

Manifestaciones clínicas y paraclínicas de la hepatitis autoinmune en 48 pacientes de la ciudad de Medellín, 1980-2004

MARCOS ARANGO BARRIENTOS¹, JUAN CAMILO DÍAZ CORONADO¹, JUAN CARLOS ORTEGA CASTRILLÓN¹, JULIO CÉSAR RESTREPO ZAPATA¹, GONZALO CORREA ARANGO², JUAN CARLOS RESTREPO GUTIÉRREZ³, JORGE HERNANDO DONADO GÓMEZ⁴.

RESUMEN

O **bjetivo:** describir las características clínicas, bioquímicas, histológicas, sociodemográficas y de tratamiento de los pacientes con hepatitis autoinmune (HAI).

Metodología: estudio descriptivo retrospectivo de una serie de casos con 48 pacientes de la ciudad de Medellín con diagnóstico de HAI según los criterios del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.

Resultados: la edad promedio al momento del diagnóstico fue 34 años, 40 pacientes (83.3%) eran mujeres. Los hallazgos clínicos más frecuentes fueron fatiga (89.6%) e ictericia (81.3%). Las medianas de los hallazgos de laboratorio pretratamiento fueron: AST 626 U/L, ALT 547.5 U/L, bilirrubina total 5.64 mg/dL, bilirrubina directa 3.4 mg/dL.

.....
¹ Estudiantes de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana (UPB).

² Profesor asociado, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia (U de A), Grupo de Gastrohepatología U de A. Unidad de Hepatología, Cirugía Hepatobiliar y Pancreática, Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU).

³ Profesor asistente, Departamento de Medicina Interna, U de A. Grupo de Gastrohepatología, U de A. Unidad de Hepatología, Cirugía Hepatobiliar y Pancreática, HPTU.

⁴ Epidemiólogo clínico, HPTU y profesor asociado, UPB.

Correspondencia: Marcos Arango Barrientos

Dirección electrónica: mabju@yahoo.com

Recibido: 08 de febrero de 2005

Aceptado: 17 de mayo de 2005

Las medianas de los valores de laboratorio postratamiento fueron: AST 40.5 U/L, ALT 44.4 U/L, bilirrubina total 1.1 mg/dL, bilirrubina directa 0.4 mg/dL ($p < 0.000$). El valor promedio de las gamaglobulinas fue 2.2 g/dL; 81.3% de los pacientes tuvieron biopsia hepática y de ellos 97.4% tenían hallazgos compatibles con HAI. Cuarenta pacientes tenían anticuerpos antinucleares positivos. Se hallaron enfermedades autoinmunes concurrentes en 19 pacientes, la más frecuente fue la tiroiditis. El tratamiento más frecuentemente administrado fue prednisona más azatioprina en 56.3% de los pacientes. Cuarenta y un pacientes (85.4%) respondieron completamente y 12 (25%) recayeron.

Conclusiones: las características sociodemográficas de este grupo de pacientes no son comparables con las encontradas en otras series. Los hallazgos clínicos, histológicos y bioquímicos son similares a los reportados en la literatura, lo que no se observó con las enfermedades autoinmunes asociadas. La mayoría de los pacientes pertenecen al subtipo 1 de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

AUTOINMUNIDAD
HEPATITIS AUTOINMUNE

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepatocelular crónica, cuya fisiopatología aún no está completamente clara.¹ El riesgo de enfermar se relaciona con secuencias específicas de aminoácidos en el lecho fijador del antígeno de la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.² La enfermedad se caracteriza por presentar alteraciones en las pruebas de función hepática, hiper-

gamaglobulinemia y la presencia de autoanticuerpos.^{3,4} Entre estos los más importantes son los anticuerpos antinucleares (ANA) y los anticuerpos antimúsculo liso (SMA).⁵ Ocasionalmente, en algunos pacientes, pueden encontrarse anticuerpos antimitocondriales (AMA).^{5,6} Los pacientes con ANA o SMA positivos pertenecen al subtipo 1 de la enfermedad, mientras aquellos que los tienen negativos pertenecen al subtipo 2.^{1,4,7} La enfermedad afecta con mayor frecuencia a mujeres, y en un 40 a 60% de los pacientes se presentan enfermedades autoinmunes concurrentes.^{3,7,8}

El tratamiento de la HAI se hace con medicamentos inmunosupresores, de los que los más frecuentemente utilizados son la prednisona, la azatioprina y el micofenolato mofetil.^{9,10,11} Sin tratamiento, la enfermedad puede progresar a cirrosis y muerte.^{3,8}

En 8 a 20% de los pacientes es imposible diferenciar la HAI de la cirrosis biliar primaria; este subgrupo de individuos padecen un síndrome de sobreposición de las dos enfermedades y generalmente reciben tratamiento con ácido ursodesoxicólico en forma de monoterapia o en combinación con medicamentos inmunosupresores.^{6,10,12}

El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas, bioquímicas, histológicas, sociodemográficas y de tratamiento de un grupo de pacientes con HAI en Medellín, Colombia, ya que no se dispone de estudios locales al respecto.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de serie de casos con 48 pacientes del Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) y de la consulta privada de los hepatólogos de la ciudad de Medellín, que cumplían con los criterios diagnósticos de la enfermedad propuestos por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.^{13,14} La recolección de datos se

llevó a cabo mediante la revisión de historias clínicas y el diligenciamiento de formularios diseñados en los programas Corel Draw 11 y Adobe Illustrator que incluían variables demográficas, clínicas, de laboratorio y de tratamiento.

Esta investigación se clasificó como sin riesgo según las categorías establecidas por el artículo 11 de la resolución N° 008430 de 1993 de la República de Colombia; también cumplió con los principios básicos de la declaración de Helsinki. Fue aprobada por el Comité de ética del HPTU.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas, nominales u ordinales se presentaron como frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas, como mediana y rango intercuartílico (RIQ). En forma exploratoria se evaluaron los valores de química sanguínea y el puntaje de actividad antes y después del tratamiento mediante la prueba estadística no paramétrica de Wilcoxon para datos relacionados. Se tomó un valor de alfa de 0.05 a dos colas. Se empleó el paquete estadístico SPSS 10.0 (Chi IL).

RESULTADOS

Se analizaron 48 pacientes con diagnóstico de HAI del HPTU y de la consulta privada de los hepatólogos de la ciudad de Medellín, Colombia, en el período comprendido entre 1980-2004. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 34 años (rango de 3-76 años), 40 pacientes eran mujeres (83.3%); 40 pacientes pertenecían a la raza mestiza (83.3%) y 27 (56.3%) correspondieron al estrato socioeconómico medio (Tabla N° 1).

Los síntomas y signos encontrados con mayor frecuencia en los pacientes fueron: fatiga en 43 (89.6%), ictericia en 39 (81.3%) y malestar abdominal en 35 (72.9%). El prurito fue informado por 14 (29.2%) de los pacientes (Tabla N° 1).

Las medianas de los hallazgos de laboratorio pretratamiento fueron: AST 626 U/L, ALT 547.5 U/L, bilirrubina total 5.64 mg/dL, bilirrubina directa 3.4 mg/dL. Las medianas de los valores postratamiento fueron: AST 40.5 U/L, ALT 44.4 U/L, bilirrubina total 1.1 mg/dL, bilirrubina directa 0.4 mg/dL (Valor $p < 0.000$). El valor promedio de las gamaglobulinas fue de 2.2 g/dL. Las medianas del INR y de la fosfatasa alcalina fueron: 1.3 y 191 U/L, respectivamente. El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) se halló solo en una persona (2.1%), mientras los anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC) fueron negativos en el total de pacientes analizados. La historia de consumo de medicamentos hepatotóxicos estuvo presente en 7 pacientes (14.6%) y el consumo de alcohol menor de 25 g/día fue informado por 44 pacientes (91.7%) (Tablas N° 1 y 2).

Treinta y nueve de los pacientes (81.3%) tuvieron estudio histológico del hígado; de estos, 38 (97.4%) tenían hallazgos compatibles con HAI (Tabla N° 1).

Cuarenta pacientes (83.3%) presentaban ANA positivos y 26 pacientes (54.1%) tenían SMA positivos (Tabla N° 3).

Se hallaron enfermedades autoinmunes concurrentes en 19 pacientes (39.6%), de las cuales la más frecuente fue la tiroiditis autoinmune en 9 pacientes (18.8%) del total; se encontraron también 10 casos de otras enfermedades autoinmunes, entre ellas lupus eritematoso sistémico (LES) en 3 pacientes (6.3%) y cirrosis biliar primaria en 2 pacientes (4.2%). Otras como: anemia hemolítica autoinmune, colangitis esclerosante primaria, vasculitis del sistema nervioso central, vitiligo y artritis reumatoide se encontraron cada una en un paciente (2.1%).

El tratamiento que con mayor frecuencia se administró fue la combinación de prednisona más azatioprina en 27 pacientes (56.3%); otros tratamientos fueron la monoterapia con prednisona en

Tabla N° 1
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
SOCIODEMOGRÁFICAS DE 48 PACIENTES
CON HEPATITIS AUTOINMUNE EN LA CIUDAD
DE MEDELLÍN, 1980-2004

CARACTERÍSTICA		N	%
Sexo	Masculino	8	16.7
	Femenino	40	83.3
Raza	Mestizo	40	83.3
	Blanco	8	16.7
Estrato socioeconómico	Bajo	5	10.4
	Medio	27	56.3
	Alto	5	10.4
	Urbano no Medellín	8	16.7
	Rural	3	6.3
Fatiga		43	89.6
Ictericia		39	81.3
Malestar abdominal		35	72.9
Hepatomegalia		27	56.3
Anorexia		26	54.2
Fiebre		23	47.9
Prurito		14	29.2
Mialgias		12	25.0
Diarrea		12	25.0
Angiomas		9	18.8
Encefalopatía		9	18.8
Esplenomegalia		9	18.8
Hábito cushinoide		7	14.6
Ascitis		7	14.6
HBsAg		1	2.10
Negatividad de los Anti- VHC		48	100
Historia medicamentosa (hepatotóxicos)		7	14.6
Consumo de alcohol < 25g/día		44	91.7
Biopsia		39	81.3
Hallazgos histológicos compatibles con HAI		38	97.4
Enfermedades autoinmunes concurrentes	Ninguna	29	60.4
	Tiroiditis autoinmune	9	18.8
	Otras	10	20.8

Tabla N°2
HALLAZGOS DE LABORATORIO DE 48 PACIENTES
CON HEPATITIS AUTOINMUNE EN LA CIUDAD DE
MEDELLÍN 1980-2004

EXAMEN DE LABORATORIO	MEDIANA	RIQ
AST pretratamiento (U/L)	626	143.25-1029.25
ALT pretratamiento (U/L)	547.5	132.5-873.75
INR	1.3	1.07-1.54
Albúmina (g/dL)	3.1	2.65-3.57
Globulinas (g/dL)	4.13	3.35-4.31
Gamaglobulinas (g/dL)	2.2	1.8-2.6
Bilirrubina total pretratamiento (mg/dL)	5.64	1.9-13.3
Bilirrubina directa pretratamiento (mg/dL)	3.4	0.93-7.84
Fosfatasa alcalina (U/L)	191	131.25-350
AST postratamiento (U/L)	40.5	29.25-89.4
ALT postratamiento (U/L)	44.4	28.25-116
Bilirrubina total postratamiento (mg/dL)	1.1	0.82-1.8
Bilirrubina directa postratamiento (mg/dL)	0.4	0.2-0.7

RIQ: Rango Intercuartílico

Tabla N° 3
PERFIL DE AUTOANTICUERPOS EN LOS
PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE EN LA
CIUDAD DE MEDELLÍN 1980-2004

AUTOANTICUERPO		N	%
ANA (n=48)	< 1:40	12	25.0
	1:40-1:80	10	20.8
	> 1:80	18	37.5
	Negativo	8	16.7
SMA (n=38)	< 1:40	12	31.6
	1:40-1:80	8	21.1
	> 1:80	6	15.8
	Negativo	12	31.6
AMA (n=27)	Sí	3	11.1
	No	24	88.9

ANA: Anticuerpos antinucleares

SMA: Anticuerpos antimúsculo liso

AMA: Anticuerpos antimitocondriales

15 (31.3%), azatioprina en 2 (4.2%), ácido ursodesoxicólico en 2 (4.2%), deflazacort y micofenolato en 1 (2.1%) paciente cada uno. Con estos esquemas terapéuticos tuvieron una respuesta completa 41 pacientes (85.4%), 12 (25%) recayeron durante el seguimiento (Tabla N° 4). La edad al momento del diagnóstico fue la única variable que se asoció de una manera estadísticamente significativa con la posibilidad de recaer, pues a menor edad (23.58 vs 40.34 años), mayor probabilidad de recaída ($p = 0.008$) (Tabla N° 5).

Tabla N° 4
TRATAMIENTO DE 48 PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE EN LA CIUDAD DE MEDELLÍN 1980-2004

CARACTERÍSTICA		N	%
Tratamiento	Prednisona + Azatioprina	27	56.3
	Prednisona	15	31.3
Respuesta completa		41	85.4
Recaída		12	25
Mejoría subjetiva		46	95.8

Tabla N° 5
ANÁLISIS EXPLORATORIO DE VARIABLES INDEPENDIENTES Y RIESGO DE RECAÍDA EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE EN LA CIUDAD DE MEDELLÍN 1980-2004

VARIABLES INDEPENDIENTES	OR (IC 95%)	VALOR DE P
Sexo	1.03 (0.18-5.98)	1.00
Ictericia	1.03 (0.17-5.97)	1.00
Prurito	0.15 (0.02-1.33)	0.07
Respuesta completa	2.27 (0.24-21.1)	0.65
Edad al diagnóstico		0.008
AST pretratamiento		0.23
ALT pretratamiento		0.35
Bilirrubina total pretratamiento		0.94
Fosfatasa alcalina		0.16

Discusión

El presente estudio es el más grande sobre la hepatitis autoinmune realizado hasta el momento en el país; por lo tanto, aporta información valiosa para la caracterización de la enfermedad en Medellín, Colombia.

En la literatura mundial se reportan dos picos de incidencia de la HAI, uno de estos corresponde al período peripuberal y el otro oscila entre la cuarta y quinta décadas de la vida.^{8,15} La edad promedio al momento del diagnóstico en los pacientes estudiados por nosotros fue de 34 años y 10 pacientes (20.8%) se encontraban en el período peripuberal. Encontramos una relación mujer: hombre de 5:1, similar a la de 4:1 reportada en otros estudios.⁸ Los reportes de otras series sobre la HAI están basados en grupos de pacientes de las razas caucásica y oriental;^{16,17} por las características étnicas de nuestro medio la mayoría de nuestros pacientes pertenecen a la raza mestiza. De manera similar, los estratos socioeconómicos varían según las definiciones de cada grupo poblacional; en nuestro trabajo encontramos que la mayoría de los pacientes pertenecían a un estrato socioeconómico medio.

El síntoma predominante en las distintas series es la fatiga, la cual es reportada en un 85%;^{3,7,8} nosotros la encontramos en el 89.6% de los pacientes. El prurito se encuentra con mayor frecuencia en las enfermedades con componente colestásico;^{3,6} ha sido reportado en un 35%, y en nuestra serie se encontró en 29.2% de los pacientes. Otros signos y síntomas como ictericia, mialgias, diarrea, encefalopatía y ascitis se encontraron en porcentajes similares a los reportados en la literatura.^{3,7,8} Otros como malestar abdominal, anorexia, fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia y angiomas en araña se encontraron en un porcentaje mayor que en otras series; el hábito cushinoide se encontró en un porcentaje menor.^{3,7,8}

Los niveles de aminotransferasas encontrados en nuestro estudio son en promedio 10 veces el límite superior normal; este hallazgo se acompañó de valores de fosfatasa alcalina ligeramente por encima de los niveles máximos superiores aceptados como normales. Lo anterior sugiere un cuadro de lesión hepatocelular característico de la HAI.^{1,4} Los valores de aminotransferasas presentaron una disminución significativa con el tratamiento inmunosupresor. Los niveles de bilirrubina total y directa fueron aproximadamente 5 veces mayores que los normales y disminuyeron después del tratamiento. Las pruebas de función sintética del hígado (INR y albúmina) se encontraron cerca a los valores normales en la mayoría de los pacientes. Los niveles de gamaglobulinas y globulinas totales se encontraron aumentados, pero sus cifras fueron ligeramente menores que las documentadas en otras series.^{3,7,8} La mayoría de los pacientes presentaron ANA positivos, por lo tanto la HAI tipo 1 es el subtipo predominante en nuestro medio.¹ Algunos pacientes entraron en esta clasificación pese a tener ANA negativos, debido a que tenían SMA positivos.¹

La mayoría de los pacientes a los cuales se les realizó biopsia hepática tuvieron cambios histológicos compatibles con la enfermedad. El hallazgo más común fue la presencia de hepatitis de interfase.

La remisión se obtuvo en 41 pacientes (85.4%) a diferencia del 66% reportado en otros estudios.¹⁸ La mayoría de los pacientes refirieron mejoría. Encontramos que un 25% de los pacientes recayeron, mientras Czaja y Fresse reportan recaídas en 20% a 100% de los pacientes.⁹

Se han reportado enfermedades autoinmunes concurrentes en un 30-50% de los pacientes,^{3,7,14,17} en nuestro estudio este hallazgo correspondió al 39.6%, de los cuales la mayoría tenían tiroiditis. Esta enfermedad es la que con mayor frecuencia informan los diferentes autores.^{3,7,14,17} La enfermedad que siguió en frecuencia en nuestro estudio fue el LES, hallazgo que había sido descrito por otros autores

pero en un porcentaje menor.^{3,7,19} Recientemente se ha reportado la asociación del LES con HAI en algunos pacientes de origen asiático.²⁰ La colitis ulcerativa, frecuentemente reportada en otras series,^{3,7} no se encontró en nuestro estudio. Finalmente, llama la atención la coexistencia en un paciente de la HAI con vasculitis primaria del sistema nervioso central, hecho que no había sido reportado antes.

En conclusión, las características sociodemográficas de nuestros pacientes con HAI no pueden ser comparadas con las encontradas en otras series. Los hallazgos clínicos, histológicos y bioquímicos son similares a los reportados en la literatura médica mundial. De manera similar, el perfil de autoanticuerpos indica que la mayoría de los pacientes pertenecen al subtipo 1 de la enfermedad. Finalmente, es importante destacar las diferencias encontradas con respecto a la recaída de los pacientes y a las enfermedades autoinmunes asociadas.

SUMMARY

CLINICAL AND PARACLINICAL MANIFESTATIONS OF AUTOIMMUNE HEPATITIS IN 48 PATIENTS FROM MEDELLÍN, COLOMBIA.

Objective: To describe the clinical, biochemical, histological, sociodemographical and therapeutic aspects of patients with autoimmune hepatitis (AIH).

Methods: Descriptive, retrospective, case series trial in 48 patients from the city of Medellín with a diagnosis of AIH according to the criteria from the International Autoimmune Hepatitis Group.

Results: Average age at the time of diagnosis was 34 years, 83.3% were females. The most frequent clinical findings were fatigue (89.6%) and jaundice (81.3%). The pretreatment median of laboratory findings were: AST 626 U/L, ALT 547.5 U/L, total bilirubin 5.64 mg/dL, direct bilirubin 3.4 mg/dL.

Posttreatment median values were: AST 40.5 U/L, ALT 44.4 U/L, total bilirubin 1.1 mg/dL, direct bilirubin 0.4 mg/dL ($p < 0.000$). The average value of the gammaglobulins was 2.2 g/dL; in 81.3% of the patients a liver biopsy was performed and 97.4% of them had histological findings consistent with AIH. Forty patients had positive antinuclear antibodies. In 19 patients concurrent autoimmune diseases were found, most frequently thyroiditis. The most frequently administered treatment was the combination of prednisone plus azathioprine in 56.3% of the cases; 85.4% of the patients entered in remission and 25% had a relapse.

Conclusions: The sociodemographical characteristics of our patients differ from those of other series. The clinical, biochemical and histological findings are similar to those reported in the medical literature; however, this was not observed with the associated autoimmune diseases. Most patients belonged to the subtype 1 of the disease.

KEY WORDS

AUTOIMMUNITY
AUTOIMMUNE HEPATITIS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MCFARLANE I. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 317-324.
- CZAJA A. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 231-240.
- CZAJA A. Autoimmune Hepatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2002; 1.462-1.473.
- LIMIDI JK, HYDE GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J* 2003; 79: 307-312.
- STRASSBURG CP, MANNS MP. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 339-352.
- BEN-ARI Z, CZAJA A. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001; 49: 589-594.
- STRASSBURG CP, MANNS MP. Autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 291-306.
- MCFARLANE I. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications and clinical features. Autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 605-621.
- CZAJA A, FREESE D. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-497.
- HENEGHAN MA, MCFARLANE I. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 7-13.
- CZAJA A. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 365-377.
- WOODWARD J, NEUBERGER J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001; 33: 994-1002.
- ALVAREZ F, BERG P, BIANCHI F, BIANCHI L, BURROUGHS A, CANCADO L, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.
- LONDOÑO MC, GONZÁLEZ CHAVARRIAGA JE, MUNERA V, RAMOS F, SUÁREZ LD, et al. Aplicación del modelo diagnóstico del Grupo Internacional para la Hepatitis Autoinmune (GIHA) en una población de pacientes de Medellín, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol* 2003; 18: 16-19.
- MIELI-VERGANI G, VERGANI D. Autoimmune hepatitis in children. Autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 623-634.
- ZOLFINO T, HENEGHAN MA, NORRIS S, HARRISON PM, PORTMANN BC, MCFARLANE IG. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European Caucasoid ethnic origin. *Gut* 2002; 50: 713-717.
- FELD JJ, HEATHCOTE EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1.118-1.128.
- CZAJA A, MENON K, CARPENTER H. Sustained remission after corticosteroid therapy of type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002; 35: 890-897.
- YOUSSEF W, TAVILL A. Connective tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 345-349.
- IWAI M, HARADA Y, ISHII M, TANAKA M, MURAMATSU A, MORI T, et al. Autoimmune hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 234-236.