

Características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio en hepatitis autoinmune

► Estela Motta^{1,2a*}, Julieta Paradela^{2a}, Marina Verónica Aló^{3a},
María de los Ángeles Blanco^{3a}, Élica Civetta^{3a}

¹ Doctora en Industrias.

² Bioquímica.

³ Médica.

^a Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Oscar E. Alende, Mar del Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina.

* Autora para correspondencia.

Resumen

La hepatitis autoinmune (HAI) es una inflamación hepatocelular progresiva. En la Unidad de Hepatología y Alcoholismo del hospital se atienden aproximadamente 550 pacientes anualmente, muchos de ellos con diagnóstico de HAI. El objetivo de este trabajo fue evaluar las características clínicas, epidemiológicas y los parámetros de laboratorio de pacientes con HAI desde 2012 hasta 2018. Se incluyeron 44 pacientes: 40 con HAI tipo I y 4 seronegativos. El 91% fueron mujeres con edades entre 13 y 68 años; la forma de presentación más frecuente fue la hepatitis aguda. Se realizó biopsia en 32 pacientes; 50% mostraban características de HAI (hepatitis de interfase) y 35% presentaban cirrosis en la histología. El estudio ofrece una imagen aproximada de las particularidades de la HAI de la población atendida en este hospital. Respecto a otras poblaciones, esta comunicación muestra un mayor porcentaje de pacientes de sexo femenino, con alta preponderancia de presentación aguda y de las enfermedades autoinmunes asociadas.

Palabras clave: Hepatitis autoinmune; Presentación clínica; Epidemiología; Autoanticuerpos

Clinical, epidemiological and laboratory characteristics in autoimmune hepatitis

Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) is a progressive hepatocellular inflammation. Approximately 550 patients are treated per year in the Hepatology and Alcoholism Unit of the hospital, many of them with a diagnosis of AIH. The objective was to evaluate clinical and epidemiological characteristics and laboratory parameters of patients with AIH from 2012 to 2018; 44 patients were included, 40 with type I AIH and four seronegative patients. Ninety-one per cent were women aged between 13 and 68 years old. The most frequent form of presentation (54.5%) was acute hepatitis. Thirty-two patients required biopsy; 50% showed features of AIH (interphase hepatitis) and 35% had histologic cirrhosis. The study offers an approximate image of the particularities of AIH in the population treated in this hospital. Compared to other populations, this communication shows a higher percentage of female patients, with a high preponderance of acute presentation and associated autoimmune diseases.

Keywords: Autoimmune hepatitis; Clinical presentation; Epidemiology; Autoantibodies

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais em hepatite autoimune

Resumo

A hepatite autoimune (HAI) é uma inflamação hepatocelular progressiva. Na Unidade de Hepatologia e Alcoolismo do hospital, aproximadamente 550 pacientes são atendidos por ano, muitos deles com diagnóstico de HAI. O objetivo deste trabalho foi avaliar as características clínicas, epidemiológicas e parâmetros laboratoriais de pacientes com HAI de 2012 a 2018. Foram incluídos 44 pacientes, 40 com HAI tipo I e quatro soronegativos. Noventa e um por cento foram mulheres com idades entre 13 e 68 anos; a forma de apresentação mais comum foi a hepatite aguda. Biópsias foram realizadas em 32 pacientes, 50% apresentando características de HAI (hepatite de interface) e 35% com cirrose na histologia. O estudo fornece uma visão aproximada das características da HAI na população atendida neste hospital. Em comparação com outras populações, esta comunicação mostra uma maior proporção de pacientes do sexo feminino, com alta incidência de apresentação aguda e das doenças autoimunes associadas.

Palavras-chave: Hepatite autoimune; Apresentação clínica; Epidemiologia; Autoanticorpos

Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inmunomediada que ataca el hígado a través de una variedad de mecanismos inmunológicos. Ocurre en niños y adultos de todas las edades, aunque a menudo se diagnostica entre la cuarta y la quinta década, con una preponderancia en el sexo femenino. Fue reconocida por primera vez en 1942 por S. Amberg, pero fue J. Waldenström, en 1950, quien la describió en un grupo de pacientes, principalmente mujeres, que poco después de la pubertad presentaban una enfermedad crónica del hígado, con ictericia, niveles elevados de inmunoglobulinas y amenorrea (1). A partir de entonces varios autores describieron la enfermedad con diferentes nombres, y en 1992 el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmunes (GIHA) recomendó el uso de este nombre como el más apropiado para la enfermedad (2).

La HAI se ha considerado durante mucho tiempo como una enfermedad rara, con rangos de prevalencia que varían en todo el mundo desde 4 en Singapur a 42,9 por 100 000 personas en Alaska (3). No existen datos acerca de la prevalencia de HAI en la Argentina y pocos son los estudios epidemiológicos efectuados, pero en un trabajo realizado en este país se observó que la hepatitis autoinmune era una de las causas más comunes de falla hepática fulminante (4).

Se desconoce la etiopatogenia de la enfermedad; se postula que, al igual que muchas enfermedades autoinmunes, se desencadenaría por factores ambientales y por el fracaso de los mecanismos de inmunotolerancia en individuos genéticamente predispuestos (5). Son varios los genes que confieren susceptibilidad a la HAI y la mayoría codifican antígenos leucocitarios humanos (HLA). La asociación más fuerte se encuentra dentro del *locus* HLA-DRB1 con alelos que codifican HLA-DR3

y HLA-DR4. Estudios basados en informes japoneses demostraron que la enfermedad en pacientes de Japón y Argentina estaba más comúnmente asociada a DRB1*0405 y DRB1*0404 (1).

La HAI tiene un carácter oscilante y heterogéneo, con formas de presentación ampliamente variables que incluyen desde pacientes asintomáticos con anormalidades en los *tests* de función hepática, a otros con hepatitis aguda semejando una hepatitis viral y formas severas como falla hepática fulminante. Al menos un tercio de los pacientes pueden tener cirrosis establecida en la biopsia hepática en el momento del diagnóstico (6).

Otras enfermedades autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo 1, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca) se pueden encontrar asociadas en un 20% de los pacientes (5).

No existe una prueba diagnóstica única para la HAI y su diagnóstico se basa en características clínicas, serológicas, bioquímicas y en hallazgos histológicos, junto a una exclusión cuidadosa de otras causas de enfermedad hepática crónica. En 1993 el GIHA codificó los criterios diagnósticos para la HAI y se creó un sistema de puntuación diagnóstica, revisada en 1999 (2) (7).

Los resultados del laboratorio revelan elevación de aminotransferasas (ALAT-ASAT) y gammaglobulinas con anticuerpos circulantes que incluyen anticuerpos antinucleares (ANA), anti-músculo liso (ASMA), anti-actina, SLA/LP, anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (p-ANCA), anti-LKM-1 y anti-LC1 (5) (8). También pueden estar presentes anticuerpos anti-mitocondriales (AMA). La clasificación de HAI en tipo 1 o 2 se basa en el modelo de anticuerpo presente. La de tipo I está caracterizada por la presencia de ANA, ASMA o ambos, mientras que la de tipo II, por la presencia de anti-LKM-1 (5).

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son clínicamente relevantes en HAI. Un patrón homogéneo es el más común. Los ASMA se observan en secciones de riñón, estómago e hígado. El antígeno blanco de los ASMA son las paredes de las arterias; en el estómago se unen a la mucosa *muscularis* y a la lámina propia y los constituyentes de la actina son el blanco específico (5) (6) (7) (9) (10). En el riñón, los ASMA de HAI típicamente tiñen el músculo liso de los vasos, glomérulo y túbulos (patrón VGT). Los títulos de anticuerpos en HAI son iguales o mayores de 1/80. Los anti-LKM-1, marcadores de HAI tipo 2, presentan el patrón en el citoplasma hepatocelular y en la porción P3 de los túbulos renales.

La biopsia hepática habitualmente es necesaria para confirmar el diagnóstico, ya que ofrece una evaluación histológica de la gravedad de la enfermedad y excluye otras causas de hepatitis. No obstante hay que señalar que, si bien hay cambios histológicos característicos, no existe ningún hallazgo específico en la HAI. La histología típicamente muestra un infiltrado linfoplasmocitario periportal que invade la placa limitante, llamado necrosis en sacabocados o hepatitis de interfase. También puede haber inflamación lobular y las células plasmáticas y los eosinófilos frecuentemente están presentes. En general, la inflamación respeta el árbol biliar. La fibrosis está presente en todos los pacientes, menos en los que tienen una forma leve, y provoca una distorsión del parénquima hepático con la aparición de nódulos regenerativos que dan por resultado una cirrosis. Muchos pacientes con presentación aguda pueden tener características de cronicidad en la biopsia hepática, lo que implica que han tenido un período de tiempo prolongado con una enfermedad subclínica (5) (7) (11).

La decisión de tratar un paciente con hepatitis autoinmune se basa en la clínica, laboratorio, histología y los potenciales efectos adversos. La mayoría de los pacientes responden al tratamiento inmunosupresor, lo cual constituye un criterio diagnóstico. El objetivo del tratamiento es inducir y mantener la completa supresión de la actividad inflamatoria, evitando así la progresión a la cirrosis y descompensación hepática. Hay que destacar el hecho de que la fibrosis e incluso la cirrosis en HAI es reversible en un grado significativo con inmunosupresores. El tratamiento se basa en una fase de inducción y una de mantenimiento. La remisión se logra cuando los síntomas clínicos están ausentes y en el laboratorio se normalizan las transaminasas y las inmunoglobulinas (7).

El objetivo de este estudio fue evaluar las formas de presentación, características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes con hepatitis autoinmune atendidos entre los años 2012 y 2018 en la Unidad de Hepatología y Alcoholismo del Hospital Interzonal Dr. Oscar Alende de Mar del Plata.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal.

Se revisaron 44 historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de HAI, que figuran en los registros internos de la unidad y fueron atendidos entre los años 2012 y 2018. El diagnóstico de los pacientes se basó en el sistema de puntuación original revisado del GIHA mostrado en la Tabla I, que incluye parámetros clínicos, de laboratorio e histológicos (2).

Se incluyeron pacientes a partir de 15 años de edad con diagnóstico de HAI probable o definitiva. Se excluyeron pacientes con diagnóstico no concluyente de HAI, pacientes con registros incompletos y pacientes que presentaban enfermedades hepáticas coexistentes como hepatitis virales, enfermedad del hígado graso no alcohólico y enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol.

Se evaluó también la presencia de enfermedades autoinmunes concomitantes.

Perfil de laboratorio de Química Clínica

Se analizaron muestras de sangre venosa en el Laboratorio Central del Hospital Oscar Alende, Mar del Plata. Las concentraciones séricas de las transaminasas glutámico-pirúvica (GPT, intervalo de referencia: 8-33 UI/L), de la transaminasa glutámico-oxalacética (GOT, intervalo de referencia: 4-36 UI/L), de la fosfatasa alcalina (FAL, intervalo de referencia: 60-300 UI/L) y de la bilirrubina total y directa (intervalos de referencia <1 y <0,3 mg/dL, respectivamente) fueron determinadas en un analizador automático BT 3000 plus W (Wiener lab, Roma, Italia). La concentración de protrombina (PT; normal, 70-120%) fue obtenida en un coagulómetro automático ACL 7000 (Werfen, México DF, México).

Perfiles serológicos

Los perfiles serológicos de los pacientes incluyeron los análisis de ANA, ASMA, LKM-1 y AMA. Los ANA se detectaron por inmunofluorescencia indirecta (IFI) usando células HEp2 (NOVA *Lite slides*, Inova Diagnostics). Los ASMA, AMA y LKM-1 se detectaron por IFI utilizando como sustrato secciones de hígado, estómago y riñón de rata (Immunofluor, triple tejido, Biocientífica, Buenos Aires, Argentina). Un título $\geq 1/80$ para ANA, ASMA, AMA y LKM-1 fue considerado positivo. Las concentraciones de inmunoglobulinas séricas se determinaron por el método de inmunoturbidimetría (Architect c4000, Abbott, Illinois, EE.UU.). La serología de hepatitis viral (HAV IgM, HBsAg, Anti-HB *core* (IgM, IgG) y HCV IgG) fue analizada por un inmunoensayo con micropartículas con quimioluminiscencia (CMIA) Architect i 1000 (Abbott, Illinois, EE.UU.).

Tabla I. Sistema de puntuación para el diagnóstico de hepatitis autoinmune

Parámetro	Característica	Score
Sexo	femenino	+2
Relación FAL/TGO (se relaciona con el grado de elevación por encima de los límites normales superiores)	<1,5	+2
	1,5 - 3	0
	>3	-2
Gammaglobulina o IgG (veces por encima del límite superior normal)	>2	+3
	1,5 - 2	+2
	1 - 1,5	+1
	<1	0
ANA, ASMA, o anti anti-LKM-1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA	positivo	-4
Marcadores virales	positivo	-3
	negativo	+3
Fármacos hepatotóxicos	sí	-4
	no	+1
Ingesta media de alcohol	<25 g/día	+2
	>60 g/día	-2
Histología	Hepatitis de interfase	+3
	Infiltrado predominante linfoplasmocitario	+1
	Rosetas	+1
	Nada de lo anterior	-5
	Cambios biliares	-3
	Hallazgos atípicos	-3
Otras enfermedades autoinmunes	presentes	+2
Seropositividad para otros autoanticuerpos definidos (p-ANCA, anti-LCI, anti-SLA, anti-ASGPR, anti-LP)	presentes	+2
HLA DR3 o DR4	presente	+1
Respuesta al tratamiento	completa	+2
	recaída	+3

Criterios diagnósticos de la HAI según el Grupo Internacional sobre la HAI. Puntuación acumulativa: en pretratamiento 15 HAI definitiva; 10-15 HAI probable; postratamiento: 17 HAI definitiva; 12-17 HAI probable; 10 HAI improbable

Las biopsias hepáticas fueron evaluadas por los patólogos del hospital con el objeto de valorar la presencia de hepatitis de interfase, necrosis en puente, infiltrado linfoplasmocitario, patrón de roseta, puntuación de fibrosis y grado general de inflamación.

Análisis estadístico

Todas las variables continuas se expresaron como media, porcentaje y rangos.

Aspectos éticos

El estudio fue revisado y recibió la aprobación del Comité de Bioética de la institución. No requirió consentimiento informado debido al diseño retrospectivo del estudio.

Resultados

En el período analizado en la Unidad se registraron 44 pacientes con HAI. Esta patología representa al 6% de las personas atendidas anualmente y al 15% de aquellas con hepatopatías crónicas. Cuarenta de ellas presentaban autoanticuerpos y correspondían a la HAI tipo I de la clasificación. Según los criterios diagnósticos de la HAI del GIHA, se puede observar que de la totalidad de los pacientes con diagnóstico de HAI, un 10% (n=4), presentaba un *score* entre 10 y 15, que corresponde a una HAI probable, mientras que el 90% presentaba valores por encima de 15, que indican una HAI definitiva.

El 91% eran mujeres. El rango de edad en el momento del diagnóstico fue entre 13 y 68 años; tres pacientes

fueron derivadas del hospital de niños de la ciudad a la unidad para su seguimiento al entrar a la edad adulta. En hombres, el rango de edad fue entre 21 y 64 años. El 60% de las mujeres eran mayores de 40 años en el momento del diagnóstico.

La forma de presentación fue como hepatitis aguda en 24 casos (54,5%) de los cuales 2 pacientes tuvieron una hepatitis aguda grave con un tiempo de protrombina <50% y otros dos una hepatitis fulminante. En 8 pacientes la presentación fue con cirrosis hepática (18,2%) de los cuales dos debutaron con hemorragia digestiva por hipertensión portal. En 12 (27,3%) fue por alteración de las pruebas de función hepática (síndrome citolítico) (Fig. 1).

De los pacientes que se presentaban como hepatitis aguda, 14 tenían una elevación de enzimas hepáticas (GOT y GPT) por encima de 20 veces el valor normal de referencia; de ellos, 8 tenían valores entre 20 y 40 y en 6, el aumento fue de 40 veces, mientras que en aquellos

que se manifestaban con una alteración del hepatograma, la elevación fue menor de 15 veces. La menor elevación enzimática se observó en los pacientes en los que se diagnosticó HAI en el contexto del hallazgo de cirrosis hepática. Una paciente presentó valores de fosfatasa alcalina aumentada por encima de 9 veces respecto del valor normal; sin embargo, la biopsia mostró características de HAI sin lesión de los conductos biliares.

Según los resultados de laboratorio, 40 pacientes (90,9%) tenían autoanticuerpos; el título más preponderante fue de 1/160 en ANA y de 1/80 en ASMA. Cuatro resultaron seronegativos (Fig. 2).

Se observó en 43 pacientes una elevación de gammaglobulinas con un promedio de 2,7 g/dL (rango 1,4-6,09 g/dL).

Se realizó la biopsia en 32 de los enfermos atendidos, de los cuales 16 (50%) mostraban características de HAI (hepatitis de interfase) y 11 (35%) de cirrosis en la histología, mientras que 4 (12%) exhibían ambas

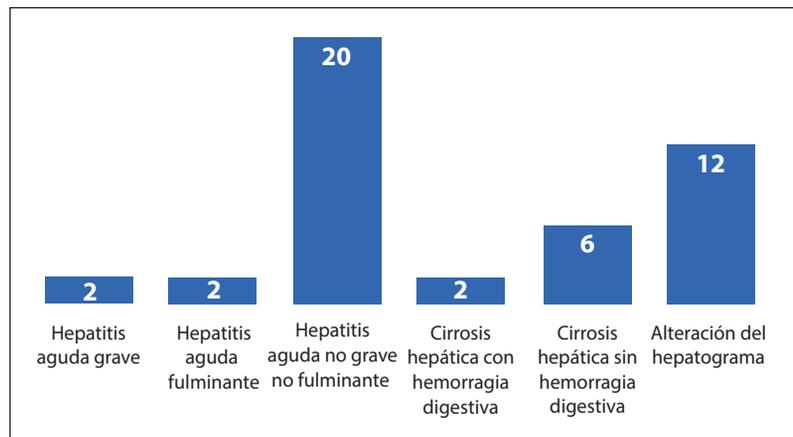


Figura 1. Formas de presentación clínica en el momento del diagnóstico de la hepatitis autoinmune

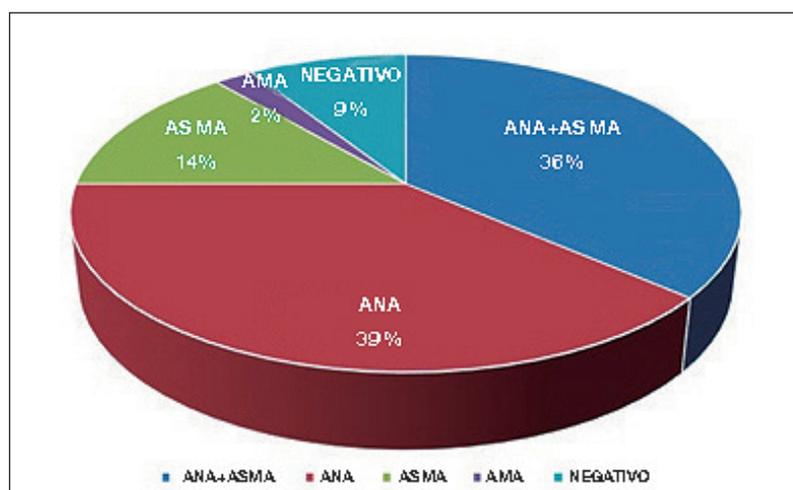


Figura 2. Perfil serológico de los pacientes estudiados: positivos para ANA, ASMA, AMA y seronegativos

características y uno de ellos mostraba únicamente un infiltrado inflamatorio no característico.

Se encontró que 19 pacientes (43,2%) presentaban enfermedades autoinmunes asociadas, 12 con hipotiroidismo, y el resto con enfermedad de Graves, glomerulonefritis membranosa, artritis reumatoidea, colitis ulcerosa, neutropenia autoinmune y síndrome antifosfolípido. Hipotiroidismo asociado a lupus eritematoso sistémico fue diagnosticado en un caso, en tanto se encontró otra paciente con hipotiroidismo, síndrome antifosfolípido y esclerodermia.

Discusión y Conclusiones

En este estudio se mostraron las características epidemiológicas, clínicas, serológicas e histopatológicas de pacientes con HAI en este hospital. Dado que la prevalencia mundial de HAI está entre 12,01 y 22,87 cada 100 000 habitantes, el presente estudio representa aproximadamente entre el 0,41% y el 0,78% del número total estimado de HAI en el país (3).

La etiología autoinmune corresponde al 15% de las hepatopatías crónicas atendidas en esta Unidad, porcentaje similar al referido en países occidentales (1). Se puede destacar que, en la población estudiada, se observó un predominio del sexo femenino (91%) en un porcentaje mayor que el informado por otras publicaciones, 77% en EE.UU. y en el Reino Unido, 83% en Jordania y 75% en Brasil (12). La edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 44 años, excluyendo a los pacientes pediátricos. Ese promedio fue más bajo respecto a otros estudios. Según trabajos realizados en Europa, la edad media de aparición de la enfermedad se encuentra entre los 47,7-50,0 años; en estudios norteamericanos la edad media oscilaba entre 45 y 47 años, cifras similares a las de los estudios de Jordania (44 años) y de Latinoamérica (alrededor de 40 años) (12) (13).

La forma de presentación como hepatitis aguda en un 54,5% fue significativamente mayor que en otros estudios. En Brasil la hepatitis aguda representaba el 35% de los casos (13). Otras publicaciones informaron el comienzo agudo en el 40% de los pacientes (5) (8).

El 41% de los pacientes tenían cirrosis, o bien como forma de presentación, o como hallazgo en la histología, hallazgo similar al de los estudios de Brasil que informaron un 37,5% entre cirrosis compensada y descompensada (13).

Es de destacar el elevado porcentaje de enfermedades autoinmunes asociadas (más del 40%), el cual fue muy superior al referido en otros estudios: 20% en Brasil (13), 20% en Jordania (12). La enfermedad tiroidea fue la que se asoció con más frecuencia, tal como fuera descripto en la literatura (5) (6).

De los 44 pacientes estudiados, el 90,9% presentaba

HAI tipo I y cuatro pacientes fueron informados como seronegativos. La muestra de este estudio arrojó resultados menores de seronegativos respecto a otros estudios: 15% en Brasil (13), 30% en Jordania (12) y 20% en otras publicaciones (5). No se observaron diferencias en la presentación clínica ni en los resultados de laboratorio entre los pacientes HAI seronegativos y HAI tipo I.

El paciente con AMA positivo no presentó características de síndrome de superposición con cirrosis biliar primaria en concordancia con lo informado por Montano-Loza, *et al.* (14).

La importancia de este estudio se basa en ofrecer una imagen aproximada de las particularidades de la HAI de la población que concurre a este hospital.

Los pacientes atendidos mostraron una preponderancia del sexo femenino, con un alto porcentaje de presentación aguda y de enfermedades autoinmunes asociadas, que evidencia diferencias con respecto a otras poblaciones.

Nuevos estudios que amplíen el número de pacientes, basados en los resultados de esta evaluación, permitirán comprender mejor la situación en la Argentina respecto a esta enfermedad.

Agradecimientos

Los autores agradecen por su apoyo en el laboratorio a los técnicos de laboratorio en análisis clínicos y bacteriológicos Marcela Álvarez y Marcelo Zamora.

Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Dra. ESTELA MOTTA
correos electrónicos: estelaleonormotta@hotmail.com;
estemotta@gmail.com; emotta@mdp.edu.ar

Referencias bibliográficas

1. Fallatah HI, Akbar HO. Autoimmune hepatitis as a unique form of an autoimmune liver disease: immunological aspects and clinical overview. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 1-17.
2. 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 (5): 929-38.

3. Lv T, Li M, Zeng N, Zhang J, Li S, Chen S, *et al.* Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34 (10): 1676-84.
4. Mendizabal M, Tagliafichi V, Rubinstein F, Rojas P, Marciano S, Yantorno S, *et al.* Liver transplantation in adults with acute liver failure: outcomes from the Argentinean Transplant Registry. *Ann Hepatol* 2019; 18 (2): 338-44.
5. van Gerven NM, de Boer YS, Mulder CJ, van Nieuwkerk CM, Bouma G. Autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2016 May 21; 22 (19): 4651-61.
6. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol* 2015 Mar 7; 21 (9): 2761-7.
7. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune hepatitis-immunologically triggered liver pathogenesis-diagnostic and therapeutic strategies. *J Immunol Res* 2019 Nov 25; 2019: 9437043.
8. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment. *Hepat Res Treat* 2011; 2011: 390916.
9. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cançado EL, Mackay IR, Manns MP, *et al.* Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004; 41 (4): 677-83.
10. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis —Update 2015. *J Hepatol* 2015 Apr; vol 62 (1): S100-S111.
11. Beer A, Hans PD. Autoimmune hepatitis —is histology conclusive? *Ann Transl Med* 2021; 9 (8): 733.
12. Al-Ani A, *et al.* Clinical characteristics of autoimmune hepatitis in a Middle Eastern population: a tertiary care center experience. *J Clin Med* 2023; 12 (2): 629.
13. Fedrizzi RS, Coral GP, Mattos AA, Mattos ÂZ, Tovo CV. Evaluation of patients with autoimmune hepatitis in a specialized outpatient clinic in Southern Brazil. *Arq Gastroenterol* 2020 Sep-Dec; 57 (4): 361-5.
14. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency, behavior, and prognostic implications of antimitochondrial antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (9): 1047-53.

Recibido: 7 de julio de 2023

Aceptado: 29 de diciembre de 2023