

# HEPATITIS AUTOINMUNE EN NIÑOS: CLÍNICA Y MANEJO

ADRIANA QUIROGA REY, M.D.<sup>1</sup>

## RESUMEN

La hepatitis autoinmune (HAI), es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva, que se caracteriza histológicamente por un denso infiltrado de células mononucleares en vías portales, y cuya patogenia se le atribuye a una reacción inmune frente a autoantígenos hepatocelulares demostrado serológicamente por la presencia de autoanticuerpos específicos y aumento en los niveles de las aminotransferasas y de inmunoglobulina tipo IgG, en ausencia de una etiología conocida. Son reconocidos dos tipos de HAI en la infancia: HAI tipo I, que se caracteriza por la presencia de anticuerpos (anti músculo liso SMA) y/o antinucleares (ANA), y la HAI tipo II, que se caracteriza por anticuerpos anti-microsomales de riñón hígado (anti-LKM). La etiología de la HAI es desconocida, aunque tanto factores genéticos como ambientales están implicados en su expresión. El fenotipo clínico de la HAI en niños varía en gran medida, va desde una evolución leve a un curso fulminante. La HAI es sensible a la terapia inmunosupresora. El trasplante hepático está indicado en pacientes que presentan insuficiencia hepática fulminante (encefalopatía) y los que desarrollan enfermedad hepática terminal.

**Palabras clave:** Hepatitis autoinmune, Etiología, Patogenia, Tratamiento, Niños

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI), es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva, que se caracteriza histológicamente por un denso infiltrado de células mononucleares en vías portales, y cuya patogenia se le atribuye a una reacción inmune frente a autoantígenos hepatocelulares demostrado serológicamente por la presencia de autoanticuerpos específicos y aumento en los niveles de las aminotransferasas y de inmunoglobulina tipo IgG, en ausencia de una

## SUMMARY

Autoimmune hepatitis (HAI) is a chronic and progressive inflammatory disease, characterized histologically by a dense infiltrate of mononuclear cells in the process portals, and whose pathogenesis is attributed to an immune response against hepatocellular autoantigens demonstrated serologically by the presence of specific autoantibodies and increased levels of aminotransferases and immunoglobulin IgG, in the absence of known etiology. Recognized two types of HAI in childhood: type I, characterized by the presence of antibodies (smooth muscle anti SMA) and / or antinuclear (ANA) and type II, characterized by anti-microsomal antibodies liver kidney (anti-LKM). The etiology of HAI is unknown, although both genetic and environmental factors are involved in its expression. The clinical phenotype of the HAI in children varies greatly, ranging from a slight evolution to a fulminant course. The HAI is sensitive to immunosuppressive therapy. Liver transplantation is indicated in patients with fulminant hepatic failure (encephalopathy) and those who develop end-stage liver disease.

**Key words:** Autoimmune hepatitis, Etiology, Pathogenesis, Treatment, Children

etiología conocida<sup>1,2</sup>. Fue descrita por primera vez en 1950 por Waldeström al observar en Suecia un tipo de hepatitis crónica que afectaba a mujeres jóvenes, asociada a infiltración hepática por células plasmáticas, hipergammaglobulinemia, amenorrea y manifestaciones dermatológicas. En 1955, Joske describió hepatitis crónicas activas con ANA positivo y en 1956 MacKay la denominó (erróneamente) como hepatitis lupoide. También fue denominada como: cirrosis con síndrome adrenogenital y hepatitis plasmocelular. Posteriormente, en 1966, Whittingham observó la asociación con anticuerpos anti-músculo liso (SMA) y la denominó hepatitis crónica autoinmune<sup>3</sup>. La HAI, responde a tratamiento inmunosupresor, que debe instituirse tan pronto como se realice el diagnóstico. En los niños la presentación aguda es la más frecuente, lo que en algunas situaciones ocasiona dificultades en realizar un diagnóstico diferencial con otras

<sup>1</sup> MD. Estudiante de postgrado en pediatría. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia

patologías hepáticas de evolución aguda que son de alta prevalencia como las hepatitis infecciosas<sup>1</sup>. En los niños, hay dos presentaciones que surgen de un proceso autoinmune: HAI clásica y la HAI llamada síndrome de "overlap" (CEA) que corresponde a la colangitis esclerosantes autoinmune. A su vez, se han descrito 2 tipos de hepatitis autoinmune (HAI I y HAI II). Algunos autores describen un tercer tipo que aun no ha sido claramente establecido.

## EPIDEMIOLOGÍA

En la década de 1990 estas condiciones se diagnosticaron en el 2,3% de los cerca de 400 niños mayores de 4 meses mientras que en el 2000 su incidencia aumentó al 12%<sup>1</sup>. La edad media de presentación en la población pediátrica es a los 10 años. Las series pediátricas muestran similar severidad en ambos tipos de hepatitis y una prevalencia mucho mayor en niñas (75%)<sup>3</sup>. Como lo describe el estudio retrospectivo descriptivo de Dumortier et al.<sup>4</sup>, realizado desde 1996 a 2006 donde evalúa una cohorte de 55 niños con edades entre los 0.8 años y los 15 años (promedio de 8 años), en donde hubo predominio del género femenino en un 69% sobre el género masculino en un 30%. Estudios epidemiológicos estiman que la prevalencia se encuentran entre 50 a 200 casos por millón de habitantes en poblaciones caucásicas de Europa y Norte América<sup>5</sup> y también se describen prevalencias de 20 por cada 100000 mujeres sobre los 14 años en España<sup>6</sup>. Muchos de estos pacientes son diagnosticados antes de los 18 años y el pico de incidencia de la enfermedad se encuentra antes de la pubertad<sup>1</sup>.

## CLÍNICA

Son reconocidos dos tipos de HAI en la infancia: HAI tipo I, que se caracteriza por la presencia de anticuerpos (anti músculo liso SMA) y/o antinucleares (ANA), y la HAI tipo II, que se caracteriza por anticuerpos anti-microsomales de riñón hígado (anti-LKM). La HAI tipo I representa los dos tercios de los casos y es una enfermedad de los niños y adultos, mientras que la HAI tipo II es descrita principalmente en los niños. La gravedad de la enfermedad es similar en los dos tipos de HAI<sup>1</sup>. La incidencia de HAI

tipo I y tipo II es de 1.5 a 2:1 en Europa y de 7:1 en Norte América, Sur América, y en el Japón<sup>7</sup>. Similares resultados obtuvo Dumortier et al.<sup>4</sup>, en donde de 55 infantes con HAI, el 74.5% eran HAI tipo I y el 20% HAI tipo II, con un 5% de pacientes seronegativos. Los pacientes con anti-LKM-1 positivos son más jóvenes y tienen una mayor tendencia a presentar insuficiencia hepática aguda, pero la duración de los síntomas antes del diagnóstico y la frecuencia de hepatoesplenomegalia son similares en ambos grupos. Ambos tienen una alta frecuencia de trastornos autoinmunes asociados (alrededor del 20%) y una historia familiar de enfermedad autoinmune (40%)<sup>8</sup>. La HAI tipo II pueden estar asociada a poliendocrinopatía, candidiasis, distrofia ectodérmica (APECED), que comprende un trastorno genético autosómico recesivo, presente en alrededor del 20% de los casos<sup>2</sup>. En un estudio realizado por Teufel et al.<sup>9</sup>, se evaluó una cohorte de 278 pacientes con HAI y se encontró que un 40% de la población (111), tenían enfermedades autoinmunes concurrentes. Además de los síndromes de "overlap" (colangitis esclerosante), la tiroiditis autoinmune fue la enfermedad concurrente más común (28 pacientes, 10%). Otras enfermedades autoinmunes concurrentes fueron vitiligo (4.5%), artritis reumatoide (4.5%), síndrome de Sjögren (3.6%), colitis ulcerosa (3.6%), conjuntivitis (3.6%), enfermedad celíaca (2.7%), lupus eritematoso sistémico (2%), diabetes de tipo I (2%), esclerosis múltiple (2%), polimialgia reumática (2%) y urticaria (2%). Con enfermedad de Crohn, gastritis autoinmune, colitis colágena, hipofisitis y sarcoidosis se diagnóstico un paciente por cada una de ellas. Esto nos haría pensar que debemos ampliar nuestro proceso diagnóstico en búsqueda de otras enfermedades autoinmunes en pacientes con HAI especialmente la tiroiditis autoinmune. El requisito previamente aceptado de tener una duración de 6 meses antes del diagnóstico ha sido abandonado<sup>8</sup>. Hay tres patrones clínicos de la aparición de la enfermedad: 1) en al menos el 40% de los pacientes, la presentación no se distingue de la de una hepatitis viral aguda, con síntomas no específicos de malestar, náuseas, vómito, anorexia y dolor abdominal, seguido por ictericia, orina oscura y heces pálidas, algunos niños, en particular los que presentan anti-LKM-1 positivo, desarrollan una insuficiencia hepática aguda con encefalopatía G

II a IV, 2 a 8 semanas desde el inicio de los síntomas<sup>1</sup>. Gregorio et al.<sup>8</sup>, describen que solo 1/3 de los pacientes tenían una historia de síntomas hepáticos por más de 6 meses y el 56% debutaban como un cuadro agudo. 2) En el 25-40% de los pacientes, el inicio es insidioso, con una enfermedad caracterizada por fatiga progresiva, ictericia recurrente, cefalea, anorexia, y pérdida de peso, con una duración de varios meses e incluso años antes del diagnóstico<sup>1</sup>. 3) En aproximadamente el 10% de los pacientes, no hay antecedentes de ictericia, y se presenta las complicaciones secundarias a la hipertensión portal tales como esplenomegalia, hematemesis, varices esofágicas, diátesis hemorrágica, diarrea crónica, y pérdida de peso<sup>1</sup>. La forma de presentación de HAI en la infancia es por tanto, variable, y la enfermedad se debe sospechar en todos los niños que presenten síntomas y signos de enfermedad hepática prolongada o grave. En el estudio japonés de Miyake et al.<sup>10</sup>, realizado con 176 pacientes con HAI tipo I en el Okayama University Hospital entre Marzo de 1989 a Abril del 2008, se evaluaron y se compararon las características clínicas de HAI tipo I en la adolescencia y en la edad adulta temprana, y se encontró que las enfermedades autoinmunes eran concurrentes en ambos grupos siendo la tiroiditis mayor en los adultos y los hallazgos histopatológicos compatibles con hepatitis aguda fueron mayores en el grupo de los adolescentes. Así mismo la normalización de la pruebas hepáticas después del tratamiento con esteroides fue similar en ambos grupos. El curso de la enfermedad puede ser fluctuante y la remisión espontánea, un modelo que puede resultar en retraso en la remisión y en el diagnóstico. Sin embargo, la mayoría de los niños, incluso los que presentan una hepatitis aguda, en el examen físico puede revelar los signos clínicos causantes de la enfermedad hepática crónica, es decir, estigmas cutáneos (eritema palmar, leuconiquia, estrías), el hígado firme y esplenomegalia, en la ecografía el parénquima hepático es a menudo nodular y heterogéneo<sup>1</sup>.

## ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología de la HAI es desconocida, aunque tanto factores genéticos como ambientales están implicados en su expresión. Una predisposición genética ha sido sugerida por el hecho de que los

pacientes son predominantemente del género femenino y la asociación de la enfermedad con ciertos antígenos leucocitarios humanos (HLA). Los genes residen en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), que se encuentra en el brazo corto del cromosoma<sup>6</sup>. El MHC es un sistema genético con amplio polimorfismo. A pesar de que múltiples genes son probablemente implicados, los genes HLA parecen desempeñar el papel dominante en la predisposición a la HAI. En particular, HLA B8, DR3y DR4 se encuentran en una frecuencia significativamente mayor<sup>11</sup>. Históricamente, los agentes infecciosos han sido a menudo citados como factores desencadenantes de las enfermedades autoinmunes y los virus se han propuesto como disparadores HAI. Sin embargo, en la mayoría de los casos aún no existe estudios que sustenten que un agente infeccioso en particular está asociada con la aparición de la enfermedad<sup>5</sup>.

## COMPONENTE GENÉTICO

El fenotipo clínico de la HAI en niños varía en gran medida, va desde una evolución leve a un curso fulminante<sup>12</sup>. Lankisch et al.<sup>13</sup>, realizaron un estudio genético buscando mutaciones en el gen AIRE en 25 niñas entre los 2 y los 16 años con HAI I y II, con o sin manifestación extrahepática o trastorno autoinmune familiar. La secuencia directa de todos los exones del gen AIRE evidenció una transversión heterocigoto de la citosina a guanina en el par de bases 961 (c.961C> G) en el exón 7 que conduce a un cambio de el aminoácido serina por la arginina (p.Ser278Arg). Así quedó demostrado en 4 pacientes con HAI tipo I. De los 10 niños con enfermedades extrahepática y/o antecedentes familiares de trastornos autoinmunes, 3 presentaron la variante p.Ser278Arg que resulta en una mayor frecuencia alelica (15% vs 5%) en comparación con el grupo control. El presente hallazgo indica un papel potencial de p.Ser278Arg en la extensión de la HAI en los niños. Esta mutación sólo se ve en niños con hepatitis autoinmune tipo I, puede ser frecuentes en niños con hepatitis autoinmune tipo II albergar mutaciones en el gen AIRE, pero el pequeño número de niños estudiados hasta ahora no permite llegar a ninguna conclusión definitiva<sup>13</sup>.

## TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

HAI es sensible a la terapia inmunosupresora. La rapidez y el grado de respuesta depende de la severidad de la enfermedad en la presentación. Todos los tipos de presentaciones, excepto la de la insuficiencia hepática aguda grave con encefalopatía, responden al tratamiento estándar con prednisolona, con o sin azatioprina. El tratamiento estándar para la hepatitis autoinmune consiste de prednisolona 2 mg/kg/día (máximo 60 mg/d), con disminución progresiva en un período de 4 a 8 semanas con la normalización de las aminotransferasas, y después el paciente se mantiene en la dosis mínima capaz de mantener los niveles normales de aminotransferasas, por lo general 2,5 mg/día o 5 mg/d dependiendo de la edad. Durante los primeros 6 a 8 semanas de tratamiento, las pruebas de función hepática deben ser revisadas semanalmente<sup>1</sup>. Para permitir frecuentes ajustes y evitar los efectos secundarios de los esteroides. Si la normalización progresiva de las pruebas de función hepática no se obtiene en este período de tiempo o si una dosis demasiado alta de prednisolona es necesario para mantener aminotransferasas normales, se añade la azatioprina con una dosis inicial de 0,5 mg/kg/día, la cual, en la ausencia de signos de toxicidad, se incrementa hasta un máximo de 2-2.5 mg/kg/día hasta que se logre el control bioquímico. La azatioprina no se recomienda como tratamiento de primera línea debido a su hepatotoxicidad en pacientes gravemente enfermos con ictericia<sup>1</sup>. La recaída durante el tratamiento es común, ocurre en aproximadamente el 40% de los pacientes y se da un aumento temporal de la dosis de esteroides. En la recaída juega un papel importante la no adhesión, y es particularmente común en los adolescentes. Por otra parte, el riesgo de recaída es mayor si los esteroides son administrados en ascenso en días alternos, a menudo se cree que tiene un efecto menos negativo en el crecimiento del niño<sup>14</sup>. En el estudio de Dumoitre et al., un 69% de los pacientes que se manejaron con terapia combinada azatioprina y corticosteroides presentaron remisión al año, y en el 20% de ellos se mantuvo la azatioprina por un tiempo promedio de 5.5 años. Así mismo este grupo de pacientes requirió menor dosis de esteroides comparándolo con el grupo que solo recibió terapia con esteroides<sup>4</sup>. Pequeñas dosis diarias son más eficaces en el mantenimiento de control de la En el

insuficiencia hepática aguda plantean un problema terapéutico particularmente difícil. Si no presentan encefalopatía, por lo general se benefician de tratamiento convencional inmunosupresor, pero sólo uno de los seis niños con insuficiencia hepática aguda y en encefalopatía en King's College Serie Hospital respondió a la inmunosupresión y sobrevivió sin trasplante<sup>8</sup>.

## APECED (Poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-Distrofia ectodérmica)

La hepatitis también se ha descrito en 10% al 20% de los pacientes con APECED. Alrededor del 20% de los casos desarrollan una HAI que se asemeja a una HAI tipo II<sup>1</sup>. APECED es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por una destrucción inmunitaria de los tejidos del sistema endocrino asociada a candidiasis crónica y a desordenes ectodérmicos. APECED está asociado con mutaciones de un solo gen, que corresponde al gen regulador autoinmune (AIRE). Los mecanismos moleculares por los cuales AIRE actúa en estos procesos todavía no están bien comprendidos. Se ha estudiado que anticuerpos contra el triptófano hidroxilasa son los mejores predictores de la hepatitis en APECED<sup>5</sup>.

## COLANGITIS ESCLEROSANTE AUTOINMUNE

La CEA tiene la misma prevalencia que la HAI I en la infancia<sup>8</sup>. En el estudio realizado por Gregorio et al., entre enero de 1984 y enero de 1997 se estudiaron 55 pacientes, 28 con diagnóstico de HAI y 27 con diagnóstico de colangitis esclerosante primaria, con presencia de características radiológicas de colangiopatía. Casi el 100% de los pacientes con CEA y 20 con HAI tenían ANA y/o SMA positivos. La enfermedad Inflamatoria intestinal y los cambios histológicos biliares fueron más frecuentes con CEA y la coagulopatía, hipoalbuminemia, hepatitis linfocítica periportal y el HLA DR3 se presentaron en una mayor proporción en pacientes con HAI. Noventa por ciento (90%) de los niños con CSA habían aumentado considerablemente los niveles de IgG en suero.

momento de presentación, las pruebas de función hepática normal, no ayudaron a discriminar entre HAI y CEA, aunque la proporción fosfatasa alcalina/aspartato aminotransferasa fue significativamente mayor en CEA. Los cambios histológicos biliares se observaron en el 65% de los niños con CEA y en el 31% de los que presentaron HAI, aunque por lo general menos avanzados que los observados en adultos con colangitis esclerosante primaria. El 89% de los pacientes respondieron a inmunosupresión. Se concluyó que la CEA y la HAI son igualmente prevalentes en la infancia y la colangiografía es a menudo necesaria para distinguir entre estas 2 entidades y es probable que se encuentre dentro del proceso de la enfermedad misma<sup>17</sup>. La susceptibilidad a la CEA en los niños, es conferida por la presencia de HLA-DRB1\*1301. Los niños con CEA responden de igual forma a los inmunosupresores descritos anteriormente para HAI, las pruebas hepáticas se normalizan en unos pocos meses después de comenzar el tratamiento en la mayoría de los pacientes. Los esteroides y azatioprina, sin embargo, aunque son beneficiosos en disminuir las lesiones inflamatorias del parénquima, parecen ser menos eficaces en el control de la enfermedad de las vías biliares. Tras los informes favorables en los adultos con colangitis esclerosante primaria, el ácido ursodesoxicólico se añade a la dosis de 20-30 mg/kg/día, aunque no hay información sobre si es útil para detener la progresión de la ASC<sup>1</sup>. Similar a la HAI, la medición de los títulos de anticuerpos y los niveles de IgG, son útiles en el seguimiento de la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento<sup>17</sup>. El pronóstico a medio plazo es buena, el estudio prospectivo llevado a cabo en el King's College Hospital muestra que en la infancia, la CEA y la HAI tienen una prevalencia similar<sup>8</sup>.

## TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático está indicado en pacientes que presentan insuficiencia hepática fulminante (encefalopatía) y los que desarrollan enfermedad hepática terminal. Este último es más probable cuando la cirrosis está presente en el momento del diagnóstico, o si hay una larga historia de la enfermedad antes del inicio del tratamiento. Aproximadamente el 10% al 20% de los niños

con HAI requieren trasplante de hígado. Después del trasplante, HAI recurrentes se pueden desarrollar en torno al 20% de los casos<sup>19</sup>. Gibelli et al. reportaron un caso de novo de hepatitis después del trasplante hepático, que se produjo en el 0,5% (1/205) de los niños que se sometieron a trasplante. El tratamiento consistió en la reducción de la dosis de la ciclosporina, la reintroducción de los corticosteroides, y la adición de micofenolato mofetilo. Después de 19 meses de tratamiento, una nueva biopsia mostró una marcada reducción del infiltrado inflamatorio portal y lobulillar, con la regresión de la fibrosis y de la interrupción de arquitectura<sup>20</sup>.

En conclusión, la HAI es una enfermedad con alta morbimortalidad, que puede ser prevenible si se realiza un diagnóstico y tratamiento oportuno. En la infancia dado que un gran porcentaje debuta como un cuadro agudo, el diagnóstico se hace aun mas difícil, ya que tiende a confundirse con hepatitis virales, por lo tanto se debe estar atento a la clínica y evolución de estos pacientes. Los pilares del diagnóstico comprenden las características clínicas, las pruebas inmunológicas y la biopsia, sin embargo, el grupo internacional de HAI ha descrito una serie de criterios que nos pueden ayudar a apoyar el proceso diagnóstico. Su tratamiento es básicamente con inmunosupresores y hoy en día la terapia combinada esteroide más azatioprina es la que se considera de primera línea. Iniciar un tratamiento oportuno, la adherencia a este y el seguimiento médico marcan en gran parte el pronóstico de la enfermedad y evita en estos pacientes el trasplante hepático que en parte genera más morbilidad al niño.

## REFERENCIAS

1. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3360-3367
2. Vergani D, Longhi MS, Bogdanos DP, Mieli-Vergani YM, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 421-435
3. Ortiz JA, Zuñiga A, Alarcón I. Hepatitis autoinmune. *Anales de Medicina Interna* 2004; 21: 340-354
4. Durmortier J, Torres C, Rivet C, LeGall C, Bouvier R, Fabien N, et al. Long-term treatment reduction and steroids withdrawal in children with autoimmune hepatitis: a single centre experience on 55 children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1413-1418
5. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006; 43: 132-144

6. Primo J, Merino C, Fernández J, Molés JR, Llorca P, Hinojosa J. Incidencia y prevalencia de hepatitis autoinmune en el área sanitaria del Hospital de Sagunto. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 239-243
7. Maggiore G, Sciveres M. Autoimmune hepatitis: a childhood disease. *Curr Pediatr Rev* 2005; 1: 73-90
8. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997; 25: 541-547
9. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns MA, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (Abstract)
10. Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in adolescence and early adulthood. *Hepatol Res* 2009; 39: 766-771
11. Teufel A, Galle PR, Kanzler S. Update on autoimmune hepatitis *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1035-1041
12. Lankisch T, Strassburg C, Debray D, Manns M, Jacquemin E. Detection of autoimmune regulator gene mutations in children with type 2 autoimmune hepatitis and extrahepatic immune-mediated diseases. *J Pediatr* 2005; 146: 839-842
13. Lankisch T, Mourier Y, Sokal Z, Habes D, Lacaille F, Bridoux L, et al. AIRE gene analysis in children with autoimmune hepatitis type I or II. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 498-500
14. Kerkar N, Annunziato R, Foley L, Schmeidler J, Rumbo C, Emre S, et al. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. *JPediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 629-634
15. Germana G, McFarlane A, Bracken P. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity* 2002; 35: 515-519
16. Mieli-Vergani G, Bargiotta K, Samyn M, Vergani D. Therapeutic aspects of autoimmune liver disease in children. In: Dienes HP, Leuschner U, Lohse AW, Manns MP, editors. *Autoimmune Liver Diseases-Falk Symposium Dordrecht*: Springer 2005: 278-282
17. Hennes EM, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, Kanzler S, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3063-3070
18. 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: 544-553
19. Vergani G, Heller S, Jara Z, Vergani D, Chang M, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 158-164
20. Gibelli NE, Tannuri U, Mello ES, Cancado ER, Santos MM, Ayoub AA, et al. Successful treatment of de novo autoimmune hepatitis and cirrhosis after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transpl* 2006; 10: 371-376