

HEPATITIS INMUNE DE NOVO POSTRASPLANTE HEPÁTICO: ¿AUTOINMUNIDAD O RECHAZO

Sousa Martín J.M.¹, Aguilera García I.², Wichmann Schlip I.²

U.G.C de Gastroenterología y Hepatología.¹ Servicio de Inmunología ². Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

La patología del hígado trasplantado presenta una gran complejidad debido a diversos factores: por una parte hay patología propia del injerto (lesión de isquemia-preservación, rechazo agudo, rechazo crónico, obstrucción biliar etc); por otra parte puede aparecer recurrencia de la enfermedad que motivó el trasplante (VHB, VHC, hepatopatía alcohólica, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune etc) y por último pueden aparecer enfermedades hepáticas de novo (hepatitis B, hepatitis C, hepatitis por citomegalovirus, hepatitis tóxica, hepatitis autoinmune etc). Es habitual que estas enfermedades se puedan solapar, aumentando la dificultad diagnóstica y por tanto, la toma de decisiones terapéuticas. No es de extrañar, por tanto, que aún sigan emergiendo nuevas patologías en el hígado trasplantado.

Historia de la Hepatitis Inmune de Novo

Fue descrita inicialmente en trasplante pediátrico por el grupo del King's Collage en 1996¹ y posteriormente en adultos en 1997 por el grupo del Hospital Gregorio Marañón². Resultaba paradójico que pacientes, sin hepatitis autoinmune previa al trasplante hepático, la desarrollasen tras el mismo en un contexto de inmunosupresión.

En los últimos 10 años han aparecido muchos artículos, con series pequeñas, como consecuencia de un mayor reconocimiento de la enfermedad (Tabla 1). La connotación inicial provocada por la descripción de esta entidad, se ha acompañado de una confusión terminológica, de forma que se ha denominado como hepatitis autoinmune (HAI) de novo postrasplante hepático, hepatitis aloinmune, hepatitis inmune (HI) de novo, hepatitis de células plasmáticas y disfunción del injerto imitando la hepatitis autoinmune; lo cual traduce un desconocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de esta enfermedad. Obviamente esta hepatopatía en el injerto no es de nueva aparición, y en la literatura se pueden encontrar casos de disfunción de injerto y hepatitis crónica de causa desconocida estando, muy probablemente una parte de estos casos, relacionados con la hepatitis inmune de novo.

En los estudios iniciales del grupo del Gregorio Marañón se describía la presencia de un anticuerpo atípico, con patrón de inmunofluorescencia indirecta que recordaba a los

anticuerpos anti-LKM1 y por tanto los denominaron anticuerpos anti LKM atípicos^{2,4}.

En el año 2001 nuestro grupo identificó la diana antigénica de este anticuerpo que correspondía a la Glutación S Transferasa Theta 1 (GSTT1) y por lo tanto, los anticuerpos anti LKM atípicos pasaron a denominarse anti-GSTT1¹⁸.

Posteriormente en 2004 comprobamos la relación existente entre donantes con alelo positivo para GSTT-1 (D+ GSTT1) y receptor nulo (R- GSTT1), como factor determinante para la producción de anticuerpos anti-GSTT1 y la hepatitis inmune de novo⁵.

Etiopatogenia

Varios han sido los factores relacionados con la aparición de la hepatitis inmune de novo:

1. Mismatch GSTT1 donante (+) / receptor (-):

La GSTT1 es una enzima soluble de detoxificación que interviene en el metabolismo de tóxicos químicos (drogas, componentes de la dieta), usando glutatión reducido para conjugar o reducir varios electrolitos diferentes, inactivándolos y facilitando su excreción en la orina o bilis. La GSTT1 y otros enzimas de la familia Glutación S-transferasa (GSTs) juegan un importante papel en la protección de las células frente a la agresión de tóxicos químicos y productos de stress oxidativo. Los individuos que carecen de una o más formas de GSTs o expresan variantes alélicas pueden ser más susceptibles a la acción de los mutágenos. Estudios epidemiológicos sobre genotipo nulo para GSTT1 lo asocian con mayor riesgo de desarrollar diversas neoplasias. Esta es una enzima no universalmente presente en el hígado humano, de tal forma que aproximadamente el 20 % de la población caucásica es portadora del alelo nulo para este enzima. Nuestro hallazgo inicial que relacionaba D (+) R (-) para GSTT1, como condición necesaria para desarrollar hepatitis inmune de novo, ha sido posteriormente confirmado por otros autores^{19, 20}. En base a estos hallazgos, podemos afirmar que la HI de novo en realidad no es un proceso autoinmune (reconocimiento de antígenos en el hígado del donante, que también presentaba

Tabla I. Series publicadas de hepatitis inmune (HI) de novo en trasplante hepático pediátrico y adulto.

		Adulto/ infantil	Nº casos	Prevalencia	Gammapatía onoclonal	Anli-LKM atípico
Kerker (3)	Lancet 1998	Infantil	7	3 %	-	57 %
Salcedo (4)	Hepatology 2002	Adulto	12	3.4%	33 %	100 %
Aguilera -Sousa (5)	Liver Transpl 2004	Adulto	6	5.1 %	83 %	100 %
Clemente (6)	J. Hepatol 2001, Abst	Infantil	9	21 %	-	22 %
Gupta (7)	Transplantation	Infantil	6	5 %	-	-
Petz (8)	Transpl Procee 2002	Infantil	18	11 %	-	-
Henegan (9)	Hepatology 2001	Adulto	7	0.7 %	-	-
Andries (10)	Transplantation 2001	Infantil	11	2.35 %	-	-
Hernandez (11)	J. Ped Gas Nutr 2001	Infantil	5	2.5 %	-	-
Saxena (12)	Hepatology 2001, Abst	Adultos	32	1.91 %	-	-
Clouston (13)	Hepatology 2002, Abst	Adultos	10 (14)	-	-	-
Miyagawa- Hayas (14)	Transplantation 2004	Donante vivo	13			
Kerker (15)	Am J Trasplant 2005	Infantil	13	4.7 %	-	-
Riva (16)	Liver Trasplant 2006	Infantil	9	3.6 %	-	-
Venick (17)	Am J Trasplant 2007	Infantil	41	6.6 %	-	-

el receptor antes del trasplante), sino que es aloinmune (reconocimiento de antígenos del donante, desconocidos para el sistema inmunológico del receptor) lo que desencadena la reacción inmunológica. Por lo tanto, esta entidad sería una forma de rechazo distinto al rechazo agudo y crónico, con manifestaciones bioquímicas, inmunológicas e histológicas autoimmune-like. Previamente se había encontrado una alta prevalencia de autoanticuerpos en receptores de trasplante hepático que presentaban rechazo crónico²¹. Hay otros argumentos a favor de que no se trate de un verdadero proceso autoinmune: hasta la fecha no está descrito en Trasplante Hepático ningún caso de novo de otras hepatopatías autoinmunes (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria), ni tampoco la aparición de hepatitis autoinmune en el contexto de otros trasplantes de órganos (como riñón y corazón) en los que obviamente no se modifican las características inmunológicas y antigénicas del hígado del receptor. Miyagawa-Hayashino y cols han descrito un caso de HI de novo que afectó al injerto auxiliar (trasplante de sólo una parte del hígado del donante, preservando el hígado propio el receptor) pero no al hígado nativo, reforzando la idea de que se trata de un fenómeno aloinmune²².

De los pacientes con incompatibilidad genética para la GSTT1, el 40-50 % producen anticuerpos, y de estos la mitad presentan la enfermedad²³. La incompatibilidad D (+) / Receptor (-) para GSTT1 es condición necesaria pero no suficiente, y debe haber otros factores que determinen la aparición de la enfermedad en los individuos predisuestos.

LA GSTT1 es una enzima que no se expresa de forma exclusiva en el hígado, detectándose también en sangre periférica y riñón. Los anticuerpos Anti-GSTT1 no son exclusivos de hepatitis inmune de novo, ya que pueden aparecer en situaciones en que el sistema inmunológico se ponga en contacto con antígenos procedente de otras personas como en la transfusión sanguínea, embarazo y trasplante renal^{24, 25}, si bien al ser el hígado del paciente negativo para la GSTT1, se pueden producir los anticuerpos pero no la enfermedad ya que carecen de diana antigénica.

No se ha estudiado en trasplante hepático pediátrico si existe una asociación entre los polimorfismos para la GSTT1 y el desarrollo de HI de novo. Sin embargo, se ha descrito la presencia de anticuerpos Anti-LKM atípicos y es probable que estos pudieran corresponder en realidad a anticuerpos anti-GSTT1³⁻⁶.

2. HLA:

Inicialmente se correlacionó la aparición de HI de novo con una mayor prevalencia de haplotipos DR3, DR4 (característicos de la hepatitis autoinmune clásica) en el donante o/y receptor con el convencimiento de que se trataba de un cuadro autoinmune⁴. Estos hallazgos no han sido posteriormente validados¹⁴⁻¹⁷.

3. Virus:

Ha sido estudiada la posible asociación de los virus (Citomegalovirus, Epstein Barr, Herpes 1, VHA, VHC) como desencadenantes de la hepatitis autoinmune clásica en pacientes inmunocompetentes; aunque en algún estudio, en pacientes trasplantados, se ha insinuado esta posible asociación no hay datos que lo avalen.

4. Interferón:

Estudios recientes han mostrado el desarrollo de hepatitis autoinmune de novo en pacientes con cirrosis VHC sometidos a Trasplante y que recibieron interferón y ribavirina como tratamiento de la recurrencia viral²⁶⁻²⁸. Es conocido que en pacientes inmunocompetentes el interferón puede provocar hepatitis autoinmune de novo, pero hasta la fecha no se había descrito en pacientes trasplantados sometidos a inmunosupresión. Es muy probable que este mecanismo sea diferente a la incompatibilidad para la GSTT1 y estos casos si se traten de verdaderos fenómenos de autoinmunidad de novo.

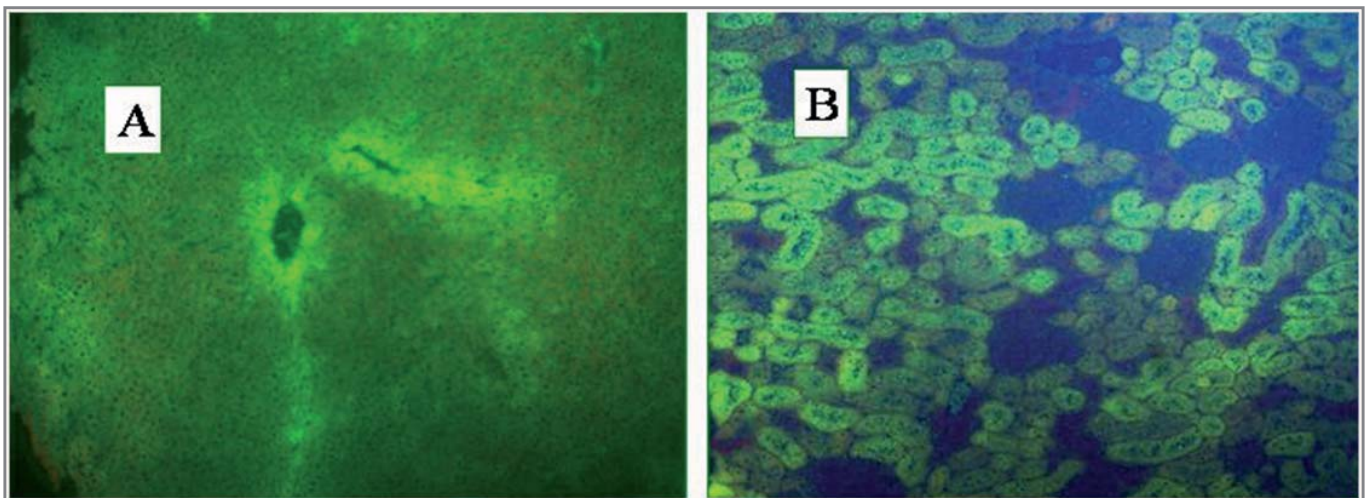


Figura 1

Patrón de inmunofluorescencia indirecta en sustrato triple de rata producido por incubación con suero conteniendo anticuerpos anti-GSTT1. A: Hepatocitos B: túbulos renales.

Clínica

La prevalencia es del 3 % (2-11 % [Tabla 1](#)). El espectro de presentación es variado; desde una forma de hepatitis crónica de causa desconocida postrasplante, hasta disfunción grave del injerto con un cuadro dramático de presentación aguda con deterioro de los parámetros de función hepática, ictericia y muerte del paciente en el caso de que no se trate precozmente con corticoides o sea sometido a retrasplante. En las formas no severas desde el inicio, la progresión a cirrosis, en ausencia de tratamiento, puede ser muy rápida. El diagnóstico suele realizarse con una mediana de 24 meses postrasplante hepático, es excepcional que pueda aparecer antes del 6º mes postrasplante y habitualmente su aparición no se retrasa más allá de los 36 meses. No hay predominio del sexo femenino como ocurre en la HAI clásica²⁹.

Desde el punto de vista analítico es un cuadro predominantemente hepatolítico con transaminasas que oscilan entre 2 y 30 veces sobre los valores normales, la VSG suele estar elevada y destaca la hipergammaglobulinemia, que con cierta frecuencia está asociada a gammapatía monoclonal IgG kappa, a diferencia de los pacientes con hepatitis autoinmune clásica en que es oligoclonal con predominio de IgG. Desde el punto de vista inmunológico pueden parecer ANA, anti SMA, anti-SLA y anti LKM-1, pero hay pacientes en los que el único anticuerpo detectable es anti-GSTT1^{4, 5}.

Histología

Desde el punto de vista histológico, es similar a la hepatitis autoinmune clásica, con necrosis peace meal (sacabocados), infiltrado linfoplasmocitario y presencia de rosetas hepáticas; si bien es más frecuente la necrosis centrolobulillar que en pacientes con HAI clásica^{4,5,13,30}. Es de destacar en este cuadro que, con frecuencia, las alteraciones anatomopatológicas se solapan con otras causas de disfunción tardía del injerto postrasplante (recidiva VHC, hepatitis B, rechazo crónico etc) lo cual confiere una indudable dificultad para el diagnóstico y la elección del tratamiento.

Diagnóstico

Datos que deben inducir a la sospecha clínica serían la hipergammaglobulinemia (en ocasiones con componente monoclonal de gammapatía IgG kappa) y la presencia de anticuerpos anti-GSTT1 ([Figura 1](#)). El elemento fundamental para el diagnóstico lo constituiría la biopsia hepática con necrosis en la interfase y especialmente la presencia de células plasmáticas.

Aunque como se ha comentado anteriormente no es un proceso autoinmune, dada las similitudes con la hepatitis autoinmune clásica, el score de hepatitis autoinmune puede ser aplicado cumpliendo la mayoría de los paciente criterios de diagnóstico probable o definitivo de HAI^{4, 5}. La respuesta a esteroides debe considerarse un elemento imprescindible para confirmar el diagnóstico. La existencia de hepatitis B o C postrasplante no excluyen el mismo, ya que son procesos que con frecuencia se solapan.

El uso no universal de inmunofluorescencia indirecta para el estudio de autoanticuerpos, los distintos reactivos y la falta de sospecha clínica determinan que probablemente es

una enfermedad infradiagnosticada, y que los casos descritos corresponderían a una punta de iceberg de una entidad que debe presentarse de forma más amplia en programas de trasplante y ser más prevalente de los estimado.

Diagnóstico diferencial

Incluye todas las causas de disfunción tardía del injerto (alteración de la bioquímica hepática a partir del tercer mes postrasplante): el rechazo agudo (RA) desde el punto de vista bioquímico es predominantemente un cuadro de colostasis y no hepatolítico. La anatomía patológica del RA muestra que el infiltrado inflamatorio afecta preferentemente al endotelio vascular (endotelitis) del espacio porta y a conductos biliares, y a diferencia de la hepatitis autoinmune es pleomórfico con presencia de PMN. La diferenciación del rechazo crónico (RC) es más fácil desde el punto de vista anatomopatológico, ya que éste es una lesión ductopénica. En ocasiones el rechazo crónico se precede de una fase "hepatítica", con alteraciones inflamatorias sin ductopenia, en la que puede ser difícil de diferenciar de una hepatitis inmune. La entidad en la que el diagnóstico diferencial es más complejo sería la recidiva de hepatitis C.

Aproximadamente un tercio de los trasplantes se realiza en pacientes con VHC, en los cuales la recidiva viral es prácticamente universal. Obviamente la existencia de PCR positiva para VHC postrasplante en este grupo no excluiría el diagnóstico de HI de novo. Prácticamente el 80-90 % de pacientes trasplantados por VHC presenta alteraciones inflamatorias de hepatitis crónica, por lo que en el caso de aparición de HI en estos pacientes las alteraciones histológicas se solaparían a la de la hepatitis C, que son muy similares. De hecho se ha descrito un patrón histológico de recidiva de VHC postrasplante hepático, denominado autoinmune-like³¹, que en realidad es muy probable que corresponda a una hepatitis inmune de novo solapada.

Recientemente se ha usado el término de hepatitis de células plasmáticas, para definir un patrón histológico, en pacientes con recidiva de VHC, atribuible en realidad a hepatitis inmune de novo³⁰. Para aumentar la complejidad del problema, tal como se ha comentado anteriormente, el tratamiento con interferón de la hepatitis C postrasplante hepático se ha asociado a la aparición de hepatitis autoinmune de novo.

Esta entidad presenta diferencias con la hepatitis autoinmune clásica ([Tabla 2](#)).

Tratamiento

El elemento fundamental del tratamiento es el uso de corticoides, que habitualmente se hace a dosis similares a la hepatitis autoinmune clásica (30-60 mgrs de prednisona al inicio, con descenso escalonado) asociado o no a azatioprina^{1, 3, 4, 5, 9, 17, 32}. En trasplante hepático el uso de mofetil Micofenolato ha desplazado a la azatioprina, por lo que éste representa una alternativa a la misma. Con la rapamicina sólo existe experiencia en la HI de novo del trasplante pediátrico¹⁵. La respuesta al tratamiento debe valorarse en función del descenso de la cifra de transaminasas y la normalización de la IgG. En pacientes con hepatitis C asociada, generalmente la actividad hepatolítica se mantiene a pesar del tratamiento, con menor intensidad, debido a la infección viral. En

Tabla II. Diferencias entre hepatitis autoinmune (HAI) clásica y hepatitis inmune de novo (H.I)

	HAI CLÁSICA	HI DE NOVO
Etiología	Autoinmune Desconocida	Autoinmune Incompatibilidad GSTT1 + ?
Sexo	Femenino	No predominio
Curso clínico	Variable	Agresivo
Histología	Necrosis centrolobulillar infrecuente	Necrosis centrolobulillar frecuente
Gammaglobulinas	Hipergammaglobulinemia oligoclonal	Gammapatía monoclonal
Autoanticuerpos	GSTT1 (-)	GSTT1 (+)
Diagnostico	Score HAI	Score HAI ?
Tratamiento	Esteroides / azatioprina CSA / FK 506	Esteroides / azatioprina /MMF

pacientes con buena respuesta analítica al tratamiento no es necesario repetir la histología, salvo que existan dudas diagnósticas, para confirmar la mejoría. A largo plazo los pacientes se mantienen con dosis baja de esteroides (5-10 mgrs de prednisona) asociados habitualmente a azatioprina o mofetil micofenolato. La ciclosporina o tacrolimus se suelen mantener como tratamiento inmunosupresor, si bien, aprovechando el uso de esteroides y azatioprina ó Mofetil micofenolato; los niveles en sangre pueden mantenerse a un dintel más bajo de lo habitual.

Perspectivas futuras

Queda por definir la magnitud real de este problema, muy probablemente infravalorado; por ello, el uso del proteinograma, recuento de inmunoglobulinas, los autoanticuerpos y anticuerpos anti-GSTT1 debería generalizarse en el seguimiento de los pacientes sometidos a trasplante hepático. Hasta la fecha no se conocen cuales son los factores que determinan la aparición de la enfermedad en pacientes que cumple la condición GSTT1 receptor (-) / donante (+) y tampoco se ha estudiado la influencia de otros polimorfismos genéticos asociados a la misma.

Se desconoce si la HI de novo en pacientes pediátricos corresponde a la misma entidad que en paciente adultos, o si en realidad presentan una etiopatogenia diferente. Por último debe delimitarse el papel del uso del interferón como desencadenante de HI de novo y si, en estos casos, en realidad no correspondería a una entidad distinta más próxima a la hepatitis autoinmune clásica.

Bibliografía

1. Kerker N, Hadzic N, Davies ET, et al. Grafo dysfunction associated with autoimmunity in paediatric liver transplantation. *Hepatology* 1996; 24: 235 (Abstr).
2. Hernandez-Albújar A, Alvarez E, Salcedo M, Piqueras B, Durán FG, Bañares R, Rodríguez-Mahou M, et al. Autoimmune mediated liver disease after liver transplantation (LT) [Abstract]. *J Hepatol* 1997; 26 (Suppl 1):152A (Abstr).
3. Kerker N, Hadzic N, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, Heaton ND, Vergani D, Mieli-Vergani G. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* 1998; 351: 409-13.
4. Salcedo M, Vaquero J, Bañares R, Rodríguez-Mahou M, Alvarez E, Vicario JL, Hernández-Albújar A, Tísca JL, Rincón D, Alonso

- S, De Diego A, Clemente G. Response to steroids in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Hepatology*. 2002; 35: 349-56.
5. Aguilera I, Sousa JM, Gavilán F, Bernardos A, Wichmann I, Nuñez-Roldán A. Glutathione S-transferase T1 mismatch constitutes a risk factor for de novo immune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1166-72.
 6. Clemente MG, Vajro P, Musu MP, Cicotto L, Ciccimarra E, Mandato C, De Virgiliis S. Autoimmune manifestations in children transplanted for non-autoimmune liver diseases [Abstract]. *J Hepatol* 2001; 34(Suppl 1): 45A (Abstr).
 7. Gupta P, Hart J, Millis JM, Cronin D, Brady L. De novo hepatitis with autoimmune antibodies and atypical histology: a rare cause of late graft dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 664-8.
 8. Petz W, Sonzogni A, Bertani A, Spada M, Lucianetti A, Colledan M, Gridelli B. A cause of late graft dysfunction after pediatric liver transplantation: de novo autoimmune hepatitis. *Transplant Proc*. 2002; 34: 1958-9.
 9. Heneghan MA, Portmann BC, Norris SM, Williams R, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, O'Grady JG. Graft dysfunction mimicking autoimmune hepatitis following liver transplantation in adults. *Hepatology* 2001; 34: 464-70.
 10. Andries S, Casamayou L, Sempoux C, Bulet M, Reding R, Bernard Otte J, Buts JP, Sokal E. Posttransplant immune hepatitis in pediatric liver transplant recipients: incidence and maintenance therapy with azathioprine. *Transplantation* 2001; 72: 267-72.
 11. Hernandez HM, Kovarik P, Whittington PF, Alonso EM. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 131-6.
 12. Saxena R, Sukma M, Kim-Schulger L, Shneider B, Emre S, Thung SN. Post transplant autoimmune hepatitis [abstract]. *Hepatology* 2001; 44: 292 (Abstr).
 13. Clouston AD, Nicolaidis S, McCullen M, FaFawcett J, Crawford DH. Centrilobular hepatitis with elevated autoantibody titers after liver transplantation. Autoimmune hepatitis or a form of rejection? *Hepatology* 2002; 36: 658A (Abstr).
 14. Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, Hayashino Y, Sakurai T, Minamiguchi S, Tanaka K, Manabe T. Outcome and risk factors of de novo autoimmune hepatitis in living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 128-35.
 15. Kerkar N, Dugan C, Rumbo C, Morotti RA, Gondolesi G, Shneider BL, Emre S. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2005; 5: 1085-9.
 16. Riva S, Sonzogni A, Bravi M, Bertani A, Alessio MG, Candusso M, Stroppa P, Melzi ML, Spada M, Gridelli B, Colledan M, Torre G. Late graft dysfunction and autoantibodies after liver transplantation in children: preliminary results of an Italian experience. *Liver Transpl* 2006; 12: 573-7.
 17. Venick RS, McDiarmid SV, Farmer DG, Gornbein J, Martin MG, Vargas JH, Ament ME, Busutil RW. Rejection and steroid dependence: unique risk factors in the development of pediatric post-transplant de novo autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2007; 7: 955-63.
 18. Aguilera I, Wichmann I, Sousa JM, Bernardos A, Franco E, García-Lozano JR, Núñez-Roldán A. Antibodies against glutathione S-transferase T1 (GSTT1) in patients with de novo immune hepatitis following liver transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2001; 126: 535-9.
 19. Clouston A, Campbell C, Lynch S, Jonsson J, Balderson G, Barrie H, Crawford D. Unexplained late centrilobular hepatitis after liver transplantation – relationship to autoimmune hepatitis and GST-T1 mismatch. *Hepatology* 2005; 42 (suppl): 334A (Abstr).
 20. Rodriguez-Mahou M, Salcedo M, Fernandez-Cruz E, Tiscar JL, Bañares R, Clemente G, Vicario JL, Alvarez E, Rodriguez-Sainz C. Antibodies against glutathione S-transferase T1 (GSTT1) in patients with GSTT1 null genotype as prognostic marker: long-term follow-up after liver transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 1126-9.
 21. Dubel L, Farges O, Johanet C, Sebah M, Bismuth H. High incidence of antitissue antibodies in patients experiencing chronic liver allograft rejection. *Transplantation* 1998;65; 1072-1075.
 22. Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Sakurai T, Shirase T, Manabe T, Egawa H. De novo autoimmune hepatitis affecting allograft but not the native liver in auxiliary partial orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2003; 76: 271-2
 23. Sousa J.M, Aguilera I, Wichmann I, Gavilán F, Pascasio JM, Ferrer T, Sayago M, Núñez-Roldán A, Márquez JL, Bernardos A. Outcome of liver transplantation in patients with Glutathione S-Transferase T1 donor / recipient mismatch and de novo immune hepatitis. *Hepatology* 2005; 44: 409A (Abstr).
 24. Wichmann I, Aguilera I, Sousa JM, Bernardos A, García Núñez EJ, Vigil E, Magariño R, Magariño I, Torres A, Núñez-Roldán A. Antibodies against glutathione S-transferase T1 in non-solid organ transplanted patients. *Transfusion* 2006; 46: 1505-9.
 25. Aguilera I, Wichmann I, Gentil MA, Gonzalez-Escribano F, Nuñez-Roldán A. Alloimmune response against donor glutathione S-transferase T1 antigen in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 345-50.
 26. Cholongitas E, Samonakis D, Patch D, Senzolo M, Burroughs AK, Quaglia A, Dhillon A. Induction of autoimmune hepatitis by pegylated interferon in a liver transplant patient with recurrent hepatitis C virus. *Transplantation* 2006; 81: 488-90.
 27. Kontorinis N, Agarwal K, Elhajj N, Fiel MI, Schiano TD. Pegylated interferon-induced immune-mediated hepatitis post-liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 827-30.
 28. Berardi S, Lodato F, Gramenzi A, D'Errico A, Lenzi M, Bontadini A, Morelli MC, Tamè MR, Piscaglia F, Biselli M, Sama C, Mazzella G, Pinna AD, Grazi G, Bernardi M, Andreone P. High incidence of allograft dysfunction in liver transplanted patients treated with pegylated-interferon alpha-2b and ribavirin for hepatitis C recurrence: possible de novo autoimmune hepatitis? *Gut* 2007; 56: 237-42.
 29. Salcedo M, Pons JA, Sousa JM et al. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34: 49 (Abstr).
 30. Fiel MI, Agarwal K, Stanca C, Elhajj N, Kontorinis N, Thung SN, Schiano TD. Posttransplant plasma cell hepatitis (de novo autoimmune hepatitis) is a variant of rejection and may lead to a negative outcome in patients with hepatitis C virus. *Liver Transpl*. 2008; 14: 861-71.
 31. Khettry U, Huang WY, Simpson MA, Pomfret EA, Pomposelli JJ, Lewis WD, Jenkins RL, Gordon FD. Patterns of recurrent hepatitis C after liver transplantation in a recent cohort of patients. *Hum Pathol* 2007; 38: 443-52.
 32. Gibelli NE, Tannuri U, Mello ES, Cançado ER, Santos MM, Ayoub AA, Maksoud-Filho JG, Velhote MC, Silva MM, Pinho-Apezatto ML, Maksoud JG. Successful treatment of de novo autoimmune hepatitis and cirrhosis after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 371-6.