



Fundación JL Castaño  
**SEQC**

**SEQC<sup>ML</sup>**  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2017-2018

## EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Ed. Cont. Lab. Clin 33: 24 - 33

---

### HEPATITIS AUTOINMUNES.

**Dr. A. Parés.**

*Consultor Sénior del Servicio de Hepatología. Hospital Clínic Universitari de Barcelona.*

#### INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado de causa desconocida, caracterizada por una pérdida de tolerancia frente a los hepatocitos que ocasiona la destrucción del parénquima hepático. Se manifiesta por una hepatitis de interfase en el examen histológico, hipergammaglobulinemia y la detección de anticuerpos antitissulares. La HAI se presenta en niños y adultos de todas las edades, y puede tener un curso fluctuante, con periodos de mayor o menor actividad. El diagnóstico se basa en alteraciones histológicas características, en hallazgos clínicos y bioquímicos y niveles anormales de gamma-globulinas séricas, así como la presencia de autoanticuerpos. No hay características que sean absolutamente diagnósticas, y la existencia de la enfermedad puede establecerse sólo por el reconocimiento de rasgos compatibles y la exclusión de otras enfermedades, como las inducidas por fármacos, algunas formas de enfermedad de Wilson, infecciones crónicas por virus B o C y enfermedades crónicas colestásicas como la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria.

La incidencia de HAI varía según la zona geográfica. En el norte de Europa es de 1,9 casos por cada 100.000 personas/año, y la prevalencia de 16,9 casos/100.000 persona /año. En Estados Unidos, la HAI afecta entre 100.000 y 200.000 personas, y representa el 6 % de los trasplantes hepáticos. En España y otros países del sur de Europa la incidencia de HAI es menor pero no hay estudios epidemiológicos específicos que lo avalen.

#### HISTOPATOLOGÍA

El aspecto histológico de HAI es el de hepatitis crónica, y aunque algunos rasgos son más característicos, no hay alteraciones específicas. La hepatitis de interfase es el sello distintivo del diagnóstico, y la infiltración de células plasmáticas lo refuerza. Otras características

---

histológicas incluyen la hepatitis lobular y la necrosis centrolobulillar. También se pueden observar eosinófilos. Los cambios como ductopenia o colangitis destructiva, pueden indicar un síndrome de solapamiento con colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante. La fibrosis está presente en todas las formas menos en las más leves. En la enfermedad avanzada, la fibrosis es extensa, con la aparición de nódulos de regeneración, es decir una cirrosis.

## **PATOGÉNI**

Los mecanismos patogénicos que conducen a la destrucción de los hepatocitos en el HAI son desconocidos. Sin embargo, como en otros trastornos autoinmunes, la enfermedad tiene una base genética, probablemente junto con factores ambientales que actúan como iniciadores de la afección hepática. No hay un gen específico asociado al HAI, pero está muy ligado al HLA DR3 y DR4. También se han implicado otros genes, y entre los candidatos más propicios estaría el gen CTLA. Entre los factores ambientales como desencadenantes de la enfermedad, se ha observado la asociación con algunos agentes químicos e infecciosos. Entre los últimos, y a pesar de la falta de pruebas definitivas, se ha implicado el virus del sarampión, el virus de la hepatitis, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr pero la evidencia más convincente está relacionada con el virus de la hepatitis A. Por otra parte, algunos fármacos como la oxifenisatina, la alfa-metildopa, la nitrofurantoína, el diclofenaco, el interferón, la pemolina, la minociclina, y la atorvastatina, pueden inducir lesión hepatocelular parecida a una HAI, y por lo tanto, han sido implicados como posibles desencadenantes de la enfermedad. También se ha sugerido que algunos productos de herboristería podrían desencadenar daño hepático autoinmune.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La presentación del HAI es heterogénea, y el curso clínico puede tener periodos de más o menos actividad. La variabilidad de las manifestaciones clínicas, va desde la ausencia de síntomas a la insuficiencia hepática aguda grave. La enfermedad se presenta en todos los intervalos de edad, y puede ser infradiagnosticada en el anciano. Aproximadamente el 75 % son mujeres. Hay una mayor frecuencia de otras enfermedades autoinmunes concurrentes en mujeres, pero los indicadores clínicos y de laboratorio de gravedad de la enfermedad, la frecuencia de cirrosis de inicio, y la respuesta a la terapia con corticosteroides es similar en ambos sexos. En aproximadamente el 50% de los casos, el comienzo es larvado, con características clínicas de enfermedad hepática crónica. Los pacientes pueden presentarse con síntomas inespecíficos de diversa gravedad, como la astenia, adinamia, malestar general, anorexia, náuseas y dolor abdominal. También puede haber artralgias de pequeñas articulaciones. El examen físico puede no revelar ninguna anomalía, pero puede haber hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia y signos y síntomas de la enfermedad hepática crónica. Alrededor del 30 % de enfermos diagnosticados, tienen una cirrosis de inicio.

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes son asintomáticos. Estos casos se descubren durante evaluaciones médicas rutinarias, con más frecuencia son hombres y tienen niveles más bajos de transaminasas y de inmunoglobulina G que los pacientes sintomáticos. Las características histológicas son similares en pacientes sintomáticos y asintomáticos, y no hay ninguna diferencia significativa en la aparición de la cirrosis. El setenta por ciento de los pacientes asintomáticos se vuelven sintomáticos.

Es posible la presentación aguda, con intensa ictericia, transaminasas muy altas, disminución de la albúmina y alargamiento del tiempo de protrombina, que parece una hepatitis viral aguda. En raras ocasiones, la presentación es como una hepatitis fulminante. En estos casos la detección precoz de la enfermedad y la rápida instauración de tratamiento son esenciales para evitar la progresión a insuficiencia hepática subaguda y la posible necesidad de trasplante hepático. Muchos pacientes con una presentación aguda tienen evidencia histológica de la enfermedad crónica en la biopsia hepática, lo que indica que probablemente han tenido la enfermedad subclínica. La hepatomegalia es el hallazgo más común, pero el 25 % de los pacientes tienen una exploración normal. En aproximadamente el 40 % de enfermos hay una enfermedad autoinmune concurrente como tiroiditis, artritis reumatoide o colitis ulcerosa. Las otras enfermedades inmunes concurrentes pueden desarrollarse en cualquier momento durante el curso de la HAI, y en consecuencia está justificada la evaluación continua.

Hay algunas variantes de hepatitis autoinmune (HAI) que se presentan con características de HAI y de colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria y se definen como síndromes de solapamiento o variantes de la enfermedad. El síndrome de solapamiento con colangitis biliar primaria se encuentra en el 10% de los adultos con HAI y el solapamiento con colangitis esclerosante primaria se encuentra entre el 6 % y el 8 % de los niños, adolescentes o adultos jóvenes.

## **EXPLORACIONES DE LABORATORIO**

Las anormalidades predominantes son los elevados niveles de transaminasas séricas, que pueden simular una hepatitis aguda grave. La mayoría de los pacientes tienen aumentos significativos de gammaglobulina y de inmunoglobulina G. La concentración de IgM puede ser moderadamente elevada, y la IgA suele ser normal. La existencia de una colestasis muy acentuada no es corriente, a no ser que haya un síndrome de solapamiento. De hecho sólo el 21 % de los pacientes tienen niveles séricos de fosfatasa alcalina dos veces superiores al valor normal, y ningún paciente con la forma de enfermedad clásica tiene niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 4 veces la normalidad. Es importante destacar que los bajos valores de transaminasas, bilirrubina o IgG no equivale necesariamente a enfermedad leve o inactiva, ni excluye el diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI).

Los anticuerpos antitilares son elementos esenciales y debido a su elevada prevalencia, muy importantes para el diagnóstico de la HAI. En la tabla 1 se exponen las dianas fren-

Autoanticuerpo	Antígeno	Enfermedad hepática	Asociación con características clínicas
ANA	Centrómero, ribonucleoproteínas	HAI, CBP, CEP, HCV, HBV, HDV, NASH, toxicidad fármacos	No hay relación con el curso y pronóstico.
AML (anti G-actina, anti filamentos intermediarios)	Monomérico/formas glomerulares de actina, tubulina, vimentina, desmina, citoqueratinas	HAI, CBP, CEP, HCV, HBV, HDV, NASH, toxicidad fármacos	No hay relación con el curso y pronóstico.
AML (anti-F actina)	Filamentos nativos de actina	HAI-1	Mal pronóstico, pacientes jóvenes
LKM-1	Cyp p450 2D6	HAI-2, HCV	Presentación en jóvenes. Asociado con deficiencia parcial de IgA.
LKM-3	UGT1A	HAI-2, HDV, HCV	
LC-1	Formiminotransferasa ciclodeaminasa	HAI-2, HCV	Mayor actividad y rápida progresión a cirrosis.
SLA	Proteína asociada al tRNA del promotor de la UGA	HAI, HCV	Curso grave, recidiva tras retirada de inmunosupresores
ASGPR	Receptor de la asialoglicoproteína	HAI, CBP, HCV, HBV, HDV, toxicidad fármacos	Mayor actividad histológica. Predice recidiva tras la retirada del tratamiento.
Anti DNA de doble cadena	DNA		Mayores niveles de IgG. Recidiva tras retirada de inmunosupresores
p-ANCA	Desconocido. Quizá cadena b de la tubulina	HAI, CEP	

**Tabla 1:** Inmunoreactividad, antígenos diana y asociación con datos clínicos de los distintos autoanticuerpos en la hepatitis autoinmune.

ANA: anticuerpos antinucleares; AML: anticuerpos antimúsculo liso; SLA/LP: anticuerpos frente al antígeno hepático soluble o hígado páncreas; LKM: anticuerpos microsomales frente a hígado y riñón, tipo 1; LC1: anticuerpos anticitosol tipo 1; ASGPR: anticuerpos frente al receptor de la asialoglicoproteína; p-ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; HAI: hepatitis autoinmune; CBP: colangitis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; HCV: virus de la hepatitis C; HBV: virus de la hepatitis B; HDV: virus de la hepatitis D; NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

te a las cuales están dirigidos estos anticuerpos. De hecho, los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticuerpos anti-músculo liso (SMA), y los anticuerpos antimicrosomales frente a hígado/riñón (anti-LKM) constituyen los marcadores serológicos convencionales de HAI. Los ANA son marcadores no específicos y pueden encontrarse en otras enfermedades he-

páticas. Pueden tener un patrón homogéneo pero a veces moteado y se encuentran solos o junto con SMA en el 67 % de los pacientes con HAI. También pueden encontrarse en la colangitis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, la hepatitis viral, la hepatitis por fármacos, la esteatohepatitis no alcohólica, y alcohólica, y hasta un 15% de la población general sana, predominantemente en grupos de más edad. (Tabla 1)

Los SMA también son marcadores estándar de HAI como único marcador de la enfermedad (33 %) o conjuntamente con los ANA. Los anticuerpos anti-LKM son mucho menos frecuentes y se han descrito principalmente en niños. Algunos tipos de anti-LKM se han detectado en pacientes con infección por hepatitis D y por hepatitis por VHC. Otros autoanticuerpos son los dirigidos frente al antígeno soluble hepático/ antígeno hígado páncreas (Anti-SLA/LP) que se detectan en aproximadamente del 10 % al 30 % de todos los pacientes con HAI, y los anticitosol (LC1) que se encuentran en hasta el 50 % de los pacientes, generalmente asociados a SMA y ANA, aunque puede ser el único marcador serológico. Finalmente, los anticuerpos contra el receptor de la asialoglicoproteína (ASGPR) se observan en hasta el 90 % de todos los pacientes con HAI, y coexisten con ANA, SMA y LKM. Se ha contemplado que los niveles de ASGPR se correlacionan con la actividad de la enfermedad y podrían ser utilizados como marcador adicional para supervisar la eficacia del tratamiento. En raras ocasiones pueden encontrarse anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (pANCA).

Los autoanticuerpos, especialmente ANA, SMA y LKM son el sello distintivo de la HAI, y cada uno puede aparecer y desaparecer de manera independiente. Los títulos ( $\geq 1:160$ ) apoyan la naturaleza inmune de la enfermedad hepática, pero títulos bajos (1:40-1:80) no excluyen el diagnóstico en pacientes con otras manifestaciones compatibles. De hecho, el 13 % de los enfermos con HAI no tienen marcadores serológicos convencionales en el debut, pero cumplen otros criterios diagnósticos de la enfermedad. Las formas seronegativas de enfermedad tienen la misma clínica que las formas de HAI clásica, excepto que no tienen los marcadores convencionales, y también responden bien a la terapia inmunosupresora. Aproximadamente la quinta parte de estos pacientes después expresan SMA o ANA, y otro 30 % puede mostrar hallazgos serológicos no convencionales, tales como anti-SLA/LP o pANCA.

Los autoanticuerpos no estándar están siendo evaluados como marcadores de diagnóstico y pronóstico y no se han incorporado formalmente a los algoritmos clínicos. Los anticuerpos contra SLA/LP, actina (antiactin), cromatina (anticromatina), receptor de asialoglicoproteína (anti-ASGPR), y el tipo citosol 1 (anti-LC1) se han asociado con formas graves de enfermedad o con mala respuesta al tratamiento.

## **CLASIFICACION DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE**

Durante años y según la positividad de los marcadores serológicos se habían contemplado tres tipos de HAI. Estos tipos no se han establecido como entidades clínicas válidas, ya que no se han asociado con un pronóstico característico o a una respuesta terapéutica clara,

pero la clasificación ha sido útil como descriptores clínicos. Así, el principal valor clínico de esta estratificación ha sido describir ciertos fenotipos e identificar poblaciones homogéneas en que se evalúan los mecanismos patogénicos. Según este enfoque, el tipo de HAI 1 se caracteriza por la presencia de ANA y/o anticuerpos anti-SMA, y el tipo de HAI 2 se caracteriza por anti-LKM-1. El HAI tipo 3 no tiene aceptación unánime. En este sentido, tras la descripción de autoanticuerpos contra SLA/LP se propuso que la HAI tipo 3 se podría contemplar en aquellos pacientes que tienen estos autoanticuerpos (con o sin anticuerpos ANA o SMA), pero los datos actualizados indican que los anticuerpos SLA/LP también son comunes en pacientes con HAI tipo 1. Por lo tanto, la subdivisión en HAI-1 (ANA, SMA, p-ANCA y/o anti-SLA/LP positivo) y AIH-2 (anti-LKM-1, anti-LKM-3 y/o anticuerpos anti-LC1) es la clasificación actual (Tabla 2).

	Tipo 1	Tipo 2
Anticuerpos característicos	Antinucleares (IF) Anti músculo liso (IF) Antiactina Anti SLA/LP (ELISA) pANCA atípicos	Anti LKM (IF) Anti citosol (IF)
Distribución geográfica	Mundial	Mundial; rara en América del Norte
Edad de inicio	Cualquiera	Predominio en la infancia y en adultos jóvenes
Mujer	75% de casos	95% de casos
Gravedad	Amplio espectro	Generalmente grave
Características histopatológicas	Amplia gama	Generalmente avanzada
Fracaso del tratamiento	Infrecuente	Frecuente
Recaída al retirar el tratamiento	Variable	Común
Mantenimiento del tratamiento a largo plazo	Variable	Aproximadamente 100%

**Tabla 2:** Características clínicas y serológicas de los dos tipos de hepatitis autoinmune.

ANA: anticuerpos antinucleares; AML: anticuerpos antimúsculo liso; SLA/LP: anticuerpos frente al antígeno hepático soluble o hígado páncreas; LKM-1: anticuerpos microsomales frente a hígado y riñón, tipo 1; LC1: anticuerpos anticitosol tipo 1.

Los principales marcadores serológicos de HAI tipo 1 son los ANA y los SMA. Los títulos de al menos 1:80 aceptan como positivos, pero los resultados varían, dependiendo de los procedimientos utilizados. Los niños suelen tener títulos más bajos. Los anticuerpos antiactina son más específicos para la HAI tipo 1 y los SLA/LP o los pANCA son los únicos presentes en raras ocasiones. La HAI tipo 1 se puede observar en cualquier edad, tiene una distribución mundial y comúnmente los pacientes experimentan buena respuesta a la terapia con corticosteroides.

La HAI tipo 2 se caracteriza por anti-LKM-1 y anti-LC-1. El anti-LC-1 generalmente aparece

en combinación con anti-LKM-1, pero puede ser el único autoanticuerpo. Los pacientes con HAI-2 tienen un inicio más grave y son más propensos a progresar a cirrosis. Este tipo es más frecuente en la infancia, donde puede representar hasta el 30% de todos los pacientes con HAI. También es más común en Europa y algunos países de América del Sur que en los Estados Unidos y la susceptibilidad puede relacionarse con el HLA DRB1\*0701. Además, se ha encontrado que la asociación entre HLA DR3 y AIH-2 es bastante más débil que el reportado para el HAI-1, mientras que habría una asociación con el HLA DQ2. El fracaso del tratamiento y la recaída después de la retirada del fármaco son frecuentes en la HAI-2.

Hay una forma inusual de HAI que se ha descrito en 10-18% de los pacientes con un raro trastorno autosómico recesivo: el síndrome autoinmune de poliendocrinopatía-candidiasis-ectodérmica síndrome de Duchenne (APECED). Este síndrome está vinculado a un defecto en los genes en el cromosoma 21q22.3, y se caracteriza por distrofia ectodérmica, candidiasis mucocutánea, insuficiencia endocrina múltiple (hipoparatiroidismo, insuficiencia adrenocortical e insuficiencia gonadal femenina), la producción de autoanticuerpos, y HAI. Estos enfermos con APECED tienen una enfermedad hepática particularmente agresiva que no responden bien al tratamiento inmunosupresor estándar. A diferencia de otras enfermedades autoinmunes, el APECED tiene un patrón de herencia mendeliana, ninguna asociación de HLA DR, y sin predominio femenino.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HAI se establece cuando un paciente reúne las características clínicas, bioquímicas, histológicas e inmunológicas compatibles con la enfermedad y no hay evidencia de otra enfermedad hepática. El diagnóstico puede ser establecido mediante el uso de un sistema de puntuación propuesto por un panel internacional, y el algoritmo descrito en la Figura 1. Este sistema de puntuación se compone de varias características clínicas, bioquímicas e histológicas donde los autoanticuerpos son elementos esenciales. La HAI se puede diagnosticar definitivamente cuando la puntuación es superior a 15 en pacientes no tratados y superior a 17 en los pacientes tratados, y diagnosticar como probable cuando las puntuaciones son más bajas. La sensibilidad del sistema de puntuación para la HAI es de 97 % a 100 %, y su especificidad para excluir hepatitis crónica C varía del 66 % al 92 %. La mayor debilidad de este sistema de puntuación ha sido la complejidad y la dificultad de distinguir la HAI de enfermedades colestásicas autoinmunes (precisión de 45 % a 65 %).

Más recientemente, se ha elaborado un sistema de puntuación simplificado. Esta puntuación incluye anticuerpos antitissulares, gammaglobulinas o inmunoglobulina G, la histología y la exclusión de la hepatitis viral, con asignación de 0 a 2 puntos para cada variable (Tabla 2). Estos cuatro criterios con dos categorías son suficientes para confirmar o excluir el diagnóstico. Un valor de 6 o más puntos hace que el diagnóstico de HAI sea muy probable, y un valor de 7 u 8 puntos se considera definitivo. Estos criterios simplificados parecen ser válidos en todo el mundo. Esta nueva calificación y el procedimiento simplificado ya se

ha evaluado en series independientes de pacientes con HAI, y tiene la ventaja de su simplicidad.

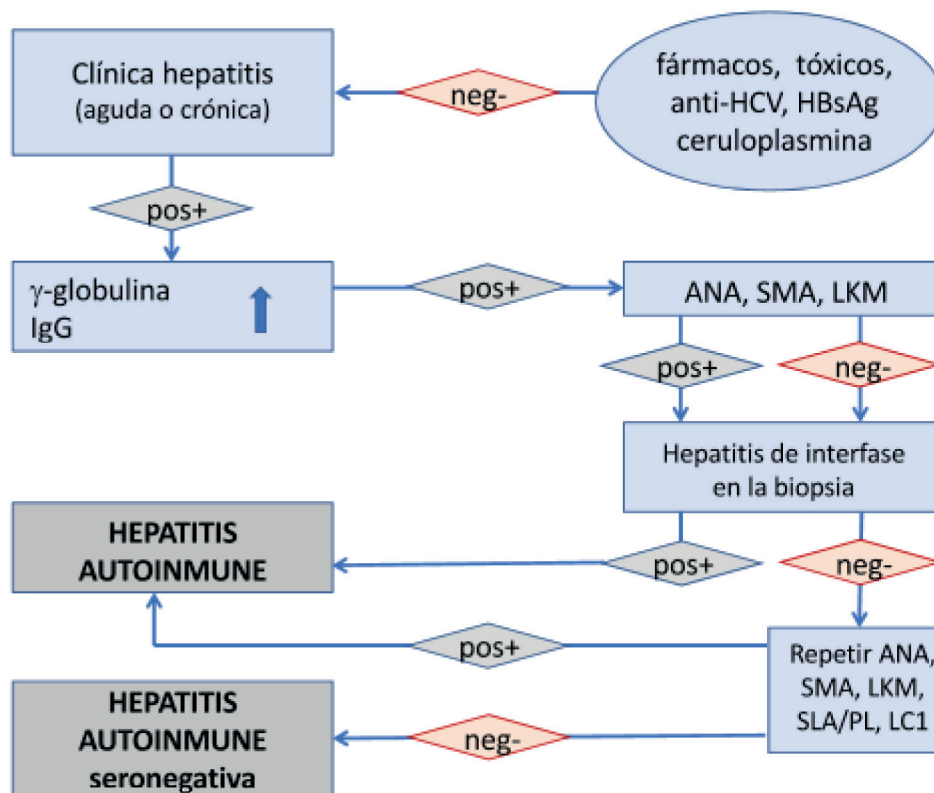


Figura 1: Algoritmo diagnóstico para la hepatitis autoinmune.

## TRATAMIENTO

Se basa en la administración de inmunosupresores: monoterapia con prednisona o tratamiento combinado de prednisona y azatioprina, o budesonida y azatioprina. El tratamiento inmunosupresor inicial consiste en monoterapia con prednisona 1 mg/kg / día. Cuando hay comorbilidades se recomienda empezar el tratamiento combinado con prednisona en dosis más bajas y azatioprina a una dosis de 1-2 mg/kg / día, o budesonida y azatioprina. La duración del tratamiento depende de la respuesta.

A veces el tratamiento debe ser permanente ya que hay una elevada probabilidad de recidiva después de la supresión de los fármacos. La HAI tipo 2, asociada a anticuerpos anti-LKM, suele necesitar tratamiento constante. Cuando no hay respuesta terapéutica a los anteriores fármacos se puede administrar budesonida (hasta 9 mg / d) con resultados similares a la prednisona, o bien micofenolato mofetilo, ciclosporina o tacrolimus, con resultados inciertos. Si la enfermedad progresa puede ser necesario el trasplante hepático, especialmente en las formas de cirrosis avanzada, y también en algunas formas de hepatitis subaguda grave.



La duración recomendable del tratamiento es de por lo menos 2 años, dependiendo de cada caso particular, es decir de la respuesta terapéutica y potenciales efectos adversos. La respuesta terapéutica, también es un criterio que ayuda a diagnosticar la hepatitis como de etiología autoinmune.

Los criterios de respuesta terapéutica son: a) remisión completa consistente con desaparición de la sintomatología, normalización de las transaminasas, bilirrubina y gammaglobulinas, normalización de la lesión hepática o cirrosis inactiva en la biopsia; b) respuesta incompleta que conlleva una mejora parcial de la sintomatología y de las alteraciones analíticas e histológicas a pesar del tratamiento continuado durante 2-3 años, siempre que no haya empeoramiento; y c) fracaso de tratamiento, cuando hay empeoramiento de los síntomas y de las pruebas analíticas o histológicas a pesar del tratamiento adecuado. Tiene especial relevancia la aparición de ictericia, ascitis o encefalopatía hepática. (Tabla 3)

Puntuación	0	1	2
ANA/AML	negativo	$\geq 1/40$	$\geq 1/80$ o LKM $\geq 1/40$ o SLA positivo
IgG	normal	superior normal	$\geq 1.10$ superior normal
Biopsia hepática	Atípica	Compatible	Típica
Hepatitis viral	no		Si
<b>Diagnóstico de hepatitis autoinmune</b>			$\geq 6$ : probable
			$\geq 7$ : definitivo

**Tabla 3:** Baremo simplificado para el diagnóstico de hepatitis autoinmune. La positividad de los anticuerpos antitulares es muy importante para alcanzar un diagnóstico probable o definitivo.

## BIBLIOGRAFÍA

**Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al.** Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.

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

**Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E;** International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374-85.

**EASL Clinical Practice Guidelines:** Autoimmune hepatitis. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2015;63:971-1004.

**Granito A, Muratori L, Pappas G, Muratori P, Ferri S, Cassani F, et al.** Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1273-1277.

**Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al.** Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176.

**Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY.** Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:625-631.

**Krawitt E.** Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66.

**Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D.** Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2013;46:17-24.

**Liberal R, Grant CR, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D.** Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev* 2014;13:435-40.

**Lohse AW, Mieli-Vergani G.** Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171-82.

**Manns MP, Lohse AW, Vergani D.** Autoimmune hepatitis—Update 2015. *J Hepatol* 2015;62:S1–S186

**Oettinger R, Brunenberg A, Gerner P, Wintermeyer P, Jenke A, Wirth S.** Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005;24:79-84.

**Strassburg CP, Manns MP.** Therapy of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:673-87.

---

## EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, A. Merino, A. Moreno, A. Peña, N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISBN 978-84-697-4017-0 – Diciembre 2017 (recibido para publicación Junio 2017).