

Artículo de revisión

HEPATITIS AUTOINMUNE EN PEDIATRÍA

Camilo Enrique Rincón Millán¹

1. Residente segundo año Pediatría Fundación Universitaria Sanitas

RESUMEN

La hepatitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado la cual afecta a un grupo de pacientes que pierden su tolerancia inmunológica a los antígenos del hígado. Se caracteriza clínicamente por hipergammaglobulinemia, elevación de enzimas hepáticas, presencia de anticuerpos y cambios histológicos. Esta revisión tiene como objetivo realizar una actualización y ampliar el conocimiento acerca de esta enfermedad en la población pediátrica, con el fin que el médico general, pediatra y gastroenterólogo pediatra sean conscientes de la enfermedad y así puedan sospechar, diagnosticar y realizar un tratamiento oportuno para evitar las complicaciones a corto y largo plazo.

Palabras clave: Hepatitis autoinmune, niños, pediatría

PEDIATRIC AUTOIMMUNE HEPATITIS

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis is a chronic inflammatory disease of the liver that affects a group of patients that lose their immune tolerance to liver antigens. From the clinical perspective, autoimmune hepatitis may be characterized by hypergammaglobulinemia, elevated liver enzymes, the presence of antibodies, and histological changes. This review is intended to update and expand our knowledge about this disease in the pediatric population, raising the awareness of GPs, pediatricians, and pediatric gastroenterologists in order to suspect, diagnose, and administer timely treatment to prevent short and long-term complications.

Keywords: Autoimmune hepatitis, children pediatrics

Recibido: 28 de diciembre de 2014

Aceptado: 15 de julio de 2015

Dirección de correspondencia: camilo888@msn.com

INTRODUCCIÓN

En el año 1950 Jan Walden Ström fue el primero en reportar una serie de casos de mujeres jóvenes afectadas por una forma fluctuante y persistente de Hepatitis asociada a telangiectasias, amenorrea anovulatoria y elevación marcada de inmunoglobulinas séricas. Observaciones posteriores reportaron la presencia de anticuerpos anti-nucleares en una proporción de pacientes que conllevaron a la postulación de que existía una pérdida de tolerancia inmunológica en esta enfermedad por lo cual Mackay en 1956 la denominó Hepatitis Lúpica. A principio de los años 60's se realizaron ensayos clínicos controlados donde se evidenció la efectividad de los corticoides en esta enfermedad que también recibió la denominación *Hepatitis con HBsAg negativo*. Posteriormente recibió como nombre Hepatitis crónica activa autoinmune, término que fue utilizado hasta finales de los años 80. Subsecuentemente en los años 1992 y 1994 hubo 2 reuniones de consenso mundial donde se acuñó el nombre de Hepatitis Autoinmune y permitió que se conformara el grupo internacional de hepatitis autoinmune (**IAIHG**) (1).

DEFINICIÓN

Es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, que afecta a un grupo de pacientes que pierden su tolerancia inmunológica a los antígenos del hígado. Se caracteriza clínicamente por hipergammaglobulinemia, elevación de enzimas hepáticas, presencia de anticuerpos y cambios histológicos (2).

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de estadísticas epidemiológicas disponibles se tienen de la hepatitis autoinmune tipo 1 antes de que fuera introducido el sistema de puntaje propuesto para el diagnóstico por parte del IAIHG en 1993. Por lo anterior se cree que algunos de los casos que correspondían a hepatitis autoinmune pudieron ser subdiagnosticados dado que se tenían rangos de corte para anticuerpos muy elevados para poder ser considerados positivos y, por otro lado, muchos casos que se consideraron que eran

secundarios a hepatitis autoinmune posteriormente se les identificó infección por el virus de la Hepatitis C al ser este descubierto (3).

La hepatitis autoinmune ocurre en todas las razas y en todas las áreas geográficas con una prevalencia de al menos de 1 en 10.000 tanto en caucásicos como en japoneses, en países como Noruega o Estados Unidos las cifras no son muy distintas con 1,9 por cada 100.000 y 1 por cada 200.000 casos respectivamente (4).

Se ha observado que esta enfermedad afecta principalmente a mujeres con una relación 3:1 respecto a varones (5).

La hepatitis Autoinmune tipo 1 produce alrededor del 60% de los casos y a menudo aparece en la pubertad. Respecto a la hepatitis autoinmune tipo 2 esta es la que afecta primordialmente niños y adultos jóvenes aunque no hay estadísticas significativas probablemente por no ser diagnosticada como debería hacerse (6).

El 40% de los pacientes con esta enfermedad tienen antecedentes de familiares con enfermedades autoinmunes y el 20% pueden tener otras enfermedades de este origen tales como: tiroiditis, enfermedad celiaca, Diabetes Mellitus tipo 1, Vitiligo, Colitis ulcerativa, enfermedades mixtas del colágeno y artritis (7).

ETIOLOGÍA

La etiología de la hepatitis autoinmune es incierta; sin embargo, se cree que tanto factores genéticos como ambientales están involucrados en su expresión.

De acuerdo a los *factores genéticos* se cree que están involucrados en la patogénesis de la enfermedad:

Alteración en los genes de los antígenos de histocompatibilidad de leucocitos (HLA) (alelos DRB1):

- Haplotipo DRB1*03 asociada con AIH tipo 1
- Haplotipo DRB1*07 asociada con AIH tipo 2
- Mutación heterocigoto del gen regulador autoinmune
- Deficiencia parcial del componente de Complemento HLA clase III

Así mismo se ha asociado con síndromes tales como:

- APECED: síndrome de poli endocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica
- PFAPA: Fiebre periódica-aftas-faringitis-adenitis cervical
- AIGHA-GCH: Anemia infantil hemolítica autoinmune con hepatitis de células grandes

En cuanto a *factores ambientales* se creen que infecciones virales (hepatitis B, CMV y herpes simple) o algunos medicamentos a través de mimetización molecular contribuyen a la pérdida de tolerancia inmunológica y al inicio del daño autoinmune (8).

CLASIFICACIÓN

- Hepatitis autoinmune tipo 1
- Hepatitis autoinmune tipo 2
- Hepatitis autoinmune con síndrome de colangitis esclerosante sobrepuesta

Según perfil inmunológico

- ANA (+) o SMA (+)
- Anti-LKM-1 (+)

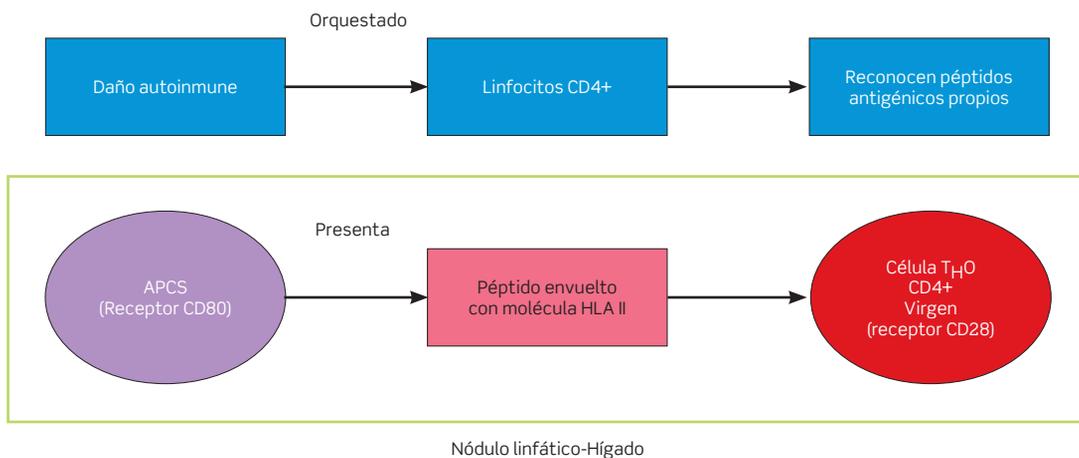
FISIOPATOLOGÍA

Respecto a la fisiopatología existen varios factores involucrados que relacionados entre sí pueden producir esta enfermedad. Dentro de estos se encuentran:

- Polimorfismos HLA
- Citocromo CYP2D6
- Rol de las células T CD4⁺ Y CD8⁺
- Rol de las células TH0-TH1- TH2
- Rol de las células T reguladoras
- Células TH17

Puede haber varias formas de daño autoinmune probablemente orquestados por linfocitos CD4⁺ que reconocen péptidos antigénicos propios. La respuesta autoinmune es iniciada si el péptido está envuelto con una molécula HLA clase 2 y presentada a las células CD4⁺ **TH0** virgen por las células presentadoras de antígenos. Lo anterior ocurre a nivel de nódulos linfáticos regionales o dentro del mismo hígado. Dado que el hígado es en sí mismo un órgano inmunológico, no solo es capaz de realizar reconocimientos tolerogénicos de antígenos, sino también funciona como promotor de respuestas inmunes efectoras (Figura 1).

FIGURA 1. PRESENTACIÓN ANTÍGENOS PROPIOS POR PARTE DE APC A TH0 VIRGEN



La comunicación entre Th0 y APCs es fomentado por la interacción entre receptores y correceptores tales como CD28 en TH0 y CD80 en las APCs.

Después de activarse, Th0 adquiere ciertos fenotipos funcionales dependiendo del medio de las citocinas y la naturaleza del antígeno e inicia una serie de respuestas inmunes (Figura 2).

La interleucina 12 es producida por macrófagos y promueve la diferenciación de Th0 en **Th1** que secretan IL-2 e interferón γ que luego activa a los macrófagos, promoviendo la expresión de **HLA clase I** con un subsecuente incremento en la vulnerabilidad del *hepatocito*

a las células T CD8⁺ citotóxica e induce la expresión de moléculas **HLA clase 2** en las células hepáticas que en condiciones normales no lo harían (9).

Cuando existe un ambiente rico en IL-4 Th0 se diferencia en **Th2** que produce IL-4, IL-10 e IL-13 y favorece maduración y producción de auto anticuerpos por los linfocitos B.

Por otro lado es posible que **Th17**, que surgen de las Th0 en la presencia de factor de crecimiento transformador β (TGF- β) e IL-6, pueda estar involucrado en el ataque autoinmune hepático (Figuras 3 y 4).

FIGURA 2. FENOTIPOS FUNCIONALES DE TH0

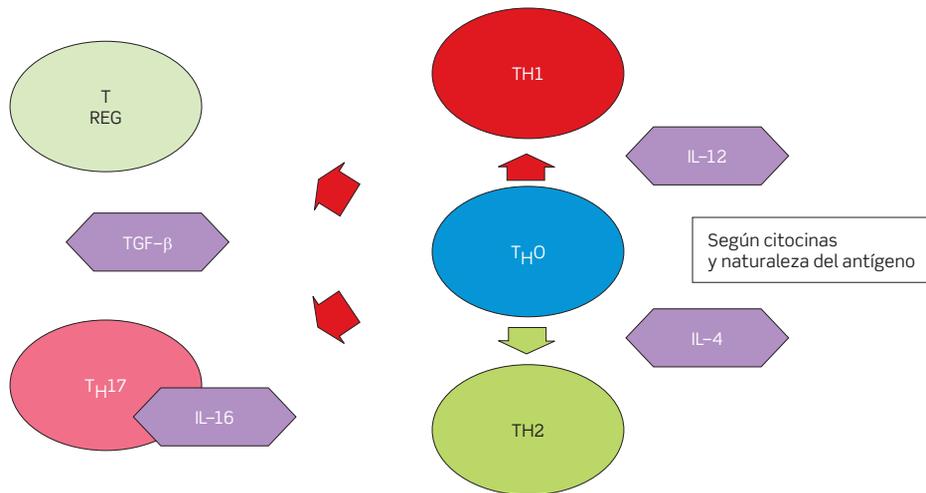


FIGURA 3. DIFERENCIACIÓN TH1

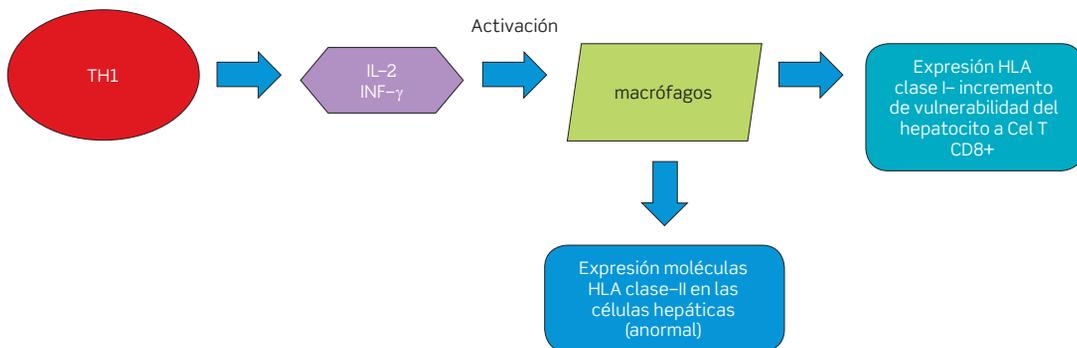
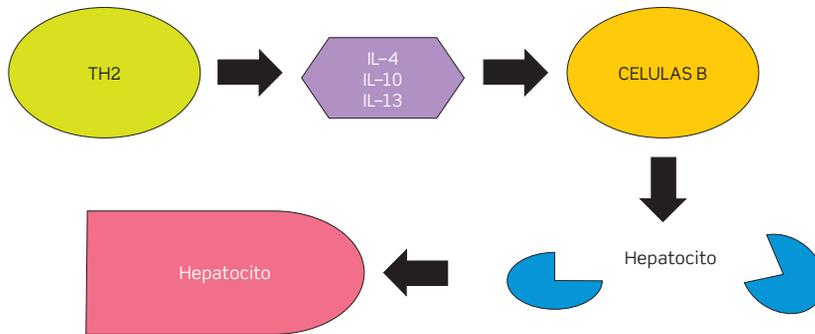


FIGURA 4. DIFERENCIACIÓN TH2



Por otro lado se debe tener en cuenta que la falla de los diferentes mecanismos inmunoreguladores puede favorecer el desarrollo de autoinmunidad. Fisiológicamente, el reconocimiento de auto antígenos es controlada por mecanismos reguladores, en particular aquellos ejercidos por las **células T reguladoras CD4⁺ CD25⁺**, que también se derivan de Th0 en presencia de (TGF-β) pero a diferencia de Th17, debe haber ausencia de IL-16.

En la hepatitis autoinmune se ha observado deficiencia respecto al número y función de **células T reguladoras CD4⁺ CD25⁺** (10,11). Esta deficiencia en la función supresora permite que la respuesta inmune efectora se perpetúe asegurando una destrucción persistente de la células hepáticas por acción directa de las células T citotóxicas, citocinas liberadas por Th1 y monocitos/macrófagos, activación de complemento o actividad de

los Natural killer por los anticuerpos unidos a la superficie hepática.

Por otro lado, se ha logrado identificar por las investigaciones de la hepatitis autoinmune tipo 2 que las células CD4⁺ y células T CD8⁺ tienen como target principal al citocromo **CYP2D6** que es uno de los principales auto antígenos (12).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis autoinmune en pediatría son muy variables, se resumen en la tabla 1.

La cirrosis es la secuela más importante de esta enfermedad y se estima que al menos un tercio de los pacientes ya la presentan al momento del diagnóstico. Por otro lado cabe resaltar que en la población pediátrica la hepatitis

TABLA 1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

SÍNTOMAS	SIGNOS
Malestar general	Ictericia
Astenia/adinamia	Coluria
Artralgias	Acolia
Nauseas/vomito	Ascitis
Dolor abdominal	Telangiectasias
Hiporexia	Encefalopatía (AIH aguda)
Amenorrea (adolescentes)	Perdida de peso (AIH insidiosa)
	Eritema palmar-hepatoesplenomegalia-leuconiquia

aguda con ictericia es más común y son los que tienen más riesgo de hepatitis aguda fulminante (13).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hepatitis autoinmune se realiza con la combinación de características clínicas, bioquímicas, inmunológicas e histológicas. Se tiene en cuenta un sistema de puntaje desarrollado por el grupo internacional de hepatitis autoinmune (IAIHG) que se basa en criterios positivos o negativos. Existen 2 versiones uno ampliado y el otro simplificado. Sin embargo, antes de describirlos se mencionarán los hallazgos histológicos y bioquímicos de relevancia.

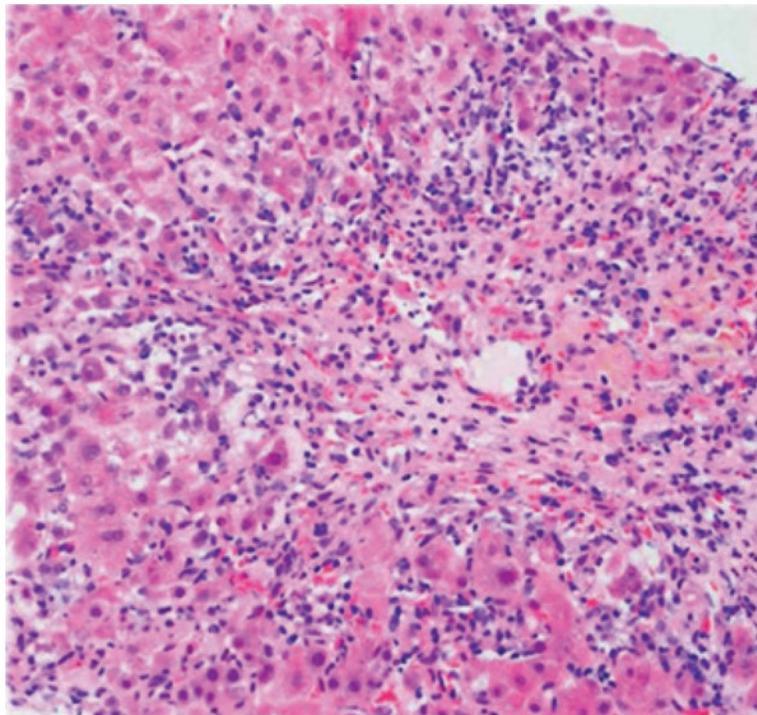
Características histológicas

Para el diagnóstico de hepatitis autoinmune es necesario realizar biopsia hepática. El hallazgo más característico

a nivel histológico es la hepatitis de interfase (Figura 5) la cual es típica, aunque no exclusiva, de la hepatitis autoinmune. Se caracteriza por presentar un infiltrado linfoplasmático que atraviesa la placa limitante e invade el parénquima hepático. Las células plasmáticas son muy abundantes en la zona de interfase y dentro del lóbulo. En caso de que haya un número muy bajo de células plasmáticas, no se excluye el diagnóstico. También se puede observar edema de los hepatocitos y/o necrosis picnótica.

Cuando la hepatitis autoinmune se presenta de manera aguda, y durante los episodios de recaída, un hallazgo histológico clásico es la evidencia de hepatitis panlobular con necrosis. En caso de que la hepatitis tome un curso fulminante se evidenciará necrosis masiva y colapso multilobular. Por otro lado, se puede observar fibrosis que es más frecuente en los casos insidiosos que en los fulminantes (14).

FIGURA 5. HEPATITIS DE INTERFASE



Características inmunológicas

Desde el punto de vista inmunológico, la hepatitis autoinmune se puede clasificar según la presencia de títulos de ciertos anticuerpos, en este caso la hepatitis autoinmune tipo 1 se caracteriza por tener ANAS y/o anticuerpos anti musculo liso (SMA) positivos. Por otro lado, la hepatitis autoinmune tipo 2 puede tener anticuerpos anti LKM-1 y/o anti-LC-1 Positivos.

En algunas ocasiones tanto para hepatitis autoinmune tipo 1 o 2 se puede solicitar el Anti- **Antígeno soluble de hígado (SLA)** que es más específico y en caso de estar positivo indica un curso más severo, con recaídas más frecuentes de la enfermedad (15).

Características de laboratorio

Los pacientes con hepatitis autoinmune pueden presentar hipergammaglobulinemia con predominio de elevación de IgG y niveles normales de IgA e IgM. Los niveles IgG son útiles tanto para el diagnóstico como también para el control y la monitorización de la enfermedad respecto al tratamiento (16).

También puede existir alteración de pruebas de función hepática, sobre todo la elevación de las Aminotransferasas, y no tanto de otras pruebas como la GGT, bilirrubinas y/o fosfatasa alcalina. En caso de que las pruebas tuvieran un patrón de colestasis, se deben descartar causas de obstrucción extra hepática, formas colestasicas de hepatitis

virales, enfermedad hepática inducida por medicamentos, cirrosis biliar primaria y síndrome de solapamiento (17).

Es importante tener en cuenta que los niveles de IgG y de Aminotransferasas no reflejan la extensión o la inflamación tisular, ni tampoco indican presencia o ausencia de cirrosis.

Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico de hepatitis autoinmune existen criterios en el año 1993 por el IAIHG. Estos criterios fueron diseñados, principalmente, para propósitos investigativos con el fin de estandarizar el diagnóstico con la información existente en la literatura médica; pero luego se fueron aplicando paulatinamente en la práctica médica. Fue en el año 2008 donde el IAIHG desarrollo un sistema de puntuación simplificado para la práctica diaria el cual es el utilizado actualmente (Tabla 2).

Puntaje para el diagnóstico

- Hepatitis autoinmune definitiva: > o igual a 7 puntos
- Hepatitis probable > o igual a 6 puntos

Sin embargo en los niños, se tienen en cuenta puntos de corte más bajos para considerar la positividad de los anticuerpos, por tanto en ellos se considera niveles de 1/20 para ANA y SMA y 1/10 para anti-LKM-1 y anti LC-1 como significativos. Dado que puede existir el espectro

TABLA 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SIMPLIFICADOS

PARÁMETRO	VALORES	PUNTAJE
Autoanticuerpos	<ul style="list-style-type: none"> •ANA o SMA o LKM>1:40 •ANA o SMA o LKM>1:80 •SLA/LP positivo (>20 unidades) 	1
IgG (o gammaglobulinas)	<ul style="list-style-type: none"> •Por encima del limite normal •>1.10 veces el limite normal 	1 2
Histología hepática	<ul style="list-style-type: none"> •Compatible con AIH •Típica de AIH 	1 2
Ausencia de hepatitis Viral	<ul style="list-style-type: none"> •Si •No 	2 0

**Histología hepática compatible*: hepatitis crónica con infiltrado linfocitario, sin características consideradas típicas

***Histología hepática típica*: Hepatitis de interfase con infiltrado linfocitario en los tractos portales, con extensión en el lóbulo. Penetración activa de una célula dentro y/o a través de otra.

clínico de Hepatitis autoinmune con síndrome de colangitis esclerosante sobrepuesta, es necesario realizar en los niños colangiografía por RNM y se deben utilizar los siguientes criterios diagnósticos (tabla 3).

TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE HEPATITIS AUTOINMUNE EN LA INFANCIA	
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE HEPATITIS AUTOINMUNE EN LA INFANCIA	
•	Transaminasas elevadas
•	Positividad de anticuerpos circulantes
1.	ANA y/o SMA (títulos > o igual 1:20) = HAI 1 o Colangitis esclerosante autoinmune
2.	Anticuerpos LKM-1 (títulos > o igual a 1:10) = HAI 2
3.	Anti-LC-1 = HAI 2
•	Inmunoglobulina G elevada (80% de los casos)
•	Biopsia hepática:
1.	Hepatitis de interfase
2.	Colapso multilobular
•	Exclusión de hepatitis viral
•	Exclusión de enfermedad de Wilson
•	Exclusión de esteatohepatitis no alcohólica
•	Colangiografía por Resonancia magnética
1.	Normal = HAI o enfermedad de ductos pequeños
2.	Anormal: Colangitis esclerosante autoinmune

Tomado de referencia 18, con permiso del autor.

TRATAMIENTO

La meta de la terapia inicial es mejorar la sintomatología, inducir remisión, reducir o eliminar la inflamación hepática, y prolongar la supervivencia (19). No hay indicaciones claras acerca de la duración del tratamiento inmunosupresor, pero después de 3 años de remisión, de acuerdo a los parámetros bioquímicos y en la presencia de resolución histológica de la enfermedad, es posible discontinuar el tratamiento médico, pero se debe realizar una monitorización serológica estricta.

Adicionalmente es recomendable evitar los intentos de suspensión de la terapia durante la pubertad y durante los 3 primeros años luego del diagnóstico, debido a la alta frecuencia de recaídas en esta fases (20).

Se considera remisión cuando existe: recuperación clínica, retorno de niveles normales de transaminasas y de IgG, títulos de anticuerpos negativos o bajos respecto a los puntos de corte e histológicamente disminución del proceso inflamatorio hepático (21).

El tratamiento inicial consiste en el uso de corticoides, como primera posibilidad *prednisolona* 2mg/kg/

día (máximo 60mg/día) e ir disminuyendo la dosis gradualmente en las siguiente 4-8 semanas en paralelo con la disminución de los niveles de transaminasas (se debe realizar seguimiento semanal) para luego iniciar una dosis de mantenimiento de 2.5-5 mg/día. (Se puede usar como monoterapia o en conjunto con azatioprina)

En caso que la terapia con corticoide no logre disminuir a niveles esperados los valores de transaminasas, se añadirá al tratamiento azatioprina a dosis de 0.5 mg/kg/día. En caso de no haber signos de toxicidad por dicho medicamento, se puede aumentar la dosis de 2.0 a 2.5 mg/kg/día, hasta que se logre el control de la enfermedad. Se recalca que la azatioprina se puede usar como monoterapia o en conjunto con prednisolona, aunque debe evitarse en pacientes con ictericia.

Existen otros tratamientos alternativos como por ejemplo la ciclosporina que se ha usado en HAI tipo 1, a dosis de 1-3 mg/kg/día cada 8-12 horas, sin embargo la tasa de remisión al año ha sido peor que cuando se utiliza el tratamiento estándar. Otro de los medicamentos que se han estudiado ha sido la Budesonida (dosis de 3mg cada 8 horas), en comparación con prednisolona (ambos medicamentos en conjunto con azatioprina), y se ha evidenciado que la tasa de remisión al año es mucho menor que la de los pacientes que reciben manejo con prednisolona. En casos refractivos, que son aproximadamente el 10%, se puede usar como alternativa el micofenolato mofetil a dosis de 20mg/kg/día dividido en 2 dosis, máximo hasta 40mg/kg/día (22,23).

La duración del tratamiento inmunosupresor aún se desconoce; sin embargo, se podría suspender solo cuando haya resolución histológica del proceso inflamatorio a nivel hepático, después de 1-2 años de tener pruebas de función hepática y niveles de IgG normales, así mismo anticuerpos con niveles negativos o debajo del corte establecido. Sin embargo, según la experiencia en el hospital King's College, donde se desempeñan los doctores Diego Vergani y Georgina Mieli-Vergani, y como se mencionó previamente el tratamiento mínimo debería ser por lo menos de 3 años por lo cual es importante explicar a los padres que el tratamiento requiere una adecuada adherencia y que generalmente es a largo plazo (24).

Trasplante hepático

Aproximadamente el 10% de niños con hepatitis autoinmune y el 20% con colangitis esclerosante sobrepuesta requieren trasplante hepático, el cual está indicado en pacientes que presentan falla hepática fulminante con encefalopatía, y aquellos quienes desarrollan insuficiencia hepática a pesar del tratamiento médico. A pesar del trasplante, puede haber hepatitis autoinmune recurrente en el 20% de los casos y colangitis esclerosante sobrepuesta en el 70% de los casos. Esta recurrencia no necesariamente es aguda, en la mayoría de los casos ocurre años después de realizado el trasplante; por lo cual en este escenario se deben utilizar dosis altas de corticoides para una inmunosupresión más efectiva (25).

PRONÓSTICO

Los niños con hepatitis autoinmune que responden adecuadamente al tratamiento inmunosupresor, tienen buen

pronóstico, la mayoría con una sobrevivencia a largo plazo adecuada, pero existen algunos pacientes (8.5%) que a pesar del tratamiento, la enfermedad progresa a insuficiencia hepática a los 8-14 años después del diagnóstico. En cuanto a los niños que presentan colangitis esclerosante sobrepuesta, el pronóstico es peor ya que en el 50% de los pacientes el daño ductal progresa paulatinamente (26).

COMPLICACIONES. (Tabla 4)

TABLA 4. COMPLICACIONES
Hepatitis aguda fulminante
Encefalopatía hepática
Insuficiencia hepática
Cirrosis
Muerte

REFERENCIAS

1. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* Elsevier Ltd; 2013 Mar; 41:126–39.
2. Ferri PM, Ferreira AR, Miranda DM, Simões E Silva AC. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children: a challenge for pediatric hepatologists. *World J Gastroenterol.* 2012 Feb 18]; 18(33):4470–3
3. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Nature Publishing Group; 2011 Jun; 8(6):320–9.
4. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* European Association for the Study of the Liver; 2011 Jul; 55(1):171–82.
5. Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD, Girolami E, Giovannelli L, Comparcola D, et al. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jul ;24(7):739–46.
6. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Nature Publishing Group; 2011 Jun; 8(6):320–9.
7. Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD, Girolami E, Giovannelli L, Comparcola D, et al. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jul ;24(7):739–46
8. Roberts E A. Autoimmune hepatitis from the paediatric perspective. *Liver.* 2011 Nov ;31(10):1424–31.
9. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Nature Publishing Group; 2011 Jun; 8(6):320–9.
10. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Nature Publishing Group; 2011 Jun; 8(6):320–9.
11. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* Elsevier Ltd; 2013 Mar; 41:126–39.
12. Vergani D, Mieli-Vergani G. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012 Jun ;42(3):309–21.
13. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* European Association for the Study of the Liver; 2011 Jul; 55(1):171–82.
14. Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child.* 2013 Dec];98(12):1012–7.
15. Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child.* 2013 Dec];98(12):1012–7.
16. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* European Association for the Study of the Liver; 2011 Jul; 55(1):171–82.

17. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* Elsevier Ltd; 2013 Mar; 41:126–39.
18. Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child.* 2013 Dec;98(12):1012–7.
19. Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child.* 2013 Dec;98(12):1012–7.
20. Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD, Girolami E, Giovannelli L, Comparcola D, et al. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jul ;24(7):739–46.
21. Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD, Girolami E, Giovannelli L, Comparcola D, et al. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jul ;24(7):739–46
22. Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD, Girolami E, Giovannelli L, Comparcola D, et al. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jul ;24(7):739–46
23. Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child.* 2013 Dec;98(12):1012–7.
24. Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child.* 2013 Dec;98(12):1012–7.
25. Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults - a comprehensive review. *J Autoimmun.* Elsevier Ltd; 2013 Oct;46:7–16.
26. Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults - a comprehensive review. *J Autoimmun.* Elsevier Ltd; 2013 Oct;46:7–16.