

Revista Mexicana de Pediatría

Volumen
Volume **69**

Número
Number **4**




Julio-Agosto
July-August **2002**

Artículo:

Hepatitis crónica activa autoinmune en niños. Experiencia en 20 casos

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Mexicana de Pediatría, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com

Hepatitis crónica activa autoinmune en niños. Experiencia en 20 casos

(Autoimmune-chronic active hepatitis in children. Experience in 20 cases.)

Norberto Sotelo Cruz,* Guillermo López Cervantes**

RESUMEN

Objetivo. Dar a conocer la evolución que tuvieron 20 niños con hepatitis crónica activa autoinmune (HCA-A), tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de 20 niños que incluyó las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes personales, signos y síntomas, resultados de estudios de laboratorio y gabinete, patrón histológico del tejido obtenido por biopsia, tratamiento y letalidad.

Resultados. Once fueron varones y nueve mujeres; los signos predominantes fueron hiporexia, fatiga, hepatomegalia e ictericia. Cinco pacientes presentaron anemia moderada, leucopenia y trombocitopenia, 16 presentaban hipergammaglobulinemia; a los 20 se les hizo biopsia hepática percutánea, el patrón histológico fue: ruptura de la placa limitante, focos de necrosis, proliferación colangiolar y puentes de fibrosis, cuatro mostraban cambios pre-cirróticos, los 20 niños recibieron prednisona por periodos entre 3 y 9 años y en cuatro casos se asoció a azatioprina al tratamiento; seis presentaron remisión clínica, bioquímica e histológica, en seis hubo remisión bioquímica pero tenían actividad inflamatoria, tres fallecieron por cirrosis e insuficiencia hepática.

Discusión. Hasta ahora la etiología de la HCA-A es aún desconocida; el tratamiento no se ha modificado de manera importante en los últimos 50 años, sigue siendo con prednisona, sola o asociada a azatioprina.

Palabras clave: Hepatitis crónica activa autoinmune, hepatitis, enfermedad autoinmune.

SUMMARY

Objective. To know the continuous evolution in 20 children with autoimmune-chronic active hepatitis (A-CAH) treated at the Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Material and methods. A retrospective revision wide included the following variables, age, gender, personal history, signs and symptoms, laboratory tests, histologic pattern of tissue obtained by biopsy, treatment, evolution and mortality.

Results. They were eleven males and nine females; predominant signs were hyporexia, fatigue, hepatomegalia and ictericia. Five patients presented moderate anemia, leucopenia and thrombocytopenia; 16 presented hypergammaglobulinemia, all went true percutaneous hepatic biopsy, histological pattern was: rupture in the border plate, focal necrosis colangiolar proliferation, fibrotic bridges, four showed precirrhotic changes, they all received prednisone for 3 and 9 year periods and in four cases azathioprine was combined; six cases presented clinical, biochemical and histological remission and six with biochemical remission but presented inflammatory activity, and 3 died of cirrosis and hepatic insufficiency.

Conclusion. Until now the A-CAH, etiology is unknown and treatment has not changed in the last 50 years which in prednisone alone or combined with azathioprine.

Key words: Autoimmune diseases, chronic active hepatitis, hepatitis.

La hepatitis crónica activa autoinmune (HCA-A), es un padecimiento hepático inflamatorio, poco frecuente y de etiología desconocida, que evoluciona durante más de seis meses. Las manifestaciones clínicas son de carácter sin-

dromático y eventualmente asintomático, es evidente la presencia de disfunción hepatocelular con destrucción tisular, que puede evolucionar a cirrosis; se acepta dentro de los padecimientos con fenómenos de autoinmunidad. Se describen dos variantes: el tipo I, con anticuerpos anti-nucleares, o lupoide, y el tipo II, con anticuerpo anti-microsomales para el hígado y riñón. Recientemente se ha planteado una tercer variante (tipo III) caracterizada por anticuerpos contra antígenos solubles del hígado, sin embargo, se utiliza poco.^{1,2}

* Servicio de Medicina Interna. Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

** Servicio de Patología (HIES).

Por otro lado, en los niños suele haber pacientes que no muestran patrones definidos de alteraciones inmunológicas.¹⁻³ El diagnóstico se establece excluyendo las hepatitis crónicas virales y las consecutivas a trastornos metabólicos; histológicamente hay acúmulo de linfocitos y células plasmáticas en los espacios porta y focos de necrosis en los lobulillos hepáticos y ruptura de la placa limitante adyacente a la vía porta, extendiéndose la reacción inflamatoria al parénquima.^{4,5} El tratamiento se basa en el uso de inmunosupresores del tipo de la prednisona de azatriopina, ciclosporina y tracolimus; en este trabajo se presenta la evolución de 20 pacientes tratados en un hospital de segundo nivel de atención, del Sistema de Salud de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 20 niños atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, de enero 1978 a mayo del 2002, las variables consideradas fueron: edad, sexo, antecedentes personales, tiempo de inicio de la enfermedad a la admisión, signos y síntomas, resultados de estudios de laboratorio y gabinete, biopsia hepática con patrón histológico, número de biopsias, tratamiento, evolución y letalidad.

RESULTADOS

Once pacientes fueron del sexo masculino y nueve del femenino; las edades fueron: de 2 a 6 meses 2 casos, de 6 meses a 2 años 8, de 3 a 6 años fueron 6, entre 7 y 11 años, uno. En los antecedentes personales había datos de afección diagnosticada como hepatitis en 13 casos, siete presentaban como único dato hepatomegalia; del total de niños, tres tenían el antecedente de recibir anticonvulsivos del tipo difenilhidantoína y fenobarbital, en dos, en algún momento de su evolución, tuvieron una prueba positiva a citomegalovirus y en uno hubo positividad a la mononucleosis infecciosa.

El tiempo de evolución, previo a la admisión, fue de uno a dos meses en cuatro niños, de tres a seis meses en diez casos y entre seis meses a un año en seis pacientes, los signos y síntomas referidos, predominaron hiporexia, fatiga, hepatomegalia e ictericia como se muestra en el *cuadro 1*.

Los estudios de laboratorio, la hemoglobina menor de 10 g/dL se mostró en ocho niños, leucocitos menos de 3,000 x mm³ en cinco, plaquetas menos de 100,000 x mm³ en cinco, bilirrubina directa elevada entre 2-15 mg/dL en 12, todos tuvieron elevación de alanin-amino-transferasa (transaminasa glutámico oxalacética-TGO), aspartato aminotransferasa (transaminasa glutámico pirúvica-TGP). En 16 se encontraron las gammaglobulinas elevadas, los pigmentos biliares en orina fueron positi-

Cuadro 1. Signos y síntomas en 20 niños con hepatitis crónica activa autoinmune.

| Signo/síntoma | No. casos | Proporción |
|------------------------|-----------|------------|
| Hiporexia | 17 | 0.85 |
| Hepatomegalia (> 5 cm) | 17 | 0.85 |
| Fatiga | 16 | 0.80 |
| Ictericia | 13 | 0.65 |
| Hepato-esplenomegalia | 10 | 0.50 |
| Ascitis | 2 | 0.10 |
| Artralgias | 2 | 0.10 |

vos a cuatro, a 16 se les practicaron los siguientes estudios: anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso, anticuerpos antimitocondria, células LE, alfa 1-antitripsina, VDRL e inmunoglobulinas séricas; solamente en uno hubo positividad a anticuerpos antimitocondria y otro tuvo anticuerpos antinucleares (AAN), las pruebas serológicas para las hepatitis A, B, C, en trece más, fueron negativas, en los estudios de gabinete, el ultrasonido se realizó a seis niños con hepatomegalia durante la fase de estudio, sin que se observase una imagen categórica de lesión hepática.

A todos los pacientes se les practicó biopsia percutánea hepática con aguja de Vin-Silverman, el patrón histológico fue de ruptura de la placa limitante con focos de necrosis, proliferación colangiolar y puentes de fibrosis, cuatro mostraban además cambios pre-cirróticos (*Figuras 1, 2, 3 y 4*).

En cinco se utilizó la puntuación de Knodell^{6,7} para valorar grado de lesión en tejido hepático y en especímenes de biopsias subsecuentes para valorar la respuesta al tratamiento; esto fue tomando en consideración con los siguientes indicadores: necrosis periportal, degeneración y necrosis focal, inflamación portal y fibrosis, dando la calificación según el método descrito por el autor.

El promedio de biopsias por paciente, dependiendo el tiempo de evolución, en promedio fue de tres; éstas se hicieron con intervalos entre 6 a 1 año; en dos pacientes, con más tiempo en control, se realizaron nueve y en el otro siete.

El tratamiento utilizado en 20 niños fue prednisona a dosis inicial de 2 mg/kg/día, después variaron entre 10-20 mg/día, de éstos, a cuatro se les agregó azatropina a dosis de 25 mg/día; en aquellos que han tenido una evolución más prolongada se ha empleado este medicamento a dosis mínima de acuerdo a los criterios bioquímicos de remisión, recibiendo dosis de prednisona de 5 mg/día y azatropina 12.5 mg/diarias; en tres pacientes se han suspendido por periodos de 6-12 semanas, reiniciándose por recaídas (*Cuadro 2*).

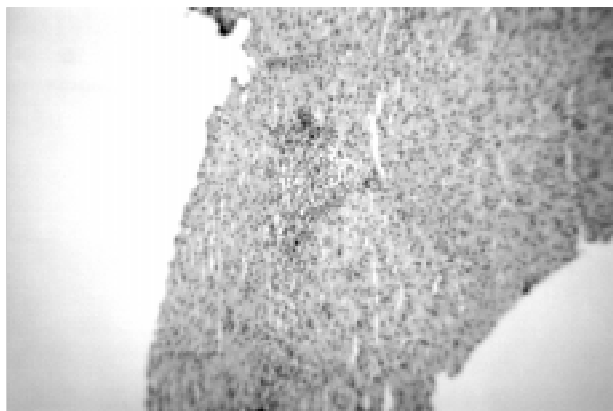


Figura 1. En la biopsia hepática percutánea inicial, se observa, en la parte central, espacio porta con intenso infiltrado linfocitario, fibrosis leve formando puentes y necrosis de la placa limitante. A esta biopsia corresponden 12 puntos de Knodell (100 x HE).

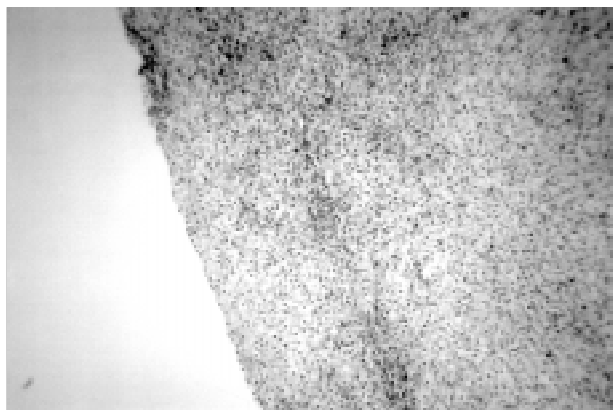


Figura 2. Otra microfotografía que presenta en los lobulillos varios focos de necrosis con infiltrado linfocitario. Esta primera biopsia presentó 9 puntos de Knodell (100 x HE).

Respecto a la evolución, tres están en remisión por 4 años después de dos años de tratamiento; tres llevan entre 6-7 años en remisión, dos están en control por menos de un año, uno entre dos y 4 años, cuatro entre cinco a nueve años y dos entre 5 y 10 años de tratamiento; cinco pacientes abandonaron la medicación y se desconoce su condición actual. Tres fallecieron con cirrosis e insuficiencia hepática (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

La HCA-A, es una enfermedad de presentación rara y etiología desconocida, en la que se reconoce un fondo inmunológico que evoluciona con daño hepático.¹⁻³ Se

han identificado tres tipos (I, II, III) de acuerdo al patrón positivo de anticuerpos circulantes; el tipo I (anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso), el tipo II (anticuerpo anti-mitosómicos hepáticos y renales), el tipo III (anticuerpos contra antígenos solubles hepáticos). Los niños presentan únicamente hipergammaglobulinemia, además de las características clínicas e histológicas de la HCA-A. El tipo II es el más frecuente en los niños, especialmente menores de cinco años, sin que esto sea del todo aceptado, la característica es de tener un curso muy agresivo, manifestándose incluso una hepatitis fulminante.³ El problema radica en que el padecimiento afecta más a adultos y especialmente a mujeres, es por esta razón que durante la niñez es más difícil definir las variantes clínicas más frecuentes. Por otro lado, la imagen

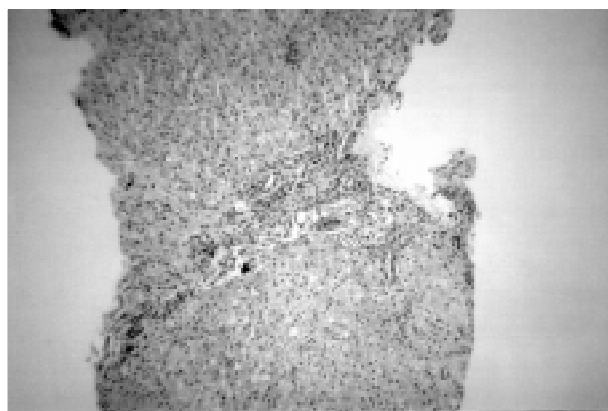


Figura 3. Microfotografía que muestra espacio porta con leve infiltrado linfocitario, leve fibrosis y un foco de necrosis de la placa limitante. El puntaje de Knodell fue de 7, en la segunda biopsia de control (100 x HE).



Figura 4. Microfotografía de una biopsia de control, mostrando espacio porta normal (100 x HE).

Cuadro 2. Tratamiento y lapso de administración en niños con hepatitis crónica activa autoinmune (n = 20).

| Medicamento | Tiempo de administración | | |
|---------------------------------------------------|--------------------------|-------------|--------------|
| | 6 meses a 1 año | 1-4 años | 5-10 años |
| Prednisona 10-20 mg/día* | 1 | 6 | 8 |
| Prednisona azatioprina 10-20 mg/día, 25 mg/día | | 2 | 2 |

* Cinco abandonaron tratamiento.

histológica es compartida por otras hepatopatías que deben ser descartadas, tales como: enfermedad de Wilson, las hepatitis virales B y C, la deficiencia de alfa 1 antitripsina, la hepatitis por medicamentos, la colangitis esclerosante primaria.^{3,9,10}

En la serie reportada no es posible catalogar a todos los pacientes dentro de un tipo particular de la clasificación mencionada, dos de los niños presentan, uno anticuerpos antimitocondriales y el otro AAN, por lo que pueden considerarse en el grupo I; sin embargo, tienen elementos clínicos, bioquímicos, histológicos y de respuesta terapéutica que son propios de una HCA-A; de los otros 18 pacientes, es conveniente mencionar que 16 presentaron la hipergammaglobulinemia característica del padecimiento, los cambios hematológicos de anemia; la leucopenia y la trombocitopenia moderada, se han observado en quienes evolucionan con recaídas, tal como se cita en la literatura;^{1,2,4} recientemente se hace referencia a otros parámetros de laboratorio que se encontraron en pacientes con hepatopatías crónicas, tales como la cuantificación sérica de leptinas y los autoanticuerpos antimitocondriales en la saliva, que parecen ser útiles en la identificación del proceso crónico, más que ser específicos para diagnosticar HCA-A; el tipo anticitosol hepático (anti-LC1) y el glutatión S, la transferasa

M1 genotipo nulo, parecen estar asociadas a la enfermedad.^{3,11-14} Antes de establecer el diagnóstico de HCA-A debe quedar convenientemente aclarado que los marcadores serológicos de hepatitis B y C deben ser negativos, ya que son los tipos de infección que suelen evolucionar a la cronicidad. No ocurre así con hepatitis A, aunque ésta debe descartarse por estar más relacionada con formas fulminantes, sin olvidar que algunos casos de HCA-A pueden adoptar esta grave presentación.

En la serie que se informa, las pruebas positivas para citomegalovirus y mononucleosis no pueden considerarse como agentes etiológicos, además de que no hubo imagen histológica propia de estos padecimientos.^{4,15}

La biopsia hepática y los cambios histológicos del tejido son importantes para el diagnóstico,¹⁶ no obstante que la misma imagen histológica puede ser compartida por padecimientos hepáticos sin cambios inmunológicos, pero tienen marcadores bioquímicos específicos, tal como ocurre en enfermedad de Wilson y deficiencia de alfa-1-antitripsina; el tejido obtenido por biopsia percutánea debe contener al menos más de tres espacios porta para un adecuado diagnóstico.

El patrón histológico referido en párrafos anteriores es el característico de la HCA-A, y las recomendaciones para utilizar la puntuación de Knodell en hepatitis crónica activa, ayudan a la valoración de los cambios posteriores al tratamiento, aunque se ha cuestionado que la fibrosis y cirrosis no deberían incluirse porque no representan datos de actividad sino de efectos de dicha actividad o estadios avanzados de la enfermedad.^{6,7} Para valorar la evolución es necesario, realizar biopsias percutáneas con intervalos de 6 meses a un año, esto dependerá del comportamiento clínico y de los parámetros bioquímicos, en un paciente que llegue a la remisión en dos años y medio, requerirá entre tres y cuatro biopsias, en esta serie el promedio fue de tres, en dos casos se han requerido hasta 7 y 9 biopsias, respectivamente, por tener entre 7 y 9 años de evolución; la calificación de

Cuadro 3. Respuesta al tratamiento inmunosupresor en 20 niños con hepatitis crónica activa autoinmune.

| Condición | No. casos | Proporción |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|
| • Remisión bioquímica, clínica e histológica por 4-7 años | 6 | 0.30 |
| • Remisión bioquímica e histología, con cambios favorables | 6 | 0.30 |
| • Remisión bioquímica y tres recaídas después de 9 años de tratamiento (un caso) | | |
| • Una recaída después de 7 años, sin medicación (un caso) | | |
| • Abandonaron el tratamiento antes de 18 meses | 5* | 0.25 |
| • Fallecieron (cirrosis-insuficiencia hepática) | 3 | 0.15 |
| Total | 20 | 0.100 |

* Se desconoce evolución actual.

Knodell ha sido útil en 5 casos para que en términos cuantitativos valorásemos la respuesta al tratamiento al disminuir los puntos relativos al daño hepático; en este escrito no se ampliará a este respecto, en vista de que el tema es motivo de una revisión específica.

El tratamiento de esta enfermedad, desde la década de los años cincuenta, ha sido el uso de inmunosupresores; entre ellos, con el que generalmente se obtiene mejor respuesta, la prednisona. Este medicamento se usa especialmente, en aquellos niños mayores de 5 años con comportamiento menos agresivo ya que en sujetos de esta edad el pronóstico suele ser malo; la dosis inicial es de 2 mg x kg x día durante 4 a 6 semanas, máximo 60 mg/día; la dosis se reduce dependiendo de la disminución o normalización de las transaminasas, lo cual suele ocurrir rápidamente, para mantenerla entre 10 a 15 mg diarios o incluso a dosis menores en días alternos por lapsos que pueden variar hasta 3 años o por periodos indefinidos. En algunos pacientes puede suspenderse este medicamento en periodos en que se encuentran libres de la enfermedad.^{2,7,17}

En los casos de esta serie, 16 pacientes recibieron prednisona como única terapia, en 12 se ha encontrado respuesta satisfactoria, seis de ellos tienen criterios clínicos, bioquímicos e histológicos para suspender el medicamento.^{2,4,17} En otros seis se mantiene la medicación con mejoría bioquímica y cambios favorables en las biopsias hepáticas.

Se han recomendado otros tratamientos con medicamentos tales como azatioprina, ciclofosfamida y tracolimus,^{1,2,7,18} de éstos, el más usado es azatioprina, fármaco con menos efectos colaterales cuya dosis se recomienda en 0.5 a 2 mg por kilo por día, asociado a prednisona, induce y mantiene remisión por tiempos prolongados, está indicada en aquellos pacientes con respuesta tardía a prednisona o en quienes se presentan recaídas, es conveniente mantenerlo con las dosis mínimas entre 12 a 25 mg/día, cuidando de vigilar los efectos colaterales (leucopenia, megaloblastosis y en algunos casos se han asociado a neumonía intersticial,¹⁹ se recomienda sustituirlo por ciclosporina A, medicamento que es un buen inmunosupresor cuyos inconvenientes son el costo y los conocidos efectos indeseables, entre éstos, nefrotoxicidad, hirsutismo, hipertrofia gingival.^{19,20}

Respecto al uso de ciclosporina y tracolimus, es necesario más experiencia clínica para su uso, aunque en los últimos cinco años, se han recomendado en aquellos casos que no muestran respuesta al tratamiento y con evolución rápida a fibrosis, a la cirrosis, lo cual ocurre aproximadamente el 25% de los casos, estos pacientes deben ser referidos para trasplante hepático, sin embargo, este procedimiento no parece ser la solución defini-

tiva tratándose de esta enfermedad, ya que se ha descrito recurrencia de HCA-A, en niños que han recibido trasplante de hígado, por otro lado, un porcentaje de pacientes con otro tipo de hepatopatías en quienes se hizo trasplante, desarrollaron tiempo después como complicación HCA-A.^{5,21,23}

De acuerdo a lo señalado, la terapéutica más efectiva sigue siendo con prednisona y en casos específicos su asociación con azatioprina. En esta serie se puede observar que en cuatro de los niños se ha requerido el uso de este doble esquema.

Por otro lado, es conveniente tener presente esta patología, no obstante su baja frecuencia de presentación ya que constituye el 3% de las enfermedades hepáticas crónicas y en algunos países se ha estimado en 4 x 100,000 en población general,^{23,24} esta enfermedad debe ser considerada especialmente entre pacientes con historia de afección hepática de curso insidioso, también en quienes están asintomáticos y tienen transaminasas elevadas y en aquellos niños que presentan hepatomegalia o hepatoesplenomegalia y tomando en cuenta que no conocemos hasta ahora el origen del padecimiento, es recomendable indagar en la historia clínica de los niños, el antecedente de haber recibido repetidamente medicamentos asociados o relacionados con trastornos hepáticos tales como: acetaminofen, fenobarbital, nitrofurantoína, isoniácida, oxifensatina, alfametildopa, que si bien es cierto no se ha demostrado sean la causa de HCA-A, es deseable ser cuidadosos con su uso y evitarlos especialmente en quienes muestran elevaciones de transaminasas aunque éstos sean en niveles discretamente superiores a los normales.^{2,4,25,26}

Dado que se trata de un padecimiento de naturaleza desconocida con una sobrevida de 50% antes de tres años en los niños no tratados, y que aún en pacientes identificados tempranamente tienen una mortalidad entre el 21-30%, en este informe la letalidad fue de 15%, siendo 3 menores de 5 años; mención especial merecen dos de estos niños, que, no obstante la edad en que fueron estudiados (2 y 6 meses), tuvieron una imagen histológica de hepatitis crónica activa. Uno de ellos fue positivo, en una ocasión, a citomegalovirus sin que se sustentara este diagnóstico; por otro lado, a ambos pacientes se les tomaron anticuerpos antimitocondria que resultaron negativos, por tal motivo, es difícil suponer la posibilidad de que se hubiese tratado de una cirrosis biliar primaria; el curso de la hepatitis crónica en ellos fue agresiva con rápida fibrosis, cirrosis e insuficiencia hepática.^{1,2,4} La supervivencia a cinco años es de 71%, en la serie presente fue de 60% en los casos con seguimiento.

El médico tratante está obligado a informar con claridad a los familiares y al propio paciente, cuando esto sea

posible, acerca de todo lo que concierne a la enfermedad, utilizando conceptos fáciles de comprender, sobre todo explicar la conveniencia de no abandonar el tratamiento, aun cuando éste tenga el riesgo de efectos colaterales y deba ministrarse por tiempo prolongado, ya que es hasta ahora la manera más segura de mantener remisiones prolongadas de la HCA-A y proporcionar mejor calidad de vida a los pacientes.^{7,22-28}

REFERENCIAS

1. Sherlock S. Inmunología e hígado. En: Wolpert E, Kersnobich D. Eds. *Temas Selectos de hepatología*. México: Interamericana, 1982: 168-179.
2. Evans JS. Acute and chronic hepatitis. In: W Yllie R, Hymas JS, Eds. *Pediatric gastrointestinal disease 2ª*. Ed. Philadelphia, WB Saunders 1999: 600-621.
3. Klein Ch, Philipp T, Greiner P, Strobel M, Muller H, Trautwein Ch, Brandis M, Manns M. Asymptomatic autoimmune hepatitis associated with anti-LC1 autoantibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 461-465.
4. Silverman A, Roy CC, Cozzetto F. Enfermedad hepática crónica. En: Silverman A, Roy CC, Cozzetto F Eds. *Pediatric Clinical Gastroenterology*, 1ª Ed. St. Louis Missouri 1974: 367-413.
5. Birnbaum AH, Keith JB, Pittman NS, McFarlane-Rosh JR, Leleiko NS. Recurrence of autoimmune hepatitis in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 20-25.
6. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
7. Aguirre-García J. Una nueva clasificación de la hepatitis crónica. *Patología* 1994; 32 (3): 139-142.
8. Dudley FFJ, Scheur PJ, Scherlock S. Natural history of hepatitis associated antigen positive chronic liver disease. *Lancet* 1972; 2: 1388-1393.
9. Roberts EA. Autoimmune hepatitis, Indian. *J Pediatr* 1995; 62(5): 525-531.
10. McNair AM, Moloney M, Portmann BC, Williams R, MacFarlane IG. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *AM J Gastroenterol* 1998; 93(5): 777-784.
11. Ben-Ari Z, Schafer Z, Sulkes J, Manjaim V, Tur-Kaspa R, Fainaru M. Alterations in serum leptin in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47(1): 183-189.
12. Ikuno N, MacKay IR, Jois J, Osmagari K, Rowley MJ. Antimitochondrial auto-antibodies in saliva and sera from patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 15(12): 1390-1394.
13. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos DP, Lopes AR, Portmann B, Underhill J, Durr R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2002; 35(3): 658-664.
14. Fukugawa NK, Liang P, Li M, Ashikaga T, Reddy KR, Krawit EL. Glutathione-S transferase M 1 null genotype in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46(10): 2080-2083.
15. Maggiore G, Porta G, Bernard O, Hachouel M, Alvarez F, Homberg J-C, Alagille D. Autoimmune hepatitis with initial presentation as acute hepatic failure in young children. *J Pediatr* 1990; 116: 280-282.
16. Sotelo-Cruz N, López-Cervantes G, Cordero-Olivares A. Utilidad de la biopsia hepática en el estudio del paciente pediátrico. Revisión de 145 casos. *Gac Med Mex* 1994; 130(2): 75-80.
17. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002; 35(4): 890-897.
18. Debray D, Maggiore G, Girardet J Ph, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999; 135(1): 111-114.
19. Perreux F, Zenaty D, Capron F, Trioche P, Odievre M, Labrunne Ph P. Azathioprine induced lung toxicity and efficacy of cyclosporin A in a young girl with type 2 autoimmune hepatitis. *Ped Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 190-192.
20. Jakson LD, Song E. Cyclosporin in the treatment of corticosteroid resistant autoimmune chronic active hepatitis. *Gut* 1995; 36: 459-461.
21. Van thiel DH, Wriht H, Carroll P et al. Tracolimus a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 771-776.
22. Vajro P, Hadchovel P, Hadchovel M, Bernard O, Alagille D. Incidence of cirrhosis in children with chronic hepatitis. *J Pediatr* 1990; 116: 392-396.
23. Hernández MH, Kovarik P, Whittington PF, Alonso M. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 131-136.
24. Gupta R, Agarwal SR, Jain M, Malhorta V, Sarin SK. Autoimmune hepatitis in the indian subcontinent: 7 years experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(10): 1144-1148.
25. Yachha SK, Srivastava A, Chetri K, Sarawast VA, Krishnani N. Autoimmune liver disease in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(6): 674-677.
26. Lee YM, Teo EK, Ng Tm, Khor C, Fock KM. Autoimmune hepatitis in Singapore: a rare syndrome affecting middle-aged women. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(12): 1384-1389.
27. Sotelo-Cruz N, López-Cervantes G. Hepatitis crónica activa, experiencia de diez años en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Bol Clín Hosp Infant Edo Son* 1989; 6(2): 16-19.
28. Amit G, Cohen P, Ac Kerman Z. Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. *Isr Med Assoc J* 2002; 4(3): 184-186.

Correspondencia:
Dr. Norberto Sotelo Cruz,
Reforma No. 355 entre Calles 8 y 11,
Col. Ley 57, C.P. 83100
Hermosillo, Sonora, México