

HEPATITIS AUTOINMUNE. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN Y DE LOS CASOS RESISTENTES.

F. Aranguren¹, M.A. Simón²

¹Hospital Ernest Lluch Calatayud. ²Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

Resumen

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria hepática de evolución progresiva que afecta principalmente a mujeres. Se caracteriza por la presencia de elevación de las cifras de transaminasas, Inmunoglobulina G, presencia de auto anticuerpos e histológicamente por hepatitis periportal (en sacabocados) y por la ausencia de otras enfermedades hepáticas conocidas. El objetivo del tratamiento es obtener la remisión completa y rápida para prevenir la progresión hepática y mantener al paciente con la mínima cantidad posible de medicación. La eficacia del tratamiento es del 80%. La decisión del tratamiento depende de: clínica, analítica e histología. Los esquemas de tratamiento están basados en el uso de corticoides, asociados o no a azatioprina.

En los casos que no responden al tratamiento de mantenimiento, bien por no respuesta o por intolerancia, se han ensayado varias estrategias: Aumentar la dosis de corticoides y azatioprina y uso de Ciclosporina y Tacrolimus, pero no hay datos controlados de su eficacia. Mofetil Micofenolato es útil en los casos de intolerancia a Azatioprina. En el caso de fracasar los tratamientos, se debe considerar el trasplante hepático, que determina una supervivencia del 96% a 5 años.

Palabras clave: Hepatitis autoinmune. Tratamiento.

CORRESPONDENCIA

Miguel Angel Simón
Hospital Clínico Universitario
Servicio de Aparato Digestivo
Avenida San Juan Bosco 15 - 50009 Zaragoza
Teléfono: 976 556400
masimonmarco@gmail.com

Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad necro-inflamatoria del hígado poco frecuente, de curso progresivo y de predominio en el sexo femenino, pero puede presentar una mala evolución clínica cuando no se instaura un tratamiento adecuado^{1,2}. Aunque es una enfermedad de gran heterogenicidad, se caracteriza por un curso clínico fluctuante, elevación de ALT, hipergammaglobulinemia (IgG), presencia de auto-anticuerpos circulantes y una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor.

Historia natural

Existen pocos estudios acerca de la historia natural de la HAI. De hecho, los últimos ensayos clínicos controlados sobre la eficacia del tratamiento inmunosupresor con grupo control datan de los años 70-80³. Dada la época en la que fueron realizados, no se pudo disponer de serología específica del virus de la hepatitis C, y por tanto no se pudo excluir la presencia de dicha infección. De todas maneras, estos estudios demostraron que el tratamiento con inmunosupresores (corticoides±azatioprina) mejoraba la supervivencia de una manera significativa. Por el contrario, aquellos pacientes que no recibieron tratamiento tenían una supervivencia disminuida, 50% y 10% a los 5 y 10 años respectivamente.

La presentación clínica es muy variable: Un 20-25% son asintomáticos y el 30% de los pacientes adultos con HAI presentan características histológicas de cirrosis hepática en el momento del diagnóstico. La eficacia del tratamiento en este subgrupo es muy similar a los pacientes sin cirrosis y deben ser tratados con la misma pauta, aunque la recidiva es mas frecuente⁴. Los pacientes ancianos, a pesar de tener un mayor

grado de afectación histológica en el momento del diagnóstico, tienen una respuesta al tratamiento inmunosupresor similar a los pacientes más jóvenes⁵.

Indicaciones y objetivo del tratamiento

Recientemente se han publicado guías de consenso de la Asociación Americana para estudio del Hígado (AASLD)²³ y de la Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG)⁴³. En ellas se establecen los criterios de tratamiento (**Tabla 1**). Los pacientes con niveles de AST y ALT superiores a 10 veces el límite superior de lo normal (LSN); o AST/ALT 5 veces el LSN, acompañados de una elevación de gammaglobulinas 2 veces el LSN o la presencia de necrosis en puentes en la biopsia constituyen indicación absoluta de tratamiento. La presencia de síntomas como artralgias, ictericia, elevaciones inferiores de transaminasas o la presencia de hepatitis de interfase en la biopsia hepática son indicaciones relativas de tratamiento⁶.

La indicación de tratamiento en pacientes con síntomas moderados o con alteraciones bioquímicas o histológicas leves es incierta y deben ser individualizadas en cada caso. Aunque la resolución espontánea es posible en algunos pacientes, el porcentaje de pacientes que presentan mejoría es inferior a los pacientes que reciben tratamiento (12% vs 63%) y además ésta es más lenta. Además, algunos estudios han demostrado que tienen una supervivencia a los 10 años inferior a los pacientes tratados (67% vs 98%). Es por esto que muchos expertos apoyan la idea de tratar estos pacientes sobre todo en el caso de pacientes jóvenes. Sin embargo, en otros pacientes, a la hora de tomar una decisión acerca del tratamiento, debemos de valorar la posibilidad de resolución espontánea frente a la tasa de efectos adversos del mismo⁷.

Los pacientes con enfermedad inactiva, incluso con cirrosis, no se benefician del tratamiento inmunosupresor⁸. Los pacientes con diabetes mal controlada, compresión vertebral, alteraciones psicóticas u osteoporosis grave también son malos candidatos al tratamiento médico. Finalmente, la azatioprina debe ser evitada en pacientes con citopenias graves (recuento de leucocitos inferior a 2.500/mm³ o plaquetas inferiores a 50.000/mm³) o en caso de deficiencia completa de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TMTP). Dada la

poca frecuencia de esta posibilidad (0,3-0,5%), no se aconseja realizarla de rutina excepto en presencia de leucopenia^{9, 27}.

El objetivo del tratamiento es lograr la remisión de la HAI, que viene definida por la completa normalización de las cifras de ALT y gammaglobulina y la desaparición de la actividad inflamatoria histológica¹⁰. Podemos distinguir en el tratamiento varias fases: Inducción de la remisión, mantenimiento de la remisión y tratamiento de la recaída.

Los criterios de remisión definidos por la AASLD²³ incluyen la ausencia de síntomas, la normalización de los niveles séricos de aminotransferasas, gammaglobulinas y bilirrubina, y la ausencia de hepatitis de interfase en la biopsia hepática²³.

Tratamiento de inducción de la remisión. Regímenes estándar.

El tratamiento de inducción para la HAI se basa en la administración de prednisona o prednisolona, sola o en combinación con azatioprina. Este tratamiento, ha demostrado en los estudios controlados una mejoría de los síntomas, de las alteraciones bioquímicas y de la actividad histológica en la mayoría de los pacientes^{1, 11}. Además, previene la fibrosis hepática¹² y aumenta la supervivencia hasta un 80% a los 20 años¹³. Los estudios iniciales demostraron la superioridad de ambos regímenes frente a placebo; sin embargo, el grupo de tratamiento combinado presentó menos efectos adversos que la monoterapia de prednisona (10% vs 44%)¹⁴, por lo que se prefiere el tratamiento combinado. Por otro lado, la monoterapia con prednisona estaría indicada en pacientes con citopenias graves, en mujeres embarazadas, en pacientes con neoplasias activas y en aquellos con deficiencia completa de TPMT^{15, 16}.

Se recomienda comenzar con una dosis de 30 mg/día de prednisona, combinada con 1-2 mg/Kgr/día de azatioprina, o en caso de monoterapia con prednisona la dosis de inicio es de 40-60 mg/día¹⁸. (**Tabla 2**) Las dosis de prednisona se pueden ir reduciendo progresivamente de forma individualizada para mantener la remisión. Una vez alcanzada la dosis de 20 mg/día, la reducción será de 5 mg

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento inmunosupresor.

Absolutas	Relativas	No indicación
AST \geq 10 veces LSN	Síntomas (astenia, artralgias, ictericia)	Asintomático, con AST y gammaglobulina normal
AST \geq 5 veces LSN y gammaglobulina \geq 2 veces LSN	AST o gammaglobulina menor	Cirrosis inactiva o inflamación portal leve
Puentes de necrosis o necrosis multiacinar	Hepatitis de interfase	Citopenia grave o deficiencia completa de TPMT (en el caso de azatioprina)
Síntomas incapacitantes	Osteopenia, inestabilidad emocional, HTA, diabetes o citopenias	Compresión vertebral, psicosis, HTA o diabetes mal controlada, intolerancia previa a prednisona o azatioprina

Tabla 2. Regímenes de tratamiento inmunosupresor estándar.

	Monoterapia	Terapia combinada	
	Prednisona (mg/día)	Prednisona (mg/día)	Azatioprina (mg/kg/día)
Semana 1	60	30	1-2
Semana 2	40	20	1-2
Semana 3	30	15	1-2
Semana 4	30	15	1-2
Mantenimiento	20 y por debajo	10	

semanales, hasta alcanzar dosis de 10 mg/día. Posteriormente se puede reducir 2.5 mg a la semana hasta llegar a los 5 mg/día. El objetivo de la reducción de la dosis va encaminado a encontrar una dosis de mantenimiento óptima de forma individualizada en cada paciente, una vez alcanzada la remisión de la enfermedad.

El régimen tratamiento de mantenimiento se continúa hasta la resolución de la enfermedad, el fracaso del tratamiento o la intolerancia a la medicación¹⁷.

Una de las variables más importante en la respuesta al tratamiento de la HAI es la adherencia. En la mayoría de los casos la recidiva es debida a errores en los cambios de la medicación y/o de la dosis.

Los resultados del tratamiento varían en dependencia de los criterios utilizados. Así aplicando el criterio antiguo de respuesta como el descenso de la ALT hasta <2 veces LSN, un 63% alcanzan la remisión, pero este valor es del 43% cuando se utiliza como criterio de remisión la normalización de ALT^{20, 44}. Un 13% tienen efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento y un 10% tienen fracaso del mismo. La tasa de respuesta incompleta varía del 13% al 55%.

Mantenimiento de la remisión. Decisión de parar el tratamiento.

Un 21% de los pacientes con HAI alcanzan una remisión sostenida de la enfermedad a largo plazo sin tratamiento, por lo que parece razonable el intentar suspender el tratamiento inmunosupresor¹⁸. Para poder suspender el tratamiento se deben normalizar los niveles séricos de AST, ALT, bilirrubina y gammaglobulinas y comprobar en estos pacientes la normalización de la inflamación de la histología hepática¹⁹. Por ello, la realización de la biopsia hepática, es el único método seguro para confirmar la eficacia del tratamiento. Dado que la histología tarda en mejorar de 3 a 6 meses después de la normalización de los parámetros bioquímicos, la biopsia hepática debe realizarse al menos 8 meses después de normalizarse la analítica.

En los pacientes que presentan hepatitis de interfase en la biopsia de seguimiento o cirrosis establecida no se

debe suspender el tratamiento por el gran riesgo de recidiva (Tabla 3).

La mayoría de los pacientes que responden al tratamiento (77%) lo hacen en los primeros 24 meses. Si por el contrario no se alcanza la remisión en los primeros 24 meses, los pacientes desarrollan más efectos adversos. Algunos autores consideran que la obtención de mejoría clínica e histológica durante los primeros 24 meses de tratamiento podría ser suficiente para plantearse el cese del mismo, realizando una monitorización estrecha de la analítica²². Pero también es conocido que la recidiva es menor cuando la duración del tratamiento de mantenimiento es de más de 4 años frente a tratamientos de solo 2 años (33% vs 90%), por lo que se debe mantener el tratamiento al menos 4 años antes de decidir la suspensión del mismo en los pacientes que hayan normalizado la analítica y no presenten signos de inflamación en la biopsia hepática⁴⁵. La suspensión del tratamiento también debe considerarse en caso de presentar signos de intolerancia al medicamento.

Tratamiento de la recidiva

Un 79% de los pacientes que alcanzan la remisión de la enfermedad y suspenden el tratamiento médico presentan recidiva de la HAI. Su presencia determina una mayor progresión de la enfermedad, ya que desarrollan cirrosis con más frecuencia (38% vs 5%) y requieren trasplante hepático

Tabla 3. Hallazgos histológicos y riesgo de recidiva durante el tratamiento.

Signos histológicos	Riesgo de recidiva (%)
Arquitectura hepática normal	20
Mejoría a hepatitis portal	50
Células plasmáticas portales residuales	31
Progresión a cirrosis	100
Persistencia de hepatitis de interfase	100

Tabla 4. Factores predictivos de mala respuesta al tratamiento.

Cirrosis HAI tipo II Edad joven Aumento de bilirrubina sérica Forma aguda de presentación HLA DRB1*03 Alto índice de MELD (>12 pts)

o fallecen de insuficiencia hepática con mayor probabilidad (20% vs 0%) que los pacientes que no presentan recidiva²⁸.

De la misma forma, la frecuencia de efectos adversos también aumenta con el número de recidivas y de retratamientos. Estos datos justifican la instauración de un régimen de mantenimiento a largo plazo para prevenir la recidiva tras la primera recidiva²³. Azatioprina es el fármaco de elección para el tratamiento a largo plazo, ya que mantiene la remisión de la HAI con menos efectos secundarios²⁹.

Inmediatamente tras aparecer la recidiva, debería reinstaurarse el tratamiento estándar con corticoides ± azatioprina, cuya dosis debería ser disminuida de forma

paulatina hasta alcanzar la dosis de mantenimiento después de 4 semanas. Una vez se obtiene la normalización de los niveles de transaminasas y de gammaglobulinas, se debe aumentar la dosis de azatioprina (2 mg/Kgr/día), retirándose los esteroides de forma progresiva y continuando con azatioprina en monoterapia de forma indefinida²³. Un tratamiento de mantenimiento alternativo para pacientes con citopenias importantes o con intolerancia a azatioprina sería administrar prednisona a la dosis más baja necesaria para mantener niveles normales de transaminasas, o niveles cercanos a la normalidad (por debajo del doble del LSN)³⁰.

Los factores asociados a un mayor riesgo de recidiva son: los valores elevados de ALT y gammaglobulina y un duración corta del tratamiento. Así la posibilidad de recidiva es del 90% en el caso de mantener el tratamiento menos de 2 años y solo del 33% cuando se mantiene el tratamiento más de 4 años⁴⁵.

Efectos adversos (Tabla 5)

Los efectos adversos del tratamiento de la HAI obligan a reducir la dosis o la retirada prematura del fármaco en el 13% de los pacientes²⁶. Efectos como la diabetes, citopenia,

Tabla 5. Efectos adversos relacionados con el tratamiento estándar de la HAI.

Relacionados con la prednisona		Relacionados con la azatioprina	
Tipo	Frecuencia	Tipo	Frecuencia
Cosméticos (leves)	80% (después de 2 a.)	Hematológicos (leves)	46%
Cara de luna llena		Citopenia	
Ganancia de peso			
Estrías dorsales		Hematológicos (graves)	6 %
Hirsutismo		Trombocitopenia	
Alopecia		Leucopenia	
Somáticos (generalmente leves)			
Inestabilidad emocional		Somáticos (leves)	5 %
Intolerancia a la glucosa		Náuseas	
Cataratas		Vómitos	
Somáticos (graves)	13 %	Rash	
Osteopenia		Fiebre	
Compresión vertebral		Artralgias	
Diabetes		Neoplásicos	3 %
Psicosis		Tipos celulares no hepáticos	
HTA		Hematológicos/entéricos	Raros
Inflamatorias/neoplásicas		Aplasia de médula ósea	
Pancreatitis		Atrofia de las vellosidades	
Infección oportunistica		Malabsorción	
Neoplasia maligna		Efectos teratogénicos (durante embarazo)	Raros (teóricos)

náuseas, labilidad emocional y la hipertensión son dosis-dependientes, y por tanto pueden mejorar con la disminución de la dosis¹⁷. Reacciones graves, como pueden ser la psicosis, citopenias graves y la osteopenia sintomática, justifican la retirada del fármaco. En estos pacientes, se continuará el tratamiento con el fármaco tolerado por el paciente en monoterapia, ajustando su dosis para mantener la supresión de la actividad inflamatoria. La medición de la actividad de la (TPMT), no ha demostrado ser predictiva de la toxicidad inducida por azatioprina a las dosis usadas en el tratamiento de la HAI (50-150 mg/día). Por tanto, la realización del cribado de su actividad enzimática no se ha establecido como medida de rutina en estos pacientes²⁷.

Fracaso del tratamiento

Aproximadamente el 10% de los pacientes presentan deterioro clínico y analítico a pesar del cumplimiento del tratamiento convencional²³. El fracaso del tratamiento viene definido por la elevación de ALT, bilirrubina y/o el mantenimiento de la actividad histológica, que lleva al desarrollo de cirrosis hepática o a la aparición de complicaciones con riesgo de muerte o necesidad de trasplante hepático. Es más frecuente en pacientes con cirrosis, en aquellos que debutan como hepatitis aguda, los que desarrollan la enfermedad a edades más tempranas o tienen una mayor duración de la misma antes del inicio del tratamiento, y aquellos con haplotipo HLA DR3 y/o HLA B8 (Tabla 4)²⁴. También se ha demostrado que los pacientes con puntuación MELD >12 al inicio del tratamiento tan apenas tienen una posibilidad de entrar en remisión y se debe evaluar otras estrategias de rescate (20). En estos casos de enfermedad refractaria se aconseja bien la monoterapia con prednisona a altas dosis (60 mg/día) ó la combinación de prednisona (30 mg/día) con azatioprina también a dosis altas (150 mg/día)²³. Estas dosis se mantienen durante al menos 1 mes, tras el cual la dosis de prednisona puede ser reducida en 10 mg y la dosis de azatioprina 50 mg cada mes que se obtenga una reducción de los niveles séricos de AST. La reducción de la dosis deberá realizarse hasta alcanzar las dosis de mantenimiento convencionales. En el 70% de los pacientes se obtiene mejoría de los parámetros clínicos y analíticos, pero la resolución histológica sólo se alcanza en el 20% de los mismos, por lo que la mayoría de estos pacientes precisará terapia de mantenimiento de forma indefinida. En estos casos se ha utilizado como tratamiento de rescate otros inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus²⁵.

Alternativas terapéuticas

BUDESONIDA

La budesonida es un esteroide sintético de metabolización en primer paso hepático, con un menor número de efectos adversos sistémicos en comparación con los esteroides convencionales. En la actualidad, budesonida

está surgiendo como una alternativa a los esteroides sistémicos (prednisona y prednisolona) en el tratamiento de la HAI. Un estudio multicéntrico recientemente realizado en Europa en pacientes con HAI sin cirrosis ha mostrado resultados alentadores. En este estudio, el tratamiento con prednisona a dosis iniciales de 40 mg/día y reducciones semanales, se comparó frente a 3 mg de budesonida 3 veces el día, ambos regímenes en combinación con azatioprina³¹. Se logró la remisión inicial (definida como normalización de AST y ALT) a los 6 meses en el 60 % de los pacientes tratados con budesonida, frente a un 38.8 % de los tratados con prednisona. Por tanto, el estudio sugiere que budesonida, en combinación con azatioprina, puede ser una alternativa en el tratamiento de primera línea en aquellos pacientes no cirróticos, susceptibles de presentar efectos adversos a los corticoides sistémicos.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

La ciclosporina fue utilizada como terapia de rescate en la HAI por primera vez en 1985^{32, 33}, mientras que tacrolimus se administró por primera vez en 1995³⁴. En una recopilación de 133 pacientes tratados desde 1985 con ciclosporina, se obtuvo una respuesta positiva, normalización de ALT o ALT < 2 veces LSN en un 93 %. La dosis sería de 3-5 mgr/Kg/día manteniendo niveles sanguíneos entre 200-250 ng/ml. En cuanto al tacrolimus, de 44 pacientes tratados desde 1995, se obtuvo una respuesta positiva en el 98% de los mismos. La dosis utilizada fue de 2-4 mgr/12 h para mantener niveles sanguíneos de 6 ng/ml. Estos fármacos todavía deben ser rigurosamente estudiados en ensayos clínicos, de cara a establecer su dosificación, monitorización y perfiles de seguridad, además de definir sus poblaciones diana. De todas formas, en los últimos años se están utilizando como tratamientos de rescate en casos de HAI refractarios al tratamiento estándar. Aunque su papel en la HAI aún debe ser establecido, su uso estaría limitado al rescate a corto plazo en pacientes con enfermedad hepática progresiva y refractaria. Tras la supresión de la actividad de la enfermedad hepática se debería considerar la conversión al régimen convencional con esteroides combinados y azatioprina.

MICOFENOLATO MOFETIL

Micofenolato mofetil es un inhibidor no competitivo de la inosina monofosfato deshidrogenasa, que bloquea la síntesis de novo de las purinas, y que tiene acción selectiva sobre la activación de los linfocitos, produciendo una importante disminución de la proliferación de linfocitos T y B. actuando sobre toestarepuna importante reduccito deshidrogenasa, que bloquea cara a la pestos pacientes estarep. Se trata de un potente inmunosupresor sin los efectos neuro y nefrotóxicos de los inhibidores de la calcineurina y no requiere monitorización de sus niveles en sangre. Aunque suele ser bien tolerado, sus efectos adversos incluyen leucopenia y diarrea, y su teratogenicidad. Otra de sus desventajas es su precio, mucho más caro en comparación con prednisona y azatioprina.

Existen varios estudios unicéntricos, que sugieren su utilidad en el tratamiento de rescate de pacientes con HAI

problemáticos: refractarios o intolerantes a azatioprina^{35, 36}. Los resultados de estos estudios indican que hasta un 45 % de los pacientes refractarios al tratamiento con corticoides ± azatioprina o con intolerancia a azatioprina mejoran durante el tratamiento, y, en el 40 % se pudo retirar el tratamiento con corticoides³⁷. Los mejores resultados se producen en los pacientes que tuvieron intolerancia a azatioprina más que en aquéllos tratados por enfermedad refractaria³⁸.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Aproximadamente el 10% de los pacientes con HAI precisará de un trasplante hepático (TH) como última opción terapéutica³⁹. En Europa, el 4 % de las indicaciones de trasplante hepático son por HAI⁴⁰. Los resultados a largo plazo suelen ser excelentes. Las indicaciones de trasplante hepático son similares a las de otras enfermedades hepáticas, e incluyen deterioro clínico, desarrollo de cirrosis, sangrado por varices esofágicas y alteraciones de la coagulación a pesar de una adecuada terapia inmunosupresora. No existen indicadores o predictores de la necesidad de trasplante hepático, aunque los candidatos suelen ser pacientes que no alcanzan la remisión después de 4 años de terapia continuada. Son indicadores de alta mortalidad asociada a fallo hepático la evidencia histológica de necrosis multilobulillar y un aumento progresivo de la bilirrubina.

Sin embargo, la HAI puede recurrir tras el TH, entre el 10 y el 35 % de los pacientes a pesar del tratamiento inmunosupresor⁴¹. No han sido identificados factores de riesgo para la recurrencia, aunque parece ser que la presencia de hepatitis fulminante como causa del trasplante protege contra el desarrollo de recurrencia. Existen datos que indican que el 64 % los pacientes trasplantados por HAI requieren tratamiento continuado con esteroides frente al 17 % de los pacientes trasplantados por otras causas⁴². Basado en estos resultados, parece ser que el mantenimiento de los esteroides en estos pacientes estaría indicado no sólo para prevenir el rechazo, sino también para prevenir la recurrencia de la HAI⁴¹. En estos casos la retirada de los esteroides debería hacerse con gran cuidado, dado que la recurrencia de HAI es un factor de riesgo importante de pérdida del injerto. Por otra parte, también se ha descrito la aparición de HAI de novo tras el trasplante hepático que requiere tratamiento continuado con esteroides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971; 40: 159e85.
2. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66
3. Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980;21:7893.

4. Gregorio GV, Portman B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541-7.
5. Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis in the elderly: what is the difference? *J Hepatol* 2006;45:480-2.
6. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-97.
7. Czaja A. Features and consequences of untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009;29:816-823.
8. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005;42:53-62.
9. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Safety* 2008;7:319-333.
10. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2005; 43: 951-7.
11. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735-737.
12. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2004;40:646 - 652.
13. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;110:848 - 857.
14. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63:820-833.
15. Ben Ari Z, Mehta A, Lennard L, Burroughs AK. Azathioprine-induced myelosuppression due to thiopurine methyltransferase deficiency in a patient with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1995;23: 351-354.
16. de Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P, Mulder CJ, van Elburg RM, van Bodegraven AA. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 1390-1392.
17. Czaja AJ. Treatment strategies in autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:799-824.
18. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002; 35: 890-897
19. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2003; 23: 116-123
20. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1005-1012
21. Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009; 51: 161-167
22. Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH, Wolf A. Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission: uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis. *N Engl J Med* 1981; 304: 5-9
23. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. American Association for the Study of Liver Diseases: diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51: 2193-2213.
24. Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, van Hoek B, et al. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992; 15:215.

25. Schalm SW, Ammon HV, Summerskill WH. Failure of customary treatment in chronic active liver disease: causes and management. *Ann Clin Res* 1976; 8: 221-227
26. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 319-333
27. Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, Muir AJ, Tendler DA. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006; 45: 584-591
28. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2007;27:507-515.
29. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 1995;333:958-963.
30. Czaja AJ. Low-dose corticosteroid therapy after multiple relapses of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1990;11:1044-1049.
31. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. European AIH-BUC-Study Group: budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198-1206.
32. Hyams JS, Ballou M, Leichtner AM. Cyclosporine treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology.* 1987; 93:890-893.
33. Malekzadeh R, Nasser-Moghadam S, Kaviani MJ, et al. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2001;46:1321-1327.
34. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:771-776.
35. Sharzei K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol.* 2010;24:588-592.
36. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol.* 2011;55:636-646.
37. Czaja AJ, Carpenter HA. Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil: comparison with conventional treatment for refractory disease. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:819-825.
38. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol.* 2009; 51:156-160.
39. Strassburg CP, Becker T, Klempnauer J, Manns MP. Liver transplantation: deciding between need and donor allocation. *Internist (Berl)* 2004;45(11):1233-45.
40. Strassburg CP, Manns MP. Liver transplantation: indications and results. *Internist (Berl)* 2009.
41. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* 2004;18(1):62-9.
42. Milkiewicz P, Hubscher SG, Skiba G, Hathaway M, Elias E. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* 1999;68(2):253-6.
43. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis *Gut* 2011; 60(12):1611-29
44. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol.* 2010 Jul;53(1):191-8
45. Kanzler, S.; Brauer, S.; Blessing, M.; Galle, P.R.; Lohse, A.W. *Journal of Hepatology* vol. 34 April, 2001. p. 86-87