

- a. Comité Nacional de Hepatología, Sociedad Argentina de Pediatría.
- b. Universidad Mayor de San Andrés, Hospital del Seguro Social Universitario, Bolivia.
- c. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, México.
- d. Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- e. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- f. Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.
- g. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- h. Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile.
- i. Centro Médico UGANEP, Bucaramanga, Colombia.
- j. Hospital Infantil de Córdoba, Argentina.
- k. Hospital Alemán y Hospital El Cruce. Buenos Aires, Argentina.
- l. Instituto Nacional de Salud del Niño-San Borja. Perú.
- m. Hospital Universitario de Puebla, BUAP, México.
- n. Hospital Alemán de Buenos Aires, Argentina.

*Correspondencia:*  
Margarita Ramonet:  
margarita.ramonet@gmail.com

*Financiamiento:*  
Ninguno.

*Conflicto de intereses:*  
Ninguno que declarar.

Recibido: 17-9-2021  
Aceptado: 6-12-2021

## Hepatitis autoinmune en pediatría, una revisión del Grupo de Trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN)

*Autoimmune hepatitis in pediatrics, a review by the Working Group of the Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*

Margarita Ramonet<sup>a</sup>, Nelson Ramirez-Rodriguez<sup>b</sup>, Felipe Álvarez Chávez<sup>c</sup>, María C. Arregui<sup>d</sup>, Gustavo Boldrini<sup>e</sup>, Verónica Botero Osorio<sup>f</sup>, Miriam Cuarterolo<sup>g</sup>, Marcela Godoy<sup>h</sup>, Fernando Alonso Medina Monroy<sup>i</sup>, Gabriela Oropeza<sup>j</sup>, Rosana Pérez Carusi<sup>k</sup>, Diana Pérez Rodríguez<sup>l</sup>, Fátima Azereth Reynoso-Zarzosa<sup>m</sup>, Mirta Ciocca<sup>n</sup>

### RESUMEN

La hepatitis autoinmunitaria es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado caracterizada por una interacción compleja entre factores genéticos, respuesta inmunitaria a antígenos presentes en los hepatocitos y alteraciones de la regulación inmunitaria. Presenta una distribución global, con predominio en individuos de sexo femenino. Se clasifica en dos grupos, según el tipo de autoanticuerpos séricos detectados. La forma de presentación más frecuente es la hepatitis aguda (40 %), con síntomas inespecíficos, elevación de aminotransferasas e hipergammaglobulinemia. El tratamiento estándar consiste en la administración de fármacos inmunosupresores. Es una patología compleja, a veces difícil de diagnosticar. Si no se trata de manera adecuada, la mortalidad puede alcanzar el 75 % a los 5 años de evolución.

**Palabras clave:** hepatitis autoinmune, pediatría, tratamiento.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.281>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.281>

**Cómo citar:** Ramonet M, Ramírez-Rodríguez N, Álvarez Chávez F, Arregui MC, et al. Hepatitis autoinmune en pediatría, una revisión del Grupo de Trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Arch Argent Pediatr* 2022;120(4):281-287.

### INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmunitaria (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado que se caracteriza por una interacción compleja entre los factores genéticos, la respuesta inmunitaria a antígenos presentes en los hepatocitos y alteraciones de la regulación inmunitaria. De acuerdo con el perfil serológico, se reconocen dos tipos de HAI: la de tipo 1, con presencia de anticuerpos antimúsculo liso (SMA, por su sigla en inglés) y/o antinucleares (ANA) y la de tipo 2, con anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón de tipo 1 (anti-LKM-1, por su sigla en inglés) y/o anticitosol hepático de tipo 1 (anti-LC-1).<sup>1,2</sup>

La HAI tiene una distribución universal, y predomina en el sexo femenino en una relación 3:1 en el tipo 1, y hasta 9:1 en el tipo 2. Los picos de incidencia son entre los 10 y 11 años para la HAI de tipo 1 y entre los 6 y 7 años para la HAI de tipo 2, la cual predomina en la edad pediátrica.<sup>2,3</sup>

La enfermedad es progresiva y evoluciona hacia la cirrosis con insuficiencia hepática terminal si no se la trata.<sup>3</sup>

## FISIOPATOGENIA

Existen evidencias que, en individuos con predisposición genética, la exposición a factores desencadenantes conduce a un desequilibrio entre la inmunidad efectora y la reguladora, en un ecosistema autoinmunitario particular. Luego de dicha exposición, se han descrito deficiencias o interrupciones en los mecanismos homeostáticos que superan la autotolerancia, y hacen que la agresión autoinmunitaria contra el hígado persista aún en ausencia del desencadenante inicial. Esto obedece a la existencia de mecanismos de “mimetismo molecular” y a la disminución del número y función de las células T reguladoras.<sup>2-6</sup>

La susceptibilidad genética está determinada por la presencia de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (CMH II), más específicamente del locus DR del antígeno leucocitario humano (HLA, por su sigla en inglés) localizado en el brazo corto del cromosoma 6. Según la ascendencia o la región geográfica, existen distintas susceptibilidades de HLA. Los alelos que confieren susceptibilidad para la HAI de tipo 1 son HLA-DR3 y-DR4 (DRB1\*0301 y DRB1\*0401) en europeos y norteamericanos, y el DRB1\*1301 en pacientes pediátricos de América del Sur.<sup>2,4,7,8</sup> En relación con la HAI de tipo 2, en pacientes caucásicos alemanes se encontraron mayor frecuencia del alelo DRB1\*07 y el haplotipo de HLA DRB1\*15-DQB1\*06.<sup>9</sup> En Brasil, los alelos que predisponen a la HAI de tipo 2 fueron el DRB1\*07 y el DRB1\*03, pero estos estudios son limitados por la baja frecuencia de esta patología.<sup>10</sup>

La respuesta inmunitaria consiste en una activación aberrante de células dendríticas hepáticas y la subsecuente rotura de la homeostasis inmunitaria. La reacción inflamatoria es producida por linfocitos T (principalmente T *helper*), linfocitos B, macrófagos y células NK (*natural killer*). Aún se desconoce el factor desencadenante de la respuesta inflamatoria. El mal funcionamiento y la disminución de las células T reguladoras (Treg) podría ser una explicación, ya que se registra un aumento de estas durante el tratamiento efectivo. Dichas células suprimen la proliferación y la respuesta de las citocinas de los linfocitos efectores CD4+ y CD8+ y disminuyen las funciones de los macrófagos, células dendríticas, células NK y linfocitos B.<sup>2-7</sup>

Las Treg desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria y en la prevención de enfermedades

autoinmunitarias, que pueden proporcionar un objetivo terapéutico potencial para esta enfermedad. Sin embargo, el papel de las Treg en la HAI aún no se ha definido. En una revisión, se analizan los estudios relacionados con Treg en varios modelos animales.<sup>11</sup>

El antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), el factor regulador de la transcripción FOXP3 y la molécula de adhesión celular CD62 son marcadores en la superficie celular, involucrados en mecanismos antiinflamatorios. En pacientes con HAI, la cantidad de células T NK se encuentra reducida; esto causa niveles más bajos de interleucina 4 (IL-4) e IL-2, lo cual resulta en la reducción de la expresión de CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico) en células T CD4+, desempeñando un papel fundamental en la autoagresión hepática.<sup>5,6,12,13</sup>

En la hipótesis de la “mímica molecular” y la reactividad cruzada entre epítomos extraños y antígenos hepáticos, diversos agentes virales han sido incluidos como probables desencadenantes: los virus de las hepatitis A, B, C y E; el virus del sarampión; el virus de Epstein-Barr y el virus herpes simple. La mímica molecular se plantea, además, como un posible elemento clave para la autoinmunidad intestinal asociada a microbiomas e inducida por fármacos.<sup>2,3,14</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HAI se centra en una combinación de hallazgos clínicos, bioquímicos, inmunitarios e histológicos, y la exclusión de otras causas de enfermedad hepática.

### Manifestaciones clínicas

En pediatría, la HAI puede manifestarse de distintas formas y es más agresiva que en el adulto. La forma de presentación más frecuente es la hepatitis aguda (aproximadamente el 40 %), con síntomas inespecíficos como anorexia, náuseas, vómitos y artralgias, seguidos de ictericia, coluria y/o acolia. En menor porcentaje, puede comenzar como insuficiencia hepática aguda, en alrededor del 3 % y del 25 % en pacientes con HAI-1 y HAI-2, respectivamente.<sup>3,15,16</sup>

Otras formas de presentación menos frecuentes son: insidiosa, con síntomas inespecíficos predominantes (25-40 %), con complicaciones de la cirrosis (10 %), o asintomática, en la cual el diagnóstico surge de forma incidental (pruebas de función hepática alteradas, hepatoesplenomegalia).

Independientemente del modo de

presentación, cerca de un tercio de los pacientes con HAI tienen cirrosis al momento del diagnóstico, evidenciando el tiempo prolongado de evolución de la enfermedad.<sup>3</sup> Además, pueden presentar un curso fluctuante con recurrencias y remisiones, hecho que puede demorar el diagnóstico e inicio del tratamiento. Es fundamental sospecharla, confirmar rápidamente el diagnóstico e iniciar un tratamiento temprano.

Al examen físico, los pacientes pueden no evidenciar la enfermedad hepática subyacente o presentar ictericia y signos característicos de una enfermedad hepática crónica como telangiectasias, eritema palmar, hepatoesplenomegalia y circulación colateral, entre otros.<sup>17</sup>

El antecedente familiar de enfermedad autoinmunitaria es frecuente en un 40 % de los casos, y aproximadamente el 20 % de los pacientes presenta alguna alteración autoinmunitaria asociada, ya sea presentes en el momento del diagnóstico o en su evolución. Entre estos se incluyen: tiroiditis, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia hemolítica, vitíligo, enfermedad celíaca, diabetes insulino dependiente y otros.<sup>2,3,18</sup>

### Laboratorio

Los hallazgos característicos son la elevación de aminotransferasas (entre 2 y 50 veces los valores normales), hipergammaglobulinemia (aumento de IgG secundaria a la proliferación inespecífica de linfocitos B), hiperbilirrubinemia directa y niveles normales o levemente aumentados de gamma-glutamil transferasa (GGT). El déficit de IgA se encuentra hasta en el 45 % de los pacientes con HAI-2, y en el 9 % de quienes tienen HAI-1. Los niveles de C4a pueden estar disminuidos hasta en el 69 % de los casos.<sup>2,3,14</sup>

En pacientes con cirrosis e hipertensión portal, se observa pancitopenia secundaria a hiperesplenismo. En aquellos que cursan con insuficiencia hepática aguda, se presenta un tiempo de protrombina prolongado que no responde a la administración de vitamina K.

### Autoanticuerpos

Una pieza clave para el diagnóstico de HAI es la detección de autoanticuerpos; sin embargo, estos pueden estar presentes en otras enfermedades, y su hallazgo aislado no confirma el diagnóstico.<sup>2-19</sup>

La serología clásica incluye la detección de autoanticuerpos por inmunofluorescencia que nos permiten diferenciar los 2 tipos de HAI:

- HAI-1 caracterizada por la presencia de ANA y/o SMA.
- HAI-2 que presenta anticuerpos anti LKM1 y/o anti LC-1.

Se ha postulado un tercer grupo caracterizado por la presencia de anticuerpos frente a un antígeno soluble hepático (SLA, por su sigla en inglés) o antígeno hepatopancreático, que actualmente se incluyen dentro de las HAI-1.<sup>3,14</sup>

El 40 % de las HAI-1 y el 80 % de las HAI-2 se diagnostican antes de los 18 años.<sup>2,3,14,15</sup>

En la población pediátrica, las diluciones  $\geq 1:20$  para ANA y SMA, y  $\geq 1:10$  para anti LKM1 son sugestivas de la enfermedad.<sup>2,18</sup>

Existe una forma de HAI seronegativa, presente en aproximadamente el 10 % de los casos, que debe ser considerada una vez descartadas otras etiologías posibles de acuerdo con la edad.

### Histología

La biopsia hepática es importante para la confirmación diagnóstica y permite evaluar la gravedad de la lesión hepática.

La hepatitis de interfase consiste en la invasión de la placa limitante (hepatocitos que rodean el espacio porta) por el infiltrado linfoplasmocitario (integrado por linfocitos T, B y células plasmáticas), que se extiende al lobulillo. Esta es su característica histológica, aunque no es exclusiva de esta entidad.<sup>2,19</sup> Las células plasmáticas suelen ser abundantes en la interfase y en el lobulillo, pero su escasez en el infiltrado inflamatorio no excluye el diagnóstico. La emperipolesis es la capacidad que tienen los linfocitos, plasmocitos y polimorfonucleares de penetrar al citoplasma de otras células; ambas conservan la viabilidad en un 65 % de los casos. Este signo tampoco es específico de la HAI.<sup>2</sup> Los signos histológicos que muestran la progresión de la enfermedad son la hepatitis panlobular, la necrosis en puente y la necrosis masiva. La cirrosis está presente en un 40-80 % de los niños al momento del diagnóstico.<sup>2,3,19-21</sup> Los pacientes que se manifiestan con insuficiencia hepática pueden presentar necrosis hepática masiva.<sup>2</sup>

### Sistema de puntuación diagnóstica

Existe un sistema de puntuación propuesto por el Grupo Internacional para el Estudio de la HAI, desarrollado con fines científicos y simplificado por el mismo grupo. Ambos sistemas fueron implementados para la población de pacientes adultos. El sistema simplificado

demostró una sensibilidad moderada (77 %) y especificidad alta (95 %) para el diagnóstico de HAI en niños.<sup>19,21-25</sup> (Tabla 1).

### Diagnósticos diferenciales

La HAI no se acompaña de hallazgos clínicos, de laboratorio o histológicos patognomónicos. Por este motivo, se requiere una sumatoria de parámetros, que orienten al diagnóstico, y la exclusión de otras entidades como las hepatitis virales B y C crónicas, la enfermedad de Wilson, el déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina y la ingestión de sustancias tóxicas. En aquellos pacientes con presentación aguda deben excluirse otros virus hepatotropos, como los de las hepatitis A y E, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes simple, parvovirus B19 y adenovirus.<sup>2,18,22</sup>

Al abordar un posible diagnóstico de HAI, se debe tener en cuenta que existe una asociación entre la HAI-1 y la colangitis esclerosante, entidad denominada “colangitis esclerosante autoinmunitaria” o “síndrome de superposición”. Se caracteriza por la presencia de parámetros humorales de colestasis y signos de afectación de la vía biliar en la colangiografía.<sup>2,3,22,26</sup>

### Pronóstico

Se trata de una patología compleja, a veces difícil de diagnosticar por el compromiso larvado en niños, en ocasiones con un curso muy agresivo. Si no se trata de forma adecuada, la mortalidad puede alcanzar el 75 % a los 5 años de evolución.<sup>3</sup>

Con el manejo adecuado de la inmunosupresión, hay una respuesta satisfactoria. El tratamiento suele ser prolongado.<sup>2,19</sup>

El trasplante hepático está indicado en aquellos pacientes que desarrollan enfermedad hepática avanzada a pesar del tratamiento inmunosupresor, y para los que se presentan con fallo hepático fulminante.<sup>2,26,27</sup>

### TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en la administración de fármacos inmunosupresores con el objetivo de controlar el proceso inflamatorio hepático.

La remisión de la enfermedad se define como la normalización de los parámetros clínicos, bioquímicos, inmunológicos e histológicos. Se utiliza la asociación de prednisona o prednisolona en dosis de 2 mg/kg/día (máximo: 60 mg/día) y azatioprina 1,5-2 mg/kg/día.<sup>2,3</sup> En el 95 % de los casos, los niveles de aminotransferasas se normalizan dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. La remisión inmunitaria puede ser más lenta. Los pacientes con cirrosis pueden persistir con aumento de IgG.<sup>23</sup> La respuesta histológica es más tardía que la bioquímica y no está indicado realizar biopsia hepática para confirmar la misma.<sup>2</sup> Menos del 10 % presenta respuesta incompleta al tratamiento (mejora de los parámetros bioquímicos), pero sin cumplir con la totalidad de los criterios de remisión mencionados.<sup>3</sup>

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la HAI simplificados

Parámetro	Resultado	Puntaje
Autoanticuerpos:		
ANA o AML	$\geq 1/40$	+1
ANA o AML	$\geq 1/80$	+2
Ac LKM1	$\geq 1/40$	+2
Ac SLA	Positivos	+2
No anticuerpos	Ninguno	0
IgG	Límite superior	+1
	>1,10 veces el límite superior	+2
	normal	0
Hallazgos histológicos	Compatible	+1
	Típicos	+2
	No compatibles	0
Marcadores de hepatitis viral	Ausentes	+2
	Presentes	0

Diagnóstico probable: HAI  $\geq 6$ ; diagnóstico definitivo: HAI  $\geq 7$ .

IgG: inmunoglobulina G; ANA: anticuerpos antinucleares; AML: anticuerpos antimúsculo liso; Ac LKM1: anticuerpos antimicrosoma de hígado y riñón (por su sigla en inglés); Ac SLA: antígeno soluble hepático (por su sigla en inglés).

Adaptada de: Hennes E, et al.<sup>24</sup>

En ocasiones, se presentan efectos adversos que impiden continuar con el tratamiento. En otras circunstancias, el fracaso terapéutico consiste en la falta de mejora de los parámetros bioquímicos a pesar del buen cumplimiento.

Las dosis elevadas de esteroides requeridas al inicio del tratamiento pueden causar efectos adversos moderados a graves, que pueden conducir a una mala adherencia en pacientes adolescentes. Los efectos adversos de la azatioprina son menos frecuentes. Es fundamental el descenso progresivo de las dosis de esteroides a medida que se constata la mejora clínica y de los parámetros bioquímicos. El objetivo fundamental del tratamiento consiste en alcanzar las dosis mínimas necesarias, para mantener la remisión y evitar efectos adversos en el largo plazo.

La ciclosporina se utiliza en ausencia de respuesta o respuesta incompleta al tratamiento convencional o en pacientes que no lo toleran. Se observa efectividad y efectos adversos leves y transitorios en el seguimiento a largo plazo.<sup>26-31</sup>

El tacrolimus es otra alternativa, con indicaciones y utilización similares a la ciclosporina. La budesonida asociada con azatioprina puede resultar efectiva en pacientes no cirróticos, con menos efectos indeseables que la prednisona. El micofenolato mofetil puede utilizarse en casos de intolerancia a la azatioprina. El infliximab, anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y el rituximab, anticuerpo monoclonal contra el receptor de superficie de las células B (anti-CD20), son terapias alternativas posibles, pero los datos que sostienen su uso aún son insuficientes.<sup>32-34</sup>

La recaída de la enfermedad, determinada por el aumento de los niveles de aminotransferasas, con o sin reaparición de síntomas, puede ocurrir después de una remisión completa, por suspensión del tratamiento o por mala adherencia. La reintroducción de la inmunosupresión suele ser efectiva para alcanzar nuevamente la remisión, sin mayores efectos a largo plazo.

En aquellos pacientes que se presentan con falla hepática aguda con encefalopatía o que desarrollan enfermedad hepática avanzada a pesar del tratamiento inmunosupresor (2-3 %), la conducta de elección es el trasplante hepático, con una supervivencia del 91 % al año y del 84 % a los 5 años. La HAI puede recurrir en los niños que recibieron trasplante hepático hasta en un 40 % de los casos.<sup>35-37</sup>

### Suspensión de tratamiento

La HAI tiene buena respuesta al tratamiento inmunosupresor y la frecuencia de recaída después de la suspensión de la medicación en pediatría es del 45-80 %.<sup>2,3</sup> Esta expone a los pacientes al riesgo de dosis más altas de tratamiento inmunosupresor y a la progresión de la enfermedad.

Se requiere un mínimo de 2 años de remisión completa y sostenida (niveles séricos de ALT, AST e IgG normales) como requisito previo para proponer la suspensión del tratamiento y la recomendación de un mínimo de 2-3 años de tratamiento.<sup>2,37,38</sup>

Algunos autores incluyen títulos de anticuerpos por inmunofluorescencia menores de 1:20 (ANA, ASMA).<sup>2</sup> La biopsia hepática previa a la suspensión del tratamiento inmunosupresor está indicada, debido a que la existencia de inflamación residual puede anticipar la recaída aún con normalidad bioquímica. Con base en este protocolo, algunos trabajos demostraron que es posible retirar la medicación tan solo en el 20 % de los pacientes con HAI-1, y en ningún paciente con HAI-2.<sup>2</sup>

El seguimiento de los pacientes debe ser periódico y de por vida, aún luego de suspendida la medicación y a pesar de mantener la remisión.

### SEGUIMIENTO Y TRANSICIÓN

En los controles clínicos se debe evaluar que los niños estén realizando ejercicio en forma regular,<sup>38</sup> reciban aporte de calcio (1000-1500 mg/día) y vitamina D (1000 UI/día) para prevenir la osteoporosis secundaria a la administración de prednisona. Se recomienda una evaluación de la densidad mineral ósea al inicio del tratamiento y luego anualmente.<sup>20,39</sup>

Es conveniente revisar el calendario de inmunizaciones, especialmente contra los virus de las hepatitis A y B, y cada año contra la gripe.<sup>40</sup>

En los pacientes que se suspende la inmunosupresión, se deben medir los niveles de AST, ALT, IgG y autoanticuerpos cada 3 meses durante al menos 5 años.<sup>2,3</sup>

Los avances en el manejo de niños con enfermedad hepática crónica han permitido que muchos sobrevivan hasta la edad adulta, con o sin sus hígados nativos. La transición de la atención médica pediátrica a la práctica del adulto requiere que el personal médico que atiende a adultos tenga conocimiento de la enfermedad. Se considera que la edad ideal para la transición al especialista de adultos es entre los 18 y los 21 años.<sup>41</sup>

Es de vital importancia que cada centro tenga un programa de transición establecido que permita que tanto los niños como sus padres se sientan respaldados, todas sus dudas sean respondidas y exista una continuidad en el manejo por el nuevo equipo tratante.

## CONCLUSIONES

- La HAI es una enfermedad hepática inflamatoria inmunomediada, de causa desconocida, que puede afectar a personas de ambos sexos, de todas las etnias y de todas las edades, aunque predomina en la etapa prepuberal.
- El diagnóstico de la HAI se basa en el cuadro clínico, el aumento de las aminotransferasas, la presencia de autoanticuerpos séricos, la elevación de la IgG y hallazgos histológicos compatibles.
- El tratamiento convencional consiste en la asociación de prednisona o prednisolona a dosis iniciales de 2 mg/kg/día (máximo: 60 mg/día) y azatioprina en dosis de 1,5-2 mg/kg/día.
- El trasplante hepático es el recurso terapéutico para los pacientes que se presentan con falla hepática aguda o que desarrollan enfermedad hepática avanzada a pesar del tratamiento inmunosupresor. ■

## REFERENCIAS

1. Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Paediatric Autoimmune Liver Disease. *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 2:36-46.
2. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722.
3. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):345-60.
4. Alvarez F. Autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(4):382-4.
5. Lapierre P, Béland K, Alvarez F. Pathogenesis of autoimmune hepatitis: from break of tolerance to immune-mediated hepatocyte apoptosis. *Transl Res*. 2007;149(3):107-13.
6. Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(6):653-64.
7. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18017.
8. van Gerven NM, de Boer YS, Zwieters A, Verwer BJ, et al. HLA-DRB1\*03:01 and HLA-DRB1\*04:01 modify the presentation and outcome in autoimmune hepatitis type-1. *Genes Immun*. 2015;16(4):247-52.
9. Czaja AJ, Kruger M, Santrach PJ, Moore SB, Manns MP. Genetic distinctions between types 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(12):2197-200.
10. Bittencourt PL, Goldberg A, Cançado ELR, Porta G, et al. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(7):1906-13.
11. Horst AK, Komashie KG, Neumann K, Diehl L, Tiegs G. Antigen presentation, autoantibody production, and therapeutic targets in autoimmune liver disease. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(1):92-111.
12. Kitz A, Singer E, Hafler D. Regulatory T cells: from discovery to autoimmunity. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(12):a029041.
13. Longhi MS, Hussain MJ, Mitry RR, Arora SK, et al. Functional study of CD4+CD25+ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis. *J Immunol*. 2006;176(7):4484-91.
14. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, et al. Autoimmune Hepatitis—Immunologically Triggered Liver Pathogenesis—Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J Immunol Res*. 2019;2019:9437043.
15. Manns M, Lohse A, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S100-11.
16. Alvarez F. Autoimmune hepatitis. En: Suchy F, Sokol R, Balistreri W (eds). *Liver Disease in Children*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:429-41.
17. Codoñer P. Hepatitis Autoimmune. *An Pediatr Contin*. 2003;1(2):80-5.
18. Ferri PM, Ferreira AR, Miranda DM, Silva AC. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children: A challenge for pediatric hepatologists. *World J Gastroenterol*. 2012;18(33):4470-3.
19. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(2):158-64.
20. Fábrega E, Arias-Loste MT, Llerena S, Iruzubieta P, Crespo García J. Hepatitis autoinmune. *Medicine (Baltimore)*. 2016;12(9):494-504.
21. Tucker SM, Jonas MM, Perez-Atayde AR. Hyaline droplets in Kupffer cells: a novel diagnostic clue for autoimmune hepatitis. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(6):772-8.
22. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929-38.
23. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(5):1540-8.
24. Hennes E, Zeniya M, Czaja A, Parés A, et al. Simplified criteria for the diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.
25. Arcos-Machancoses JV, Molera Busoms C, Tatis EJ, Bovo MV, de Carpi J. Accuracy of the Simplified Criteria for Autoimmune Hepatitis in Children: Systematic Review and Decision Analysis. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(2):147-55.
26. Álvarez F, Ciocca M, Ramonet M. Hepatología para pediatras: guía práctica para el manejo clínico. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Panamericana; 2020.
27. Di Giorgio A, Hadzic N, Dhawan A, Deheragoda M, et al. Seamless Management of Juvenile Autoimmune Liver Disease: Long-Term Medical and Social Outcome. *J Pediatr*. 2020;218:121-9.e3.
28. Nastasio S, Sciveres M, Matarazzo L, Malaventura C, et al. Long-term follow-up of children and young adults with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *Digest Liver Dis*. 2019;51(5):712-8.
29. Alvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco C, Ramonet M, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol*. 1999;30(2):222-7.
30. Cuarterolo M, Ciocca M, Cañero-Velasco C, Ramonet M,

- et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(5):635-9.
31. Cuarterolo M, Ciocca M, López S, de Dávila MT, Álvarez F. Immunosuppressive therapy allows recovery from liver failure in children with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(2):145-9.
  32. Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS, Kamath BM. Second-line agents in pediatric patients with autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(1):6-15.
  33. Efe C, Taii HA, Ytting H, Aehling N, et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line therapies for pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1348-54.
  34. D'Agostino D, Costaguta A, Álvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics.* 2013;132(2):e526-30.
  35. Jossen J, Annunziato R, Kim HS, Chu J, Arnon R. Liver transplantation for children with primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis: UNOS database analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(4):e83-7.
  36. Martin SR, Álvarez F, Anand R, Song C, et al. Outcomes in children who underwent transplantation for autoimmune hepatitis. *Liver Transpl.* 2011;17(4):393-401.
  37. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver.* 2016;10(2):177-203.
  38. Czaja AJ. Review article: permanent drug withdrawal is desirable and achievable for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(10):1043-58.
  39. Peña-Velez R, Almanza-Miranda E. Hepatitis autoinmune en la edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017;74(5):324-33.
  40. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004.
  41. Vajro P, Ferrante L, Lenta S, Mandato C, Persico M. Management of adults with paediatric-onset chronic liver disease: strategic issues for transition care. *Dig Liver Dis.* 2014;46(4):295-301.