada en dosis iniciales bajas (12,5-25 mg/día) en combinación con corticoides, ha resultado eficaz usando una pauta de mantenimiento de 1,5-mg/Kg/día para algunos pacientes con HAI resistentes a los corticosteroides y en los que se ha observado una intolerancia o hipersensibilidad a la azatioprina. En ciertos casos también se ha ensayado, aunque con menos frecuencia, la D-Penicilamina.



**Ciclosporina.** Puede ser eficaz para los pacientes con HAI que no responden al tratamiento convencional o en los que existe una hipersensibilidad a la azatioprina. Inicialmente se trataron pacientes aislados con unas dosis de inducción de 5 mg/kg/día, y posterior mantenimiento con 2 mg/kg/día, administrada en dos tomas. La dosis debe ajustarse individualmente según la eficacia y seguridad, realizando niveles que no deben sobrepasar los 200 mg/ml. El mayor problema de la ciclosporina es su toxicidad, particularmente nefrotoxicidad e hipertensión arterial. Durante el tratamiento deben monitorizarse la tensión arterial y la creatinina sérica.

Experiencias recientes en adultos y en niños con HAI han demostrado que las dosis de 2 - 4 mg/kg/día de ciclosporina son efectivas para inducir la remisión de la enfermedad, con mínimos efectos secundarios bien tolerados.

**Budesonida.** Es un glucocorticoide de síntesis de segunda generación con más potencia antiinflamatoria que la prednisolona y menos efectos secundarios que los glucocorticoides de primera generación (prednisona o prednisolona). La dosis aconsejada para obtener la remisión es de 9 mg/día, mientras que la de mantenimiento oscila entre 3 - 6 mg/día.

Según datos muy preliminares la eficacia del **Deflazacort** parece similar a la de la prednisona, pendiente aún de analizar su tolerancia y seguridad en series amplias de pacientes.

**FK-506 (Tacrolimus).** Es un agente inmunosupresor con un mecanismo de acción similar al de la ciclosporina aunque más potente. No está exento de efectos secundarios, como nefrotoxicidad e hiperpotasemia, aunque son menos frecuentes que con la ciclosporina. Los resultados preliminares en la HAI indican que puede ser beneficioso a una dosis de 4 mg dos veces al día.

**Fármacos en estudio.** La información por ahora es episódica respecto a posibles opciones terapéuticas futuras con 1) inmunosupresores, como extractos tímicos, brequinar o rapamicina, y 2) citoprotectores, como fosfatidilcolina, o carboxilato de tiazolidina. El ácido ursodesoxicólico, que disminuye los ácidos biliares hidrofóbicos y es citoprotector, se ha asociado a veces (13-15 mg/día) al tratamiento inmunosupresor cuando en los pacientes con HAI existen evidencias de colestasis.

**Trasplante hepático.** Es la única opción terapéutica que ofrece al paciente la posibilidad de curación. Está indicado en enfermos con cirrosis e insuficiencia hepática avanzada, cuando surgen las complicaciones de la hipertensión portal y si la HAI se presenta como una hepatitis fulminante. El pronóstico es muy favorable, con una supervivencia a los 5 años próxima al

90%, no obstante haberse descrito en algún caso la recurrencia de la HAI cuando los pacientes no estaban correctamente inmunosuprimidos.

## BIBLIOGRAFÍA

Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.

Alvarez F, Cicca M, Cañero-Velasco C, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999; 30: 222-227.

Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: A comparative analysis. *Hepatology* 1992; 15: 572-577.

Czaja AJ. Diagnostic and therapy of autoimmune liver disease. *Med Clin N Am* 1996; 80: 973-994.

Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs* 1999; 57: 49-68.

Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: A point of view. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1206-1211.

Fernández NF, Redeker AG, Vierling JM, et al. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 241-248.

García-Buey L, García-Monzón C, Rodríguez S, et al. Triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Latent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1770-1777.

Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 958-963.

Johnson PJ, McFarlane IG, Eddleston ALWF. The natural course and heterogeneity of autoimmune-type chronic active hepatitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 187-196.

Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996; 334:897-903.

Wesierska-Gadek J, Grimm R, Hitchman E, et al. Members of the glutathione S-transferase gene family are antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 329-335.