
Síndrome Ictérico - Febril de Origen Autoinmune en Pediatría

Icteric Syndrome - Febrile of Autoimmune Origin in PediatricsSamuel Israel Idrogo Alfaro^{1,2,3}

¹. Médico Residente del Servicio de Pediatría, Hospital Nacional “Dos de Mayo”, Lima - Perú

². Graduado de la Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo - Perú

³. Segunda Especialidad, Facultad de Medicina Humana UNMSM, Lima – Perú

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome icterico febril de origen autoinmune en Pediatría, en específico la Hepatitis autoinmune tipo 2, es uno de los trastornos hepáticos poco comunes en la edad pediátrica y es la principal causa de muerte por insuficiencia hepática. La hepatitis autoinmune se manifiesta como una encefalopatía aguda, en la mayoría de los casos. Esta enfermedad fue descrita hace más de 50 años por Waldenstrom y etiología y su patogenia son todavía controversiales.

Objetivo: El objetivo de este informe es presentar un caso clínico de un paciente que sufrió una Hepatitis autoinmune tipo 2, su manejo inicial, forma de presentación, su diagnóstico, tratamiento y su revisión bibliográfica.

Material y métodos: Se presenta un caso clínico de un paciente de 4 años, quien presentó de forma súbita un cuadro de encefalopatía hepática aguda. Se realiza una revisión actualizada del tema y las diferentes opciones de tratamiento.

Resultado: El Paciente tuvo una evolución clínica favorable después de la instauración de corticoterapia.

Palabras Clave: Síndrome Ictérico-Febril de origen Autoinmune en Pediatría, Hepatitis Autoinmune, Hepatitis Autoinmune Tipo 2.

ABSTRACT

Background: Febrile icteric syndrome of autoimmune origin in Pediatrics,

specifically autoimmune hepatitis type 2, is one of the rare liver disorders in the pediatric age and is the main cause of death due to liver failure. Autoimmune hepatitis manifests as an acute encephalopathy, in most cases. This disease was described more than 50 years ago by Waldenstrom and its etiology and its pathogenesis are still controversial.

Objective: The objective of this report is to present a clinical case of a patient who suffered an autoimmune Hepatitis type 2, its initial management, form of presentation, its diagnosis, treatment and its bibliographic review.

Material and methods: A clinical case of a 4-year-old patient was presented, who presented a sudden picture of acute hepatic encephalopathy. An updated review of the subject and the different treatment options is carried out.

Result: The patient had a favorable clinical evolution after the establishment of corticotherapy

Keywords: Icteric-Febrile Syndrome of Autoimmune origin in Pediatrics, Autoimmune Hepatitis, Autoimmune Hepatitis Type 2.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune es una enfermedad crónica del hígado, infrecuente, progresiva y de etiología desconocida. Fue descrito por primera vez en 1950 por Waldenstrom. Se caracteriza por una alteración de la respuesta

inmunológica del propio enfermo, que destruye las células hepáticas e inflama el hígado, situación que puede progresar a cirrosis e insuficiencia hepática. El pronóstico de la enfermedad es bueno cuando los pacientes son tratados con fármacos inmunosupresores que disminuyen la respuesta inmunológica y la inflamación. Se hace la presentación de un cuadro de ictericia febril en un paciente pediátrico en el cual se logró hacer el diagnóstico de Hepatitis autoinmune tipo 2 además se desarrolla una revisión bibliográfica del tema. Este caso clínico es de muy escaso reporte a nivel Nacional y es una de las razones por las que se tomó en consideración su publicación para que sirva de herramienta para un diagnóstico pronto dado su pronóstico reservado en los pacientes pediátricos, en los cuales no se lleva el tratamiento a tiempo.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de sexo masculino de 4 años de edad cuya madre refiere un tiempo de enfermedad de 3 semanas caracterizado por ictericia, asociado a Fiebre, dolor abdominal, alteración de la conciencia e irritabilidad por lo cual acude a Hospital La Caleta (Chimbote) donde es catalogado como una Encefalopatía Hepática Grado 2 (Escala de West Haven) e Insuficiencia Hepática. Fue referido a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Nacional Dos de Mayo. No antecedentes maternos ni neonatales de importancia. Niega intoxicación por sustancias extrañas ni medicamentos. Al examen Físico de ingreso se encontró: Ictericia generalizada, no edemas, Abdomen globuloso, se palpaba Borde hepático inferior a 3 cm debajo del reborde costal derecho, irritable, no signos meníngeos ni de focalización, pupilas isocóricas e isorreactivas. Fue catalogado como un trastorno agudo del sensorio, encefalopatía metabólica hepática; una hepatopatía de etiología a determinar, se pensó en infección por Hepatitis A, B ó C y/o asociada a TORCH probable además de a descartar un síndrome icterico hemorrágico por leptospirosis o dengue. Al

ingreso a Hospitalización, los resultados de los exámenes de Laboratorio de perfil de coagulación, perfil hepático y hemático solicitados se tomaron registro (Tabla 1); se evidenció un trastorno agudo de la coagulación probablemente secundaria a la falla hepática aguda (tiempo de protrombina, INR y tiempo de tromboplastina elevados), una hiperbilirubinemia a predominio directo, hipoalbuminemia, un trastorno hidroelectrolítico caracterizado por Hipocalcemia, hiponatremia e hiperkalemia, además de una acidosis metabólica con una alcalosis respiratoria; se notaron elevación de las aminotransferasas. En el perfil hemático, se notó una anemia leve, plaquetas y hemograma normal; además de marcadores de infección dentro de los rangos normales. Fue manejado de manera inmediata con lactulosa, vitamina K, Plasma fresco congelado, aféresis de plaquetas, dado que dichos valores comenzaron a decaer. Se solicitaron imágenes radiológica, tomográfica y ecográfica del paciente las cuales solo se evidenció una hepatomegalia leve asociado a un aumento de la ecogenicidad del manguito periportal; además por cursar con una presión arterial elevada para la edad se solicitó una ecografía dopplerabdomino-renal, donde se evidenció una estenosis arterial renal bilateral, la cual fue manejada con captopril y posteriormente con amlodipino (Tabla 2). Habiéndose descartado una etiología infecciosa de dicho cuadro hepático agudo, a la par se solicitó un InmunoBlot para Hepatitis Autoinmune (Figura 1) y su Biopsia Hepática, vía laparoscópica, respectiva (Figura 2), las cuales unida a la clínica del paciente y tomando los criterios Diagnósticos simplificados del Grupo Internacional para la Hepatitis Autoinmune se le catalogó como Falla Hepática aguda secundaria a Hepatitis Autoinmune Tipo 2. Se inició Terapia con Corticoide, se instauró prednisona a dosis de 1 mg/Kg/día por 2 semanas la cual fue disminuida en el transcurso de 1 mes, con evolución Clínica – Laboratorial favorable para el Paciente.

DISCUSIÓN

La Hepatitis Autoinmune (HAI), es una hepatopatía de etiología desconocida que se caracteriza por actividad necro inflamatoria crónica y hallazgos inmunológicos e autoinmunológicos, autoanticuerpos circulantes y una concentración elevada de gammaglobulina sérica. Evoluciona a Cirrosis e Insuficiencia hepática. Fue descrito por primera vez en 1950 por Waldenstrom, y es importante recordar que esta enfermedad ha pasado a ser conocido por diversos términos durante el tiempo como Hepatitis crónica activa, hepatitis crónica agresiva, Hepatitis lupoide, Hepatitis de Células plasmáticas y más comúnmente Hepatitis Autoinmune crónica activa [1, 2].

Epidemiológicamente, la prevalencia va de 15-25 casos por cada 100 000 habitantes en Europa. Tiene una presentación bimodal, con un pico en la infancia/adolescencia y otro en los 40-60 años de vida. Tiene una relación de mujeres a varones de 3 a 1. Se presenta en todos los grupos étnicos. En el Perú hay escasos reporte en relación a la Hepatitis autoinmune, su frecuencia se desconoce [3].

En el Hospital Nacional Guillermo Almenara se realizó una revisión de casos, se halló la relación de 4.2 a 1, del sexo femenino con respecto al masculino, proporción equiparada a la hallada en la epidemiología mundial. La población pediátrica de este estudio abarcó el 7.7 % del grupo total [4]. En cuanto a la Patogénesis se fundamenta que la enfermedad sea causada por un desencadenante ambiental (Virus, drogas, hierbas, inmunizaciones) en un individuo genéticamente predispuesto, en el cual ocurre una alteración en la función celular tipo T (Déficit numérico y funcional de las células reguladoras CD4+ y CD25+), a pesar que se encuentran también anomalías en la función de las Células B, lo cual desarrolla inflamación y necrosis [5,6]. En el Perú, se ha reportado un caso de HAI asociado al uso de Isotretinoína, en el

cual la paciente tenía como antecedente la enfermedad de Hashimoto [7].

La HAI es convencionalmente dividida en 2 Tipos: Hepatitis Autoinmune tipo 1 (Cerca del 90% de los casos), también llamada como Hepatitis autoinmune clásica, la cual es caracterizada por la presencia sérica de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-Musculo liso (SMA), Anticuerpo anti neutrófilo citoplasmático peri nuclear (pANCA), Anticuerpos Anti-Actina (AAA) y Antígeno antisoluble hepático/páncreas (anti SLA/LP), este último valor es hallado en el 10-30 % de ambos tipos de HAI. Hepatitis Autoinmune tipo 2 (10%) definido por la presencia de anticuerpos séricos Microsomales para Hígado/Riñón (ALKM1), raramente también se presenta el ALKM-3, y/o para Antígeno Hepático Citosólico (ALC-1) [8].

La presentación y evolución clínica de esta enfermedad es heterogénea, dado que involucra pacientes asintomáticos (1/3 de los pacientes) hasta con presentación de falla hepática aguda y complicaciones como carcinoma hepatocelular. Cerca del 50% de los pacientes se hace el diagnóstico cuando el paciente se encuentra en el estadio hepático de Cirrosis. Frecuentemente se asocian manifestaciones extra hepáticas, como Anemia Hemolítica, trombocitopenia inmune, diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis, enfermedad celiaca y colitis ulcerativa. En 1999, el Grupo internacional de Hepatitis autoinmune (IAIHG) revisaron los criterios diagnósticos (Tabla 1) que fueron instaurados por primera vez en 1992, y más recientemente (2008) se propuso una manera más simplificada para el uso clínico rutinario (Tabla 2). Comparando el Sistema de puntuación original con el de Puntuación simplificado, este último tiene baja sensibilidad (95% versus 100%) pero alta especificidad (90% versus 73%) y exactitud (92% versus 82%) El diagnóstico está basado en hallazgos serológicos e histológicos y la exclusión de otras formas de enfermedad hepática crónica. Está ligado a manifestaciones clínicas (Fatiga, malestar general, dolor abdominal en cuadrante

superior derecho, letargia, ictericia, anorexia, pérdida de peso, náusea, prurito y poliartralgia) y hallazgos de laboratorio (Elevación de las Aminotransferasas como hallazgo primordial, niveles elevados de bilirrubina directa y fosfatasa alcalina, además de elevación de globulinas séricas, elevación IgG) [9].

Se subdividen dos entidades clínicas de manifestación: La exacerbación aguda de HAI crónica, manifestada generalmente con la necrosis centrolobular de la zona 3 (perivenulitis central) y la verdadera HAI aguda sin hallazgos histológicos de enfermedad crónica hepática. La biopsia hepática debe ser considerada como un pre requisito para el diagnóstico de HAI, la interface de hepatitis (Portal-Parénquima) con denso plasma con infiltrado linfoplasmocitario, formación de roseta hepatocelular, emperipolesis, edema de los hepatocitos y necrosis picnótica son marcadores de HAI. Hepatitis panlobular y necrosis masiva, como los hallazgos en el caso reportado, son signos de actividad inflamatoria severa y son parte del espectro histológico que puede ocurrir en el comienzo agudo de la enfermedad. El patrón histológico característico es de hepatitis panacinar (colapso parenquimal). En 2010, la Asociación Americana para el estudio de enfermedades hepáticas sugirieron los siguientes criterios: a) Signos y síntomas clínicos y anormalidades de Laboratorio (Perfil hepático alterado), niveles incrementados de Gamma-Globulina o IgG (Cerca en el 85% de los pacientes) y marcadores serológicos. b) Biopsia Hepática en casos atípicos. c) Estudio de Colangiografía debe ser considerado para excluir la Colangitis esclerosante autoinmune [10].

En cuanto al tratamiento, su meta es obtener la completa remisión de la enfermedad y prevenir su progresión. Se ha demostrado que la terapia inmunosupresora mejora las pruebas de función hepática, mejora los síntomas y prolonga la supervivencia. En pacientes pediátricos, múltiples estudios han demostrado normalización de enzimas

hepáticas en hasta el 90% de los pacientes después de 6-9 meses de tratamiento, este es usualmente recomendado en el momento en el que se hace el diagnóstico. La terapia de corticoides, la cual es la base del tratamiento, como la prednisona o la prednisolona administrada inicialmente a dosis de 1-2 mg/Kg diariamente (Dosis máxima 60 mg/día). Además por la preocupación de médicos y padres de los pacientes, que por las altas dosis de estos medicamentos se pueda afectar el crecimiento lineal, la maduración ósea y la cosmética (Ejemplo Hipertricosis, acné) se puede hacer la introducción de azatioprina (0.5-2 mg/Kg/día – Dosis máxima de 200 mg/día) asociada o no al corticoide usado. Algunos grupos recomiendan tratar con azatioprina desde el comienzo, otros reservan este medicamento en pacientes con efectos adversos severos al uso de corticoides o en aquellos en los cuales sus niveles de enzimas hepáticas no se normalicen con el glucocorticoide en monoterapia [11].

Cerca del 10-20% de la población pediátrica con HAI requieren de tratamiento de segunda línea para lograr la remisión, la cual por lo general se logra en 6 meses. La Ciclosporina se propone como el medicamento a usar, sin embargo se hace observación a los no deseados efectos secundarios cosméticos que acarrea Hiperplasia gingival e Hipertricosis han sido reportados con una incidencia de 88 a 100%. Se considera que otra droga a usarse es el Metilfenidato, con una efectividad del 38% [12].

En una última revisión se consideró el uso de la Budesonidavia oral, en complemento con la azatioprina, como terapia alternativa a la prednisona en pacientes no cirróticos, se tomó en consideración la normalización de la bioquímica hepática (ALT y AST sérico). Ciclosporina A (Dosis 2-3 mg/Kg/día) ha sido utilizada como régimen alternativo (Respuesta bioquímica del 84-100%), aunque no se ha demostrado ventajas adicionales [13].

CONCLUSIÓN

La Hepatitis Autoinmune (HAI), es una hepatopatía de etiología aún no bien dilucidada que se caracteriza por una actividad necro inflamatoria crónica y hallazgos inmunológicos e autoinmunológicos, autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia. Es una causa importante de falla hepática fulminante. Debe de considerarse en el diagnóstico diferencial en todo paciente pediátrico que tenga un cuadro clínico, siendo la ictericia y la fiebre los signos más distintivos como se presenta en el caso clínico, y/o bioquímico, destacando la alteración en el perfil de coagulación, hipertransaminasemia y anemia, de enfermedad hepática crónica. Es importante el empleo del perfil inmunológico de Hepatitis autoinmune para favorecer el diagnóstico en un 100% de casos. La biopsia es una herramienta para el diagnóstico y notar la presencia de cirrosis hepática, además ésta nos muestra características especiales encontradas como la emperipolesis mostrada en el paciente, la cual nos va a evaluar el pronóstico del paciente dado que en los niños la enfermedad se presenta como un compromiso hepático más agresivo y avanzado. Responde al tratamiento inmunosupresor en la mayoría de los casos, y el corticoide de elección y de respuesta eficaz es la prednisona. Es importante poder realizar un seguimiento del paciente para poder notar las complicaciones y el riesgo subsecuente al tratamiento por estar tratando con un paciente inmunosuprimido.

TABLA 1: Exámenes de Laboratorio

Examen	VP	VN
Hemoglobina	10.9	11.5-14.5 g/dL
Plaquetas	147 000	150 000-450 000
Leucocitos	13 820	4-12 x 10 ³ /mm ³
Abastados	0%	3-5%
Segmentados	66%	54-62%
Creatinina	0.29	0.2 -1 mg/dL
Urea	17.45	2.2 - 4.7 g/dL
Proteínas totales	7.98	6.1 - 7.9 g/dL
Albumina	3.04	3.5 - 5.6 g/dL
Globulina	4.94	2.6 - 2.3 g/dL
Bilirrubina total	23.21	< 1 mg/dL
Bilirrubina directa	19	
Bilirrubina indirecta	4.21	
Fosfatasa alcalina	399	145-420 u/L
Aspartato Aminotransferasa (TGO)	457	15-50 u/L
Alanina Aminotransferasa (TGP)	282	10-40 u/L
Tiempo de Protrombina	35.4	12.1 - 14.5 seg
INR	2.9	1 - 1.2
Tromboplastina parcial	82.6	33.6-43.8 s
Fibrinogeno	111.7	1.62 - 4.01 g/dL
Hepatitis A,B,C	Negativo	
TORCH	Negativo	
IgG	2828	560 -1800 g/dL
ANA	Negativo	
Antimusculo liso	Negativo	
Anti LKM1	18.4	< 20 UE/mL

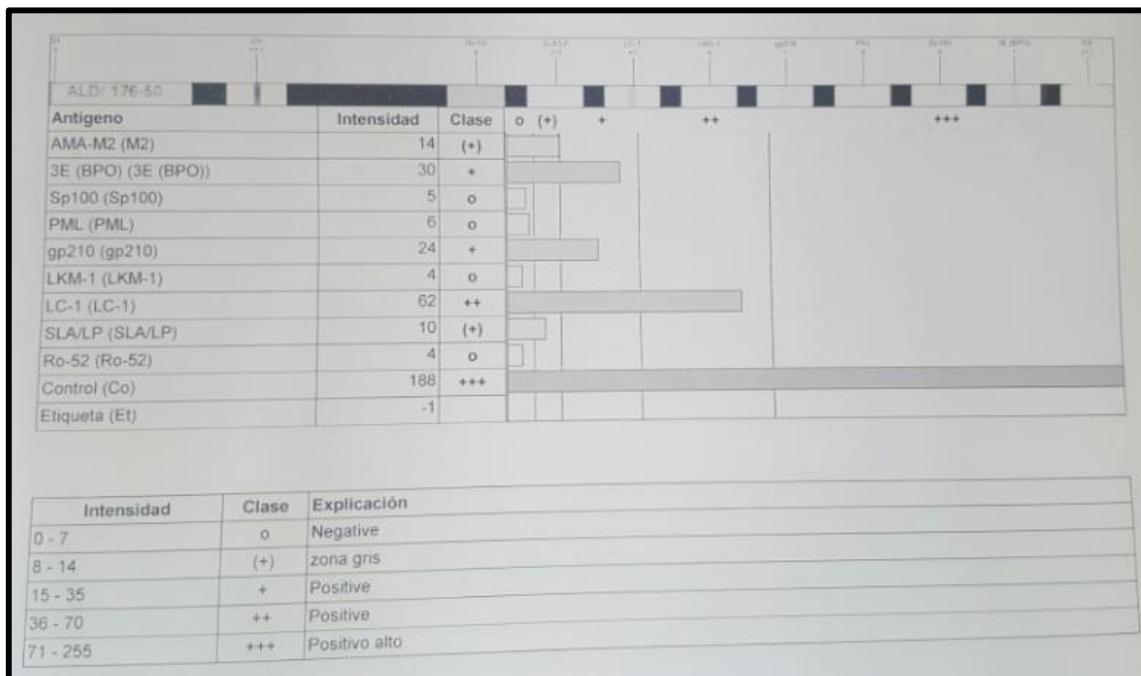
VP: Valor del Paciente. **VN:** Valor normal de acuerdo a su edad.

Valores normales tomados de: Takedomo C. Hoddig J., Kraus D. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook. 23° Ed. 2016.

Tabla 2: Imagenología del Caso Clínico reportado

Examen Solicitado	Resultado
Ecografía Abdominal	- Hígado: Tamaño levemente incrementado, contornos lisos, parénquima homogéneo, ecogenicidad conservada, no lesiones focales. Vía biliar intrahepática no dilatada. Hiperecogenicidad a nivel del manguito peri portal. LHD: 109mm, LHI: 82mm. Colédoco: 2mm, Vena Porta: 7.9mm. Vesícula Biliar: Mide 43x14mm. Pared: 3mm. Sin cálculos, ni pólipos.
Tomografía Cerebral sin contraste	- Tomografía de cerebro de caracteres morfológicos conservados sin signos de colecciones yuxtadurales ni de evento isquémico ni hemorrágico. Sinusopatía en ambos senos maxilares y seno esfenoidal izquierdo.
Tomografía de abdomen con contraste	- Hepatomegalia asociado a cambios inflamatorios a considerar hepatitis EAD. Líquido libre laminar en cavidad peritoneal en región subdiafragmática y subhepática.
Ecografía doppler Hepático - renal	- Signos ecográficos de estenosis bilateral de las arterias renales. Ausencia de signos ecográficos de Hipertensión portal. Signos sonográficos de Hepatopatía. - Hepatomegalia leve asociada a incremento de la ecogenicidad del manguito peri portal, considerar patología inflamatoria aguda - No signos de Hipertensión Portal.

Figura 1: Inmunoblot para Hepatitis Autoinmune

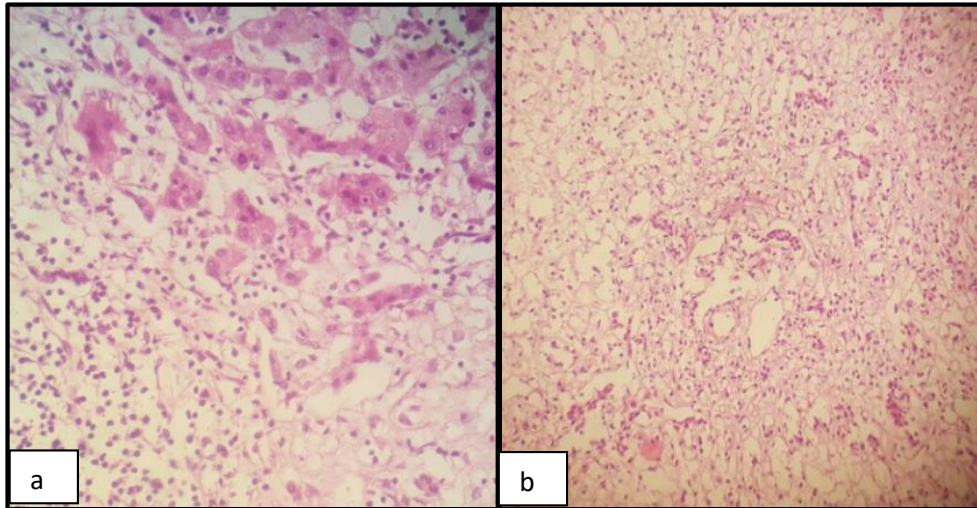


3E BPO: Reactivo (+). Anti-gp 210: Reactivo (+). Anti-LC1: Reactivo (++)*

(*): Anticuerpos contra el antígeno de Hígadocitosol tipo 1 (LC-1) son marcadores específicos que se encuentran hasta en el 50% de HAI-2. Se ha demostrado que puede ser el único marcador en el 10% de los pacientes con HAI. Contrariamente a la mayoría de los otros autoanticuerpos en HAI, anti LC1 parece correlacionar con la actividad de la enfermedad.

Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital Nacional Dos de Mayo – Lima - Perú

Figura 2: Biopsia Hepática



Informe de Biopsia: Necrosis Masiva de Acinos Hepáticos, Pocos hepatocitos viables. Se observa Emperipolesis (a) y Metaplasia Biliar (b).
Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Dos de Mayo – Lima - Perú

TABLA 3. Criterios Diagnósticos de HAI (IAIHG – 1999)

HAI Definitiva	HAI Probable
Fenotipo normal α -1AT	Deficiencia parcial α -1AT
Nivel normal de Ceruloplasmina	Niveles de ceruloplasmina / cobre no diagnósticos
Niveles normales de Hierro y Ferritina	Cambios de hierro y / o ferritina no diagnósticos
No infección activa por Hepatitis A,B, C	No infección activa por Hepatitis A,B, C
Consumo de alcohol < 25 g/día	Consumo de alcohol < 50 g/día
No historia de consumo de drogas hepatotóxicas	No historia de consumo de drogas hepatotóxicas
Anormalidad predominante AST/ALT	Anormalidad predominante AST/ALT
γ -Globulina o Nivel IgG > 1.5 veces lo normal	Hipergammaglobulinemia de cualquier grado
ANA, SMA, anti-LKM1 > 1:20 en niños	Otros autoanticuerpos
AMA negativo	
Histología Hepática	Histología Hepática
Interface de Hepatitis moderada-severa	Interface de Hepatitis moderada-severa
No lesiones biliares ni granulomas ni cambios sugestivos de otra enfermedad	No lesiones biliares ni granulomas ni cambios sugestivos de otra enfermedad

TABLA 4. Criterios Diagnósticos simplificados del Grupo Internacional para la Hepatitis Autoinmune

Hallazgo/Parametro	Discriminador	Puntaje
ANA o SMA+	≥ 1:40	+1
ANA o SMA+	≥ 1:80	+2
ó LKM+	≥ 1:40	+2
ó SLA/LP +	Cualquier titulo	+2
IgGó Nivel Y-globulina	> Mayor que el limite normal	+1
	> 1.1 Limite	+2
Histología Hepática	Compatible con HAI	+1
	Típica de HAI	+2
	Atípica	0
Ausencia de Hepatitis viral	No	0
	SI	+2

Hepatitis autoinmune definitiva: ≥7; Hepatitis autoinmune probable: ≥6

Histología hepática típica para la hepatitis autoinmune = cada una de las siguientes características tienen que estar presentes: hepatitis de interfaz, linfocítica / linfoplasmacítica se infiltra en los tractos del portal y se extiende hacia el lóbulo, emperipolesis (activa penetración de una célula en y a través de una célula más grande) y formación de roseta hepática. Histología hepática compatible para la hepatitis autoinmune = hepatitis crónica con infiltración linfocítica sin todas las características consideradas típicas. Atípico = muestra signos de otro diagnóstico, como esteatohepatitis.

BIBLIOGRAFÍA

- Manns M., Czaja A., Gorham J., et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. AASLD PRACTICE GUIDELINES. HEPATOLOGY, June 2010
- Galicia G., Manzanares J., Hepatitis Autoinmune. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Asociación Española de Pediatría. 2010
- Milagros D., Rossanna R., Carla B., Hepatitis autoinmune: Formas clínicas y factores relacionados con la respuesta al tratamiento. REV. GASTROENTEROL. PERÚ 2004; 24: 305-313
- Jauregui AM., Hepatitis Autoinmune Presentación y Características Clínicas (Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 1998-2001). Tesis para optar el Título de Especialista en Gastroenterología. Facultad de Medicina Humana. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2002
- Krawitt E., Hepatitis Autoinmune. N Engl J Med 2006; 354:54
- Longhi MS, Hussain RR, Aroka SK. E at. Functional study of CD4+CD25+ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis, J Immunol. 2006 Apr 1; 176(7):4484-91.
- Guzmán P., Gallegos R., Ciliotta A., et al. Hepatitis autoinmune inducida por isotretinona. RevGastroenterolPeru. 2016; 36(1):86-9
- Muratori P., Granito A, Quarneti C. et al. Autoimmune hepatitis in Italy: The Bologna experience. Journal of Hepatology 50 (2009) 1210–1218
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015; 63:971
- Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. Hepatology 1997; 25:541–547.
- Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S. et al. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. ClinGastroenterolHepatol. 2011; 9(1):57.

12. Zizzo AN, Valentino P., Shah P., et al. Second-line Agents in Pediatric Patients With Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JPGN*, Vol 65, Num 1, July 2017
13. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013; 163:e1