

Recurrencia de hepatitis autoinmune post trasplante hepático: experiencia de 15 años en el Perú

Autoimmune hepatitis recurrence after liver transplantation: 15 years experience in Peru

Bertha Cárdenas Ramírez¹, P. Martín Padilla-Machaca¹, Omar Mantilla Cruzatti¹, José Rivera Romani¹, Carlos Rondón Leyva¹, Julia Sumire Umeres², José-Carlos Chaman Ortiz¹

¹ Departamento de Trasplantes, Hospital Nacional Guillermo Almenara. Lima, Perú.

² Servicio de Anatomía Patológica y Necropsias, Hospital Nacional Guillermo Almenara. Lima, Perú.

Recibida: 10-10-2017

Aprobada: 31-1-2018

RESUMEN

Introducción: La recurrencia de la hepatitis autoinmune (HAI) luego del trasplante hepático se presenta entre el 8-68%. En nuestra experiencia las enfermedades autoinmunes del hígado son una indicación principal de trasplante hepático. **Objetivo:** Determinar la recurrencia de la HAI en 15 años de experiencia y evaluar los factores de riesgo asociados a la recurrencia de HAI. **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo y trasversal. Desde marzo del 2000 a diciembre del 2015 se realizaron 200 trasplantes en 190 pacientes, algunos de los fueron diagnosticados de cirrosis hepática por HAI. Aquellos pacientes en quienes se detectó una duplicación de los valores normales de aminotransferasa (TGP-TGO <2 VN) en 2 mediciones consecutivas fueron sometidos a biopsia hepática. El diagnóstico se realizó por criterio histológico. **Resultados:** El 19% de trasplantes hepáticos fue por HAI. La edad promedio fue 35 años (con valores extremos de 16 y 64 años); la relación de feminidad fue de 2,2; el subtipo de HAI más frecuente fue el tipo 1 (89%). La recurrencia histológica HAI se evidenció en 11 pacientes (31%). La media de seguimiento fue de 54 meses (con valores extremos de 8 y 169 meses). **Conclusiones:** En nuestra experiencia la HAI es la indicación más frecuente de trasplante hepático 19%. La recurrencia post trasplante de HAI fue 31%. No se encontró asociación entre el grado de severidad de la actividad histológica en el explante ni en el tipo de HLA en la presentación de la recurrencia.

Palabras clave: Hepatitis autoinmune; Recurrencia; Trasplante hepático (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Introduction: The recurrence of autoimmune hepatitis (HAI) following liver transplantation occurs between 8-68%. In our experience, autoimmune liver diseases are a major indication of liver transplantation. **Objective:** To determine the recurrence of autoimmune hepatitis in 15 years of experience and to evaluate the risk factors associated with the recurrence of HAI. **Materials and methods:** Retrospective, descriptive and cross-sectional study. From March 2000 to December 2015; 200 transplants were performed on 190 liver transplants; 36 patients were diagnosed for hepatic cirrhosis by HAI and underwent liver biopsy if transaminase (TGP-TGO >2 ULN) in 2 consecutive measurements. The diagnosis was made by histological criteria. **Results:** The indication for hepatic transplantation for HAI was 19%. Mean age was 35 years (range 16-64 years) relationship between Sex F / M 2.2, the most common HAI subtype is type 1 (89%). The HAI histological recurrence was 31% (11/36). The mean follow-up was 54 months (range 8-169 months). **Conclusions:** Autoimmune hepatitis is the most frequent indication of liver transplantation in our experience, accounting for 19%. The recurrence of post-transplant HAI was 31%. No association was found between the degree of severity of histological activity in the explants and the type of HLA in the presentation of the recurrence.

Keywords: Hepatitis, autoimmune; Recurrence; Liver transplantation (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica de causa desconocida. El diagnóstico se basa en las características clínicas, hallazgos bioquímicos, presencia de auto anticuerpos y presentación histológica⁽¹⁾. En estudios realizados en norte de Europa se reportó una incidencia y prevalencia de 1,9 y 16,9 por 100 mil habitantes⁽²⁾. En Alaska se ha encontrado una prevalencia de 35,9 por 100 mil habitantes⁽³⁾. Se desconoce la epidemiología de la HAI en Latinoamérica.

De acuerdo con publicaciones en Europa y Estados Unidos, la indicación de trasplante hepático en pacientes pediátricos y adultos es del 2-3% y del 4-6%, respectivamente⁽⁴⁾. En un reporte de la Unidad de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), la etiología autoinmune fue responsable del 13% del total de casos hospitalizados por enfermedad hepática crónica en el 2002⁽⁵⁾. El trasplante hepático está indicado en pacientes con enfermedad hepática crónica terminal y, en raras ocasiones, en pacientes con insuficiencia hepática aguda grave que no responden al tratamiento inmunosupresor⁽⁶⁾.

Citar como: Cárdenas Ramírez B, Padilla-Machaca PM, Mantilla Cruzatti O, Rivera Romani J, Rondón Leyva C, Sumire Umeres J, et al. Recurrencia de hepatitis autoinmune post trasplante hepático: experiencia de 15 años en el Perú. Rev Gastroenterol Peru. 2018;38(1):44-8

El primer caso de recurrencia de HAI en injerto hepático reportado en la literatura se dio en una paciente de 23 años con clínica característica y buena respuesta a azatioprina y prednisona (7). Se ha reportado que la recurrencia de la HAI luego del trasplante es del 8–68% y el riesgo de recurrencia se incrementa con el tiempo post trasplante (8,9). La sobrevida de los injertos y de los pacientes a los 5 años es 80-90% y a los 10 años es de 75% (10). El retrasplante se ha reportado en el 23-50% de los casos de severa recurrencia (11). En un estudio previo de nuestro centro la tasa de recurrencia de 15,7%, siendo los pacientes más afectados las mujeres jóvenes (12).

El objetivo de este estudio es el de determinar la tasa de recurrencia de HAI en 15 años de experiencia en los pacientes sometidos a trasplante hepático en el Hospital Nacional Guillermo Almenara(HNGAI), asimismo determinar los factores de riesgo asociados a la recurrencia de HAI.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte trasversal. Desde marzo del 2000 a diciembre del 2015 un total de 190 pacientes fueron sometidos a 200 trasplantes hepáticos en el servicio de Trasplante de Hígado del Departamento de Trasplantes del HNGAI. Del total, 38 pacientes (20%) tuvieron diagnóstico de cirrosis hepática por HAI según los criterios del Grupo internacional de HAI (13).

Se incluyeron a todos los pacientes trasplantados de hígado con diagnóstico de cirrosis hepática por HAI, cuyas edades comprenden entre 15 y 65 años y con diagnóstico histológico de recurrencia de HAI. Sólo se excluyeron a aquellas pérdidas ocurridas antes del sexto mes de seguimiento. De este modo, se revisaron las historias clínicas de 38 pacientes, dos de los cuales fueron excluidos, obteniendo muestras finales de 36 pacientes.

El estudio del HLA en los pacientes se realizó por serología previo al trasplante hepático. La actividad histológica en el explante hepático y los hallazgos histológicos post trasplante fueron evaluados por el mismo patólogo, experto en la lectura de láminas post trasplante utilizando el score de ISHAK (14).

Para determinar la recurrencia post trasplante se consideró la elevación de los valores de aminotransferasa (TGP-TGO) por encima de dos veces su valor normal en dos mediciones consecutivas y separadas por 15 días, excluyendo otras causas de alteración del perfil hepático o de disfunción del injerto hepático. Estos pacientes fueron sometidos a biopsia hepática percutánea para efectos de confirmación.

Los datos recolectados fueron evaluados utilizando las pruebas estadísticas chi cuadrado y Kaplan Meier.

RESULTADOS

Se evaluaron 190 pacientes trasplantados de hígado, de los cuales 36 (18,9%), fueron debido a cirrosis por HAI, siendo la edad promedio de los pacientes de 35 años (valores extremos de 15 y 64 años). Las características de los receptores se muestran en la Tabla 1.

En los pacientes con HAI se observó que la distribución de edad fue bimodal (21-41 años y 51-60 años) y el sexo femenino representó el 69% de los casos.

Se encontró recurrencia de HAI en el injerto hepático de 11 pacientes (31%). Todas las recurrencias se presentaron en pacientes de sexo femenino. El diagnóstico de recurrencia de HAI se realizó en promedio a los 35 meses (valores extremos de 8 y 72 meses) durante un periodo de seguimiento promedio de 54 meses (valores extremos de 6 a 169 meses)

Se identificó la presencia de HLA DR4+ en cinco pacientes con recurrencia de HAI. Ningún paciente presentó HLA DR3+ (Tabla 2).

Tabla 1. Características de los 36 pacientes con HAI incluidos en el estudio.

Variable	n (%)
Edad (años)*	36 (16-64)
15-20	6 (17)
21-30	9 (25)
31-40	8 (22)
41-50	4 (11)
51-60	8 (22)
61-65	1 (35)
Sexo	
Femenino	25 (69)
Masculino	11 (31)
Raza	
Mestiza	33 (92)
Negra	3 (8)
Tipo de HAI	
Tipo 1	32 (89)
Tipo 2	4 (11)

* Datos expresados como media (valores mínimo y máximo)

Tabla 2. Recurrencia de hepatitis autoinmune y HLA.

HLA	Recurrencia N (11)	No recurrencia (n=25)	Total N (36)	Valor p
DR4	5	7	12	0,4
DR8, DR13	1	1	2	0,47
DR8, DR9	1	2	3	0,91
DR13,DR14	0	2	2	0,34
DR17	1	1	2	0,55
DR1,DR14	1	1	2	0,55
DR1,DR13	0	1	1	0,51
DR7, DR11	1	2	3	0,91
DR9	0	2	2	0,34
DR14	0	1	1	0,51
ND*	1	5	6	

* No se obtuvo datos en 6 pacientes

El estudio histológico de los explantes hepáticos reveló que el 61% de casos tenían actividad inflamatoria moderada-severa, 6 de 19 pacientes con actividad de explante moderada -severa presentaron recurrencia de HAI (Tabla 3).

Dentro de las complicaciones inmunológicas de los pacientes trasplantados por HAI se encontró rechazo celular, rechazo ductopénico y simultáneamente ambos en 8 (22%), 8 (22%), y 4 (11%), respectivamente. Un paciente presentó dos episodios de rechazo celular agudo. En el grupo de pacientes con recurrencia por HAI, 3 (27%) y 4 (36%) presentaron rechazo celular y rechazo ductopénico, respectivamente ($p=0,80$)

DISCUSIÓN

La HAI tiene un curso clínico variable, causando enfermedad hepática crónica terminal y, en ocasiones, insuficiencia hepática subaguda. Por ello el trasplante hepático suele ser la única opción terapéutica para estos pacientes. La indicación de trasplante hepático en los diferentes centros se reporta entre 4% y 6% en Estados Unidos y Europa. En la actualidad la indicación de trasplante hepático por HAI en el HNGA es del 19%. Si bien se ha reportado que hasta el 25% de los pacientes presenta insuficiencia hepática aguda (7), en nuestra serie ninguno de los pacientes la presentó.

Tabla 3. Grado de actividad histológica de explante hepático.

Grado de severidad	Recurrencia (n=9)	No recurrencia (n=22)	Valor p
No actividad *	2	6	0,910
Leve	1	3	0,930
Moderado /Severo	6	13	0,628

* 5 explantes sin informe

En relación al tipo de HAI nosotros hallamos que el tipo 1 fue el más frecuente (89%), lo cual es consistente con lo reportado previamente por Manns y Bahr, quienes observaron en su serie de estudio una prevalencia de 80% de HAI tipo 1 (15). En este mismo estudio se evidenció que la proporción de recurrencia post trasplante hepático fue mucho mayor en los pacientes con HAI tipo 1 que en los del tipo 2 (34% versus 5%).

La tasa de recurrencia de HAI en el post trasplante hepático es variable, lo que podría explicarse por los diferentes métodos de evaluación de la recurrencia (empleo de biopsia por protocolo versus indicación clínica), los criterios para establecer el diagnóstico de recurrencia, el uso del régimen de inmunosupresión, y la duración del seguimiento (16) (Tabla 4). En nuestra serie, la recurrencia de HAI fue del 31%. En la primera publicación de nuestro centro la recurrencia de hepatitis autoinmune fue 15,7%, utilizando criterios bioquímicos y presencia de autoanticuerpos (12).

La recurrencia de HAI puede causar pérdida del injerto. En trasplantados por HAI, la disfunción del injerto se observa en el 8-23% de adultos y hasta en un 50% de niños (6,17). Milkiewicz y colegas reportaron una serie de 13 pacientes, de los cuales tres presentaron recurrencia y requirieron retrasplante (11).

En nuestra serie se reporta el caso de una paciente (2,7%) de sexo femenino de 17 años al momento del primer trasplante hepático, presenta una recurrencia severa de HAI con cirrosis rápidamente progresiva, siendo sometida a retrasplante hepático a los 12 meses del primer trasplante, 6 meses después presenta una segunda recurrencia de HAI con cirrosis rápidamente progresiva siendo sometida a un tercer trasplante hepático, actualmente la paciente tiene un seguimiento 44 meses sin interurrencia. La recurrencia puede complicar el retrasplante. Reich et al. (6) reportaron 33% de los pacientes con recurrencia de hepatitis

Tabla 4. Comparación de recurrencia de HAI en 10 centros a nivel internacional.

Autor	Año	Grupo etario	N	Recurrencia n (%)
Birnbaum et al.	1997	Pediátrico	6	5 (83,3)
Milkiewicz et al.	1999	Adulto	47	13 (27,7)
Reich et al.	2000	Adulto	32	6 (18,8)
Ayata et al.	2000	Adulto	12	5 (41,7)
Gonzalez-Koch et al.	2001	Adulto	41	7 (17,1)
Duclos-Vallée et al.	2003	Adulto	17	7 (41,2)
Vogel et al.	2004	Adulto	28	9 (32)
Campsen et al.	2008	Adulto	66	23 (34,8)
Montano -Loza	2009	Adulto	46	11 (24)
Hospital G. Almenara (Perú)	2017	Adulto/ Pediátrico	36	11 (31)

autoinmune recibieron un tercer trasplante hepático. La progresión hacia la cirrosis hepática y la pérdida del injerto puede presentarse a pesar de una terapia intensa de inmunosupresión⁽¹⁸⁾.

Tres pacientes de nuestra serie fueron sometidos a retrasplante hepático no asociados a recurrencia de HAI.

Se han propuesto diversos factores de riesgo para la recurrencia de HAI post trasplante, sin embargo, ninguno se ha establecido como definitivo. Uno de estos factores es el retiro temprano de corticoides⁽¹⁹⁾. De acuerdo al protocolo para este estudio el retiro de corticoides se realizó de forma decreciente y muy lenta, quedando la mayoría de los pacientes con una dosis de mantenimiento de prednisona de 5 mg/día.

La predisposición genética a la HAI se ha relacionado con los genes del complejo mayor de histocompatibilidad, específicamente al antígeno leucocitario humano (HLA) locus DR. La mayoría de estudios se han realizado en América del Norte y Europa en pacientes con HAI tipo 1, en quienes la susceptibilidad se asoció con la presencia de alelos DRB1* 0101, 0301 y 0401⁽²⁰⁾. Sin embargo, se ha observado distintos alelos en áreas geográficas con grupos étnicos distintos. La susceptibilidad para HAI tipo 1 se asoció con DRB1* 0405 en pacientes adultos japoneses y argentinos (21,22), DRB1* 0404 en mexicanos⁽²³⁾, y DRB1* 1301 / DQB1* 0601 en Sudamérica⁽²⁴⁾.

Se ha reportado que la recurrencia es más común en receptores HLA-DR4 y HLA-DR3⁽⁸⁾. En nuestro estudio se observó presencia de HLADR4 en 12 pacientes, 5 de ellos presentaron recurrencia de Hepatitis autoinmune, aunque no fue estadísticamente significativo⁽⁸⁾. En nuestra serie ningún paciente tuvo HLA-DR3+, reforzando nuestros hallazgos reportados en nuestro primer estudio⁽¹⁶⁾. Cinco pacientes presentaron DR13.

La presencia de actividad necroinflamatoria severa en el explante se ha sugerido como predictor de recurrencia de HAI⁸. En un estudio previó actividad inflamatoria moderada a severa y la presencia de infiltrado de células plasmáticas en hígado nativo se asociaron a una mayor chance de recurrencia de HAI (*odds ratio* = 5,80)⁽²⁵⁾, sin embargo, otro estudio halló una mínima recurrencia en pacientes sometidos a trasplante de hígado por HAI fulminante, la cual muestra típicamente una actividad inflamatoria intensa⁽⁶⁾. En la actualización de nuestros datos encontrados en el presente estudio tampoco encontramos relación entre la recurrencia de la hepatitis autoinmune y la actividad histológica del explante $p = 0,62$.

La presencia de rechazo celular agudo y el rechazo ductopénico es más frecuente en los pacientes

trasplantados por HAI que en los trasplantados por otra etiología⁽²⁶⁾. Nosotros observamos un 44% de rechazo del injerto en pacientes post trasplantados con HAI, una cifra muy inferior al 79% reportado por Hayashi et al.⁽²⁷⁾. Los episodios previos de rechazo no han sido requisitos para la recurrencia de Hepatitis autoinmune⁽²⁸⁾.

La supervivencia del injerto en nuestra serie es del 95% a los 15 años de seguimiento en los pacientes trasplantados por HAI. Cuatro pacientes de nuestra serie fueron sometidos a retrasplante hepático.

Todos los pacientes con recurrencia de HAI de nuestra serie fueron confirmados por biopsia hepática. Si bien no existe consenso para biopsia hepática protocolizada durante el seguimiento, existen estudios que están a favor por cuanto se ha encontrado recurrencia histológica de la hepatitis autoinmune con transaminasas normales^(29,30), tales hallazgos predicen la recurrencia de la hepatitis autoinmune. Los cuestionamientos a esta práctica se dan debido los hallazgos histológicos son clínicamente insignificantes, complicaciones post-biopsia, diagnósticos errados y medicación inmunosupresora adicional que no influyen en los resultados clínicos^(31,32). En nuestro centro no realizamos protocolos de biopsia para el seguimiento de los pacientes, la decisión de aplicar el protocolo de biopsia debe ser evaluada por cada centro.

El presente estudio presenta limitaciones debido a que es un estudio retrospectivo, por lo que las fuentes que consultamos (historias clínicas y registros de anatomía patológica) no se hallaron en su totalidad. En base a ello recomendamos la realización de estudios de corte prospectivo, idealmente cohortes de seguimiento de al menos 10 años.

A partir de nuestro estudio podemos concluir que la indicación de trasplante hepático por HAI en nuestra serie es del 19% debido a cirrosis en estadio terminal. La recurrencia de HAI en nuestra serie fue del 31%. La HAI tipo 1 es predominante en nuestra población y está presente en el 90% de los pacientes con recurrencia de hepatitis autoinmune. No se encontró asociación entre HLA-DR4+ y riesgo de recurrencia de la HAI. Ningún paciente de nuestra serie tuvo HLA-DR3+ . No se encontró asociación entre la actividad histológica del explante y la recurrencia de HAI. El rechazo celular agudo y/o ductopénico no es un factor suficiente ni necesario para la recurrencia de la HAI.

Conflicto de interés: No existen conflictos de interés de ninguno de los autores en el estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(1):58-72.

2. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(1):99-103.
3. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(9):2402-7.
4. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6):2193-213.
5. Dávalos M, Roman R, Bustios C, Zumaeta E, Yabar A. Hepatitis autoinmune: formas clínicas y factores relacionados con la respuesta al tratamiento. *Rev Gastroenterol Peru.* 2004;24(4):305-13.
6. Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, Emre S, Guy SR, Schwartz ME, *et al.* Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2000;32(4 Pt 1):693-700.
7. Neuberger J, Portmann B, Calne R. Recurrence of autoimmune chronic active hepatitis following orthotopic liver grafting. *Transplantation.* 1984;37(4):363-5.
8. Gonzalez-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, Roberts SK, Charlton MR, Porayko MK, *et al.* Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7(4):302-10.
9. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, *et al.* Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathologic study. *Hepatology.* 2000;32(2):185-92.
10. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N England J Med.* 2006;354(1):54-66.
11. Milkiewicz P, Hubscher SG, Skiba G, Hathaway M, Elias E. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation.* 1999;68(2):253-6.
12. Padilla M, Mayorga R, Carrasco F, Bedregal T, Rondon C, Chaman J. Liver transplantation for autoimmune hepatitis in Peru: outcomes and recurrence. *Ann Hepatol.* 2012;11(2):222-7.
13. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2013;41:126-39.
14. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22(6):696-9.
15. Manns MP, Bahr MJ. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation-when non-self becomes self. *Hepatology.* 2000;32(4 Pt 1):868-70.
16. Cholongitas E, Burroughs AK. Recurrence of autoimmune liver diseases after liver transplantation: clinical aspects. *Auto Immun Highlights.* 2012;3(3):113-8.
17. Birnbaum AH, Benkov KJ, Pittman NS, McFarlane-Ferreira Y, Rosh JR, LeLeiko NS. Recurrence of autoimmune hepatitis in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;25(1):20-5.
18. Czaja AJ. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Dig Dis Science.* 2012;57(9):2248-66.
19. Krishnamoorthy TL, Miezynska-Kurtycz J, Hodson J, Gunson BK, Neuberger J, Milkiewicz P, *et al.* Longterm corticosteroid use after liver transplantation for autoimmune hepatitis is safe and associated with a lower incidence of recurrent disease. *Liver Transpl.* 2016;22(1):34-41.
20. Czaja AJ, Strettell MDJ, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Donaldson PT, *et al.* Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 1997;25(2):317-23.
21. Seki T, Kiyosawa K, Inoko H, Ota M. Association of autoimmune hepatitis with HLA-Bw54 and DR4 in Japanese patients. *Hepatology.* 1990;12(6):1300-4.
22. Pando M, Larriba J, Fernandez GC, Fainboim H, Ciocca M, Ramonet M, *et al.* Pediatric and adult forms of type 1 autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology.* 1999;30(6):1374-80.
23. Vasquez-Garcia MN, Alaez C, Olivo A, Debaz H, Pérez-Luque E, Burguete A, *et al.* MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1998;28(6):985-90.
24. Bittencourt PL, Golderberg AC, Cancado EL, Porta G, Carrilho FJ, Farias AQ, *et al.* Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(7):1906-13.
25. Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, Bastiampillai RJ, Bain VC, Tandon P. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15(10):1254-61.
26. Neuberger J. Transplantation for autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22(4):379-86.
27. Hayashi M, Keefe EB, Krams SM, Martinez OM, Ojogho ON, So SK, *et al.* Allograft rejection after liver transplantation for autoimmune liver diseases. *Liver Transpl Surg.* 1998;4(3):208-14.
28. Molmenti EP, Netto GJ, Murray NG, Smith DM, Molmenti H, Crippin JS, *et al.* Incidence and recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2002;8(6):519-26.
29. Yao H, Michitaka K, Tokumoto Y, Murata Y, Mashiba T, Abe M, *et al.* Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation without elevation of alanine aminotransferase. *World J Gastroenterol.* 2007;13(10):1618-21.
30. Duclos-Vallee JC, Sebah M, Rifai K, Johanet C, Ballot E, Guettier C, *et al.* A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut.* 2003;52(6):893-7.
31. Berenguer M, Rayon JM, Prieto M, Aguilera V, Nicolas D, Ortiz V, *et al.* Are post transplantation protocol liver biopsies useful in the long term? *Liver Transpl.* 2001;7(9):790-6.
32. Mells G, Mann C, Hubscher S, Neuberger J. Late protocol liver biopsies in the liver allograft: a neglected investigation? *Liver Transpl.* 2009;15(8):931-8.

Correspondencia:

Bertha Cárdenas Ramírez

Av. Grau 800. La Victoria. Lima 13, Perú.

E-mail: belianacardenas@gmail.com