

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI**

**“FEDERICO II”**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMORFOLOGICHE E  
FUNZIONALI  
SEZIONE DI ANATOMIA PATOLOGICA**

**TESI DI DOTTORATO IN  
MORFOLOGIA CLINICA E PATOLOGICA  
DOTT. FRANCESCO FIORENTINO**

Anno accademico 2004-2005

XVII ciclo

**EPATITI AUTOIMMUNI IN ETÀ  
PEDIATRICA**

Docente Coordinatore del Corso di Dottorato  
Prof. S. Montagnani

Docente responsabile  
Prof.ssa R. Vecchione

## INDICE

L'epatite autoimmune in età pediatrica	pag. 3
Tipi di AIH	pag. 4
Clinica	pag. 6
Caratteristiche istologiche ed immunoistochimiche	pag. 8
Materiali e Metodi (pazienti)	pag. 10
Modalità di analisi	pag. 11
Esami ematochimici	pag. 12
Risultati (valutazione morfologica)	pag. 13
Indagini immunistochimiche	pag. 14
Discussione	pag. 15
Tab.1	pag. 18
Tab.2	pag. 19
Tab. 3	pag. 20
Bibliografia	pag. 21
Fotografie	pag. 24-25

## **L'epatite autoimmune in età pediatrica**

La patologia autoimmunitaria epatica in età pediatrica, pur rivestendo una minore rilevanza epidemiologica se confrontata con altre forme di epatopatia cronica come quella virale , rappresenta un interessante capitolo della patologia epatica soprattutto per le problematiche etiopatogenetiche e per le connesse opzioni terapeutiche (1, 2). Le due forme principali sono: l'epatite autoimmune (AIH) e la colangite sclerosante primitiva (PSC).

Queste forme, sono ancora lontane dall'essere ben definite etiologicamente, rivelano anche sotto l'aspetto morfologico, clinico e serologico confini a volte indistinti che contribuiscono a rendere il loro inquadramento diagnostico non sempre agevole ed immediato. Inoltre, proprio in età pediatrica, non sono rare le forme di “overlap” (sovrapposizione”) tra la AIH e la PSC (epatite/colangite sclerosante primitiva).

Queste forme di overlap AIH/PSC dell'età pediatrica sono state anche definite dal gruppo di G. Mieli-Vergani di Londra con il nome di

“Colangite Sclerosante Autoimmune” (ASC) (3).

Una particolare menzione merita a parte l’AIH *de novo* dopo trapianto epatico che rappresenta un’ ulteriore forma di patologia epatica autoimmunitaria dell’ età pediatrica, con caratteristiche assolutamente peculiari e diverse dalle forme dell’adulto(4).

Considerando anche le forme dell’adulto, l’ AIH risulta essere un’ epatitopatia cronica ad eziologia sconosciuta, el cui alterazioni istologiche sono caratteristiche ma non specifiche, infatti tali modificazioni morfologiche sono analoghe a quelle indotte da infezioni virali o da farmaci.

Questo perchè il parenchima epatico risponde ad insulti di varia natura con un numero limitato di pattern istologici, è di conseguenza inevitabile che lo stesso quadro microscopico possa celare etiologie diverse.

### **Tipi di AIH**

Dal punto di vista clinico-laboratoristico le (AIH) sono caratterizzate da:

- prevalenza nel sesso femminile (80%), particolarmente donne giovani ( $\approx$  15-20 anni) o in età perimenopausale ( $\approx$  50 anni);
- esordio clinico insidioso, caratterizzato da astenia, epatosplenomegalia, ittero e amenorrea;

- notevole aumento delle transaminasi (spesso 10 volte i valori normali), delle gamma-globuline e delle IgG (> di 2 volte i valori normali);
- elevato titolo serico di autoanticorpi.

A secondo del tipo di autoanticorpo presente sono riconosciuti tre tipi di epatite autoimmune:

- Tipo 1- anticorpi anti-nucleo (ANA) e/o anti-muscolo liscio (SMA).
- Tipo 2- anticorpi anti-microsomi fegato/rene 1 (LKM1)
- Tipo 3- anticorpi anti-antigene solubile del fegato (SLA)

E' importante sottolineare però che questi tre tipi di epatite autoimmune, almeno nell'adulto, non presentano caratteristiche significativamente diverse per quanto riguarda l'etiologia, l'istologia, la clinica e la terapia, per cui tale suddivisione ha un valore meramente descrittivo riguardante la serologia.

Per quanto riguarda il bambino, sono descritte esclusivamente le forme di Tipo 1 (ANA/SMA+), che rappresentano circa il 60% di tutte le AIH, e le forme di Tipo 2 (LKM1) che costituiscono il restante 40%.

Le forme di tipo 2 tendono solitamente a presentarsi in età precoce rispetto a quelle di tipo 1 (età mediana 7,4 anni vs. 10.5 anni, (5)) e possono essere associate ad infezione con HCV. Inoltre, sotto l'aspetto laboratoristico, tendono a mostrare un più marcato aumento della bilirubina e delle transaminasi AST, rispetto alle forme di tipo 1.

L'AIH nel bambino può presentarsi, come nell'adulto, associata ad altri disturbi autoimmunitari che sembrano anch'essi variare a seconda del tipo di AIH. Il tipo I sarebbe più frequentemente associato a sindrome nefrotica, tiroidite, malattia di Behçet, colite ulcerosa, diabete insulino – dipendente, mentre nel tipo 2 sarebbero spesso riscontrate concomitanti forme di vitiligo, malattia di Addison ed ipoparatiroidismo(5).

### **Clinica**

Dal punto di vista sintomatologico, la malattia può presentarsi con una sintomatologia varia e proteiforme. In circa la metà dei casi dei pazienti con AIH di tipo 1 e nel 65% dei casi dei pazienti di tipo 2, l'esordio clinico-sintomatologico è indistinguibile da quello di un'epatite acuta virale, con sintomi non specifici come malessere, nausea, vomito, anoressia e dolore addominale, seguiti da ittero, urine scure e feci chiare. Non è infrequente lo sviluppo di un' insufficienza epatica acuta,

soprattutto nelle forme LKM1+, con una encefalopatia epatica di grado II-IV che può svilupparsi in un periodo di tempo oscillante tra le due settimane ed i due mesi. Più raramente (nel 25% dei bambini con LKM1+ e nel 38% con ANA/SMA+) l'esordio può essere molto più sfumato ed è caratterizzato da stanchezza, ittero intermittente, cefalea, anoressia e perdita di peso, con un intervallo mediano tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi di circa 9 mesi (range da 6 mesi a 2 anni). Infine, in alcuni casi, la malattia può manifestarsi senza ittero e direttamente con le classiche complicazioni delle malattie epatiche croniche come l'ematemesi per varici esofagee, tendenza al sanguinamento, perdita di peso e vomito.

L'etiopatogenesi dell'AIH è ancora in larga parte sconosciuta. L'ipotesi patogenetica più probabile sembra suggerire che l'AIH possa essere causata da un fattore esogeno ambientale (virus?) in un individuo geneticamente predisposto. Probabilmente più geni possono interagire tra loro per produrre un pool "permissivo" di geni che determina sia il rischio di malattia che gli aspetti "fenotipici" della malattia(6).

In particolare, studi recenti indicano una maggiore frequenza dell'apotipo HLA-DR3 nei pazienti con ANA/SMA rispetto ai controlli in pazienti LKM1+ (6).

## **Caratteristiche istologiche ed immunoistochimiche**

L'istologia è caratterizzata da infiltrati infiammatori prevalentemente mononucleati, a volte con spiccata presenza di plasmacellule.

La presenza di epatite da interfaccia di grado moderato-severo rappresenta per lo più la regola, ma non sono rare anche lesioni del centro-lobulo con necrosi confluenti e numerosi corpi acidofili. Frequente la trasformazione rosettiforme degli epatociti. La fibrosi può essere già in fase avanzata con formazione di setti fibrosi portali e ponti porto-portali e, soprattutto nel passato, non erano rari i casi in cui la malattia veniva diagnosticata già in fase cirrotica. Su agobiopsia epatica il quadro istologico può pertanto essere difficile da distinguere da quello di un'epatite cronica da altre eziologie(7-10).

Infatti, come recentemente codificato dall'International Autoimmune Hepatitis Group (11), la diagnosi di epatite autoimmune è una diagnosi clinico-serologica-istologica che si basa soprattutto sull'esclusione di altre cause di epatopatia cronica quali le malattie genetiche tipo deficienza di  $\alpha$ 1-antitripsina, infezioni virali tipo HBV e HCV, e le epatiti da farmaci.



L'epatite autoimmune risponde solitamente alla terapia immunosoppressiva corticosteroidea. Se non trattata esita piuttosto rapidamente in cirrosi e può condurre ad *exitus*.

I pochi effettuati studi immunoistochimici hanno identificato nei linfociti T con recettori  $\alpha\beta$  la cellula effettrice del processo infiammatorio dell'AIH(12). Questi studi però sono stati condotti quasi esclusivamente su forme adulte di AIH e ben poco è conosciuto sulle forme di AIH dell'età pediatrica.

Sulla base di questa considerazione lo scopo di questa tesi è :

La caratterizzazione immunoistochimica ed istologica di una casistica di pazienti con sicura diagnosi di AIH, raccolta retrospettivamente nel Dipartimento di Pediatria della facoltà di Medicina dell'Università "Federico II", di Napoli. Il corrispondente materiale istologico è stato ottenuto dall'archivio del Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali della stessa facoltà.

## **Materiali e Metodi**

### **Pazienti**

Sono stati selezionati per questo studio 14 bambini, tutti provenienti dal Dipartimento di Pediatria della Facoltà di Medicina dell'Università "Federico II", di Napoli, con evidenza clinico-laboratoristica di epatopatia cronica associata ad autoanticorpi e diagnosi di AIH. In 10 casi è stata posta diagnosi di AIH di tipo 1 (ANA/SMA+), nei restanti 4 casi di AIH di tipo 2 (LKM1+).

L'esame istopatologico effettuato nel Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali della stessa facoltà ha mostrato in tutti i casi un quadro istopatologico compatibile con la diagnosi di AIH.

Altre cause di epatopatia cronica come le infezioni da virus epatotropici o malattie metaboliche sono state escluse in ogni caso.

Le principali caratteristiche cliniche dei pazienti sono riassunte nella tabella 1.

Come gruppo di controllo per l'analisi immunohistochimica sono stati scelti dall'archivio dell'Istituto di Anatomia Patologica del Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, 10 agobiopsie epatiche di bambini con epatopatia cronica virale da HBV o HCV, paragonabili per sesso, età e grado di attività di malattia al gruppo esaminato con AIH.

### **Modalità di analisi.**

Le analisi immunoistochimiche ed istopatologiche sono state effettuate su materiale fissato in formalina (10%) ed incluso in paraffina.

Per l'analisi istopatologica sono state eseguite le seguenti colorazioni:

Ematosilina ed eosina, Blu di Prussia sec. Perls ( per il pigmento emosiderinico)

PAS, PAS-Diastasi, Gordon-Sweet (per le fibre reticoliniche), rosso Sirio ( per le fibre collagene).

Tutte le biopsie epatiche, sia quelle di pazienti con AIH che quelle dei pazienti con epatopatia virale sono state valutate indipendentemente da due patologi esperti in patologia epatica ed in particolare sono state rivalutate l'attività (grading) e lo stadio (staging) della malattia. A tale scopo è stato utilizzato lo score system secondo Ishak (K.Ishak, 1995).

Per lo studio immunoistochimico delle popolazioni linfocitarie sono stati utilizzati i seguenti markers: CD20 (marker linfociti B), UCHL-1 (marker linfociti T), TIA-1 (marker linfociti T citotossici), GRANZYME-B (marker linfociti T citotossici ), CD138 (marker plasmacellule ), ed HLA-DR.

L'espressione immunoistochimica di ogni markers è stata quindi valutata semiquantitativamente secondo il seguente "score":

0= assente

1= lieve (rare cellule)

2= moderata

3= marcata ( molte cellule)

### **Esame Ematochimici**

Le analisi serologiche sono state effettuate nel laboratorio di Medicina interna (Prof. Francesco Bianchi) dell' Ospedale universitario Sant'Orsola-Malpighi di Bologna. I seguenti autoanticorpi sono stati valutati:

ANA, SMA, LKM1, p-ANCA, anticorpi anti-microsomiali ed anti-mitocondrio.

## **Risultati**

### **Analisi morfologica**

La revisione morfologica dei casi di epatite autoimmune in età pediatrica ha mostrato le seguenti caratteristiche:

**Grading:** Tutti i casi, eccetto uno ( paziente n° 7), hanno mostrato un'epatite da "interfaccia". In 3 casi l'epatite da "interfaccia" era di grado lieve (score 1-2) (fig. 2), in 4 casi di grado moderato (score 3) (fig.1), in 6 casi di grado severo (score 4).

In 6 casi erano presenti inoltre necrosi confluenti lobulari (fig.3-4) . Lo score totale del grading finale ha mostrato i seguenti risultati:

1 caso grading 3, 1 caso grading 4, 1 caso grading 6, 2 casi grading 7, 1 caso grading 8, 3 casi grading 9, 2 casi grading 10, 1 caso grading 11, 1 caso grading 12, 1 caso grading 13.

**Staging:** in 12 casi (85%) si è osservata una fibrosi di grado lieve (fig.5) , compresa tra i valori di score 1-3 sec. Ishak. In un caso (paziente n° 3) era presente una fibrosi di grado moderato (score 4). Solo in un caso ( paziente n°13) era già presente una cirrosi completa al momento della diagnosi istopatologica.

### **Analisi immunistochemica**

L'analisi immunoistochimica dei casi di epatite autoimmune non ha mostrato una significativa differenza né qualitativa né quantitativa rispetto al gruppo di controllo di epatiti da virus C per quanto riguarda la composizione linfocitaria T (UCHL1) (fig.6) e B (CD20) sia dell'infiltrato infiammatorio lobulare che di quello portale. Anche per quanto riguarda la quota plasmacellulare (cellule CD138 positive) non sono state osservate differenze significative.

I linfociti T citotossici come rilevati dal marker TIA-1 sono risultati essere in quantità significativamente maggiore nei casi di AIH rispetto ai casi di epatite virale C ( $p= 0.0097$ , Wilcoxon rank Test) (fig.7).

I risultati dell'analisi morfologica e delle analisi immunoistochimiche sono riassunte nella tabella 2 e 3.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'epatite autoimmune è una malattia epatica infiammatoria, progressiva caratterizzata istologicamente da densi infiltrati infiammatori mononucleati negli spazi portali e serologicamente dalla presenza di autoanticorpi non-organo specifici, in assenza di una eziologia conosciuta.

Questa malattia è relativamente rara e nell'età pediatrica è associata con anticorpi antinucleo, antimuscolo liscio (ANA/ASMA) o anticorpi antimicrosomi fegato-rene, di tipo 1 (LKM-1) (5, 13).

L'analisi morfologica di 14 casi di AIH in età pediatrica ha mostrato un'epatite di grado moderato (score del grading 7-12) nel 72% dei casi (10 casi), mentre solo in un caso si è osservata un'epatite di grado severo (score del grading tra 13-18). Nei restanti tre casi l'epatite è risultata di grado lieve (22%).

Lo staging ha mostrato una fibrosi di grado lieve nell'85% dei casi; una cirrosi già completamente sviluppata con noduli completi solo in un caso (7%). Questi dati indicano che contrariamente a quanto osservato di frequente nelle forme di AIH dell'adulto, l'AIH nell'età pediatrica viene

spesso diagnosticata in una fase iniziale della malattia(14). Quest'aspetto d'altra parte è stato recentemente descritto in letteratura anche da altri Autori (5). Inoltre non è stata osservata nessuna differenza significativa per quanto riguarda il grading e lo staging dell'AIH a secondo dell'autoanticorpo presente serologicamente (ANA/ASMA o LKM-1). Altri autori invece hanno riportato una forma più severa di malattia, con spiccata tendenza cirrogena nelle forme ANA/ASMA.

Ad eccezione del marker dei linfociti citotossici TIA-1, l'analisi immunostochimica non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i casi di AIH e le forme di controllo da HCV, per i markers esaminati. L'infiltrato infiammatorio portale e lobulare si conferma costituito prevalentemente da linfociti T (CD3 e UCHL1).

La maggiore presenza di linfociti T citotossici nelle forme di AIH rispetto alle forme di controllo virali merita un ulteriore commento.

La presenza di numerosi linfociti T citotossici sembra indicare nelle forme di AIH una frequente espressione del pathway di apoptosi cellulare mediato da linfociti citotossici e dal Fas ligand. Questo pathway di apoptosi cellulare sembra essere particolarmente attivo nelle malattie autoimmuni, come ad esempio la cirrosi biliare primitiva. Quali siano i fattori che possono provocare una maggiore espressione di queste molecole resta ancora da definire, ma alcune citochine infiammatorie



come IL-8 e la presenza di Fas su le cellule epatocitarie sembrano essere i candidati più probabili(15).

Al fine di iniziare a comprendere le possibili cause etiopatogenetiche e biomolecolari, di queste particolari epatopatie, il loro studio in età pediatrica si mostra quindi di fondamentale importanza, permettendo di capire quali siano i meccanismi attraverso i quali si instaurano tali patologie. Per questo motivo è nostra intenzione nell'immediato futuro di ampliare la casistica, reclutando un numero maggiore di pazienti, allo scopo di caratterizzare e validare, i parametri morfologici ed immunoistochimici, per una precoce diagnosi. In quanto solo la rivelazione negli stadi iniziali di malattia (coadiuvata da una buona sperimentazione biofarmacologica), renderà più facile l'applicazione di un appropriato protocollo terapeutico

Tab.1 Caratteristiche cliniche laboratoristiche delle AIH

N° Paziente	sesto	età (anni)	AST (U/l)	ALT (U/l)	Gamma GT	LKM1	LKM2	ANA	AMA	ASMA	p-ANCA	SLA/LP	IgG (mg/ml)	HBV/HCV	quick	album.
1 D.F.	F	5	1000	1900	70	neg	neg	pos	neg	pos	neg	neg	1024	cmv	97	4,7
2 P.G.	F	5	162	308	15	neg	neg	pos	neg	neg	neg	neg	1750	neg	73	4,4
3 V.G.	F	8	105	121	25	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	27,4	neg	88,3	4,5
4 D.F.	M	16	100	203	120	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	2390	neg	93	5
5 P.A.	F	13	365	668	70	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	2291	neg		
6 D.E.	M	4	697	1187	26							neg	1710	neg	98	4,3
7 P.MR.	F	13	206	311	24	neg	neg	neg	neg	neg	neg	LC1	1700	neg	78	4
8 R.G.	F	14						pos				LC1			90	4,6
9 M.L.	M	5	160	360	70	neg	neg	pos	neg	neg	neg	neg	1100	neg		
10 M.A.	M	8	352	171	51	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	5935	neg	86	4,4
11 S.S.	F	13	155	212	24	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	2280	neg	91	1,3
12 L.E.	M	4	270	375	59	neg	neg	pos	neg	pos	neg	neg	2810	neg	99	3.06
13 A.R.	F	10				pos									90	4
14 L.P.	F	14	44	61	60	neg	neg	pos	neg	neg	neg	neg	17,3	neg		

M:F= 5:9

Età (mediana): 10 anni

Tipo 1= 6 casi

Tipo 2 = 8 casi

Tab.2 Caratteristiche morfologiche ed immunoistochimiche delle AIH

N° Paziente	interface hepatitis	conf.necr.	spotty necrosis	portal inflam.	Fibrosis	Grading	Staging	CD20	CD3	UCHL 1	TIA 1	Granzyme B	HLA-DR	CD138
1 D.F.	4	0	3	2	2	9	2	1	0	2	1	0	1	0
2 P.G.	3	1	3	2	1	9	1	2	1	3	2	1	0	1
3 V.G.	3	1	3	4	4	11	4	2	1	3	2	1	1	0
4 D.F.	4	1	4	4	2	13	2	1	1	3	2	1	1	1
5 P.A.	3	0	2	2	3	7	3	1	0	3	2	0	1	1
6 D.E.	4	1	3	4	3	12	3	1	0	3	1	0	0	1
7 P.MR.	0	0	2	1	1	3	1	1	0	2	1	0	1	0
8 R.G.	3	1	2	2	2	8	2	1	0	3	1	0	focal	1
9 M.L.	2	0	1	1	2	4	2	0	nv	3	2	0	0	0
10 M.A.	2	0	2	2	1	6	2	1	0	3	2	1	0	0
11 S.S.	4,00	0	3	2	2	9,00	2	1	nv	3	1	0	2	1
12 L.E.	4	0	3	3	3	10	3	2	0	3	2	0	2	1
13 A.R.	4	0	3	3	6	10	6	1	0	3	1	0	2	1
14 L.P.	2	1	2	2	2	7	2	1	0	3	1	1	3	0

Attività minima: 1

IHC

Attività lieve: 5

Fibrosi lieve: 12

0, 1, 2, 3

Attività moderata: 7

Fibrosi moderata: 1

Attività severa: 1

**Fibrosi severa/cirrosi: 1**

Tab. 3 Caratteristiche morfologiche ed immunoistochimiche dei pazienti con epatite virale (gruppo di controllo)

Paziente	UCHL1	TIA1	CD20	GRANZYME B	CD138	GRADING	STAGING	Diagnosi
n°1 02/11583	2	1	1	1	1	6	2	ECA lieve HCV+
n°2 03/658	3	1	2	0//1	1	4	1	ECA lieve HCV+
n°3 03/657	2//3	1	1	0	1?	4	2	ECA lieve HCV+
n°4 00/12624	3	1	3	0	1	6	2	ECA lieve HCV+
n°5 00/3088	3	1	2	0	0	4	1	ECA minima HCV+
n°6 03/7446	3	1	3	0	1	3	1	ECA minima HCV+
n°7 01/2264	2//3	1	1	00	1	4	1	ECA minima HCV+
n°8 02/10646	2	1	0	0	0	3	0	ECA lieve HCV+
n°9 NA-01/903	3	1	2	0//1	0	6	2	ECA lieve HCV+
n°10 00/1918	3	1	1	0	1	6	1	ECA lieve HCV+

## **Bibliografia**

1. Mackay IR, Tait BD. The history of autoimmune hepatitis. In: Nishioka M, Toda G, Zeniya M, editors. Autoimmune hepatitis. Amsterdam: Elsevier; 1994. p. 3-23.
2. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25(3):541-7.
3. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33(3):544-53.
4. Kerkar N, Hadzic N, Davies ET, et al. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* 1998;351(9100):409-13.
5. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children. *Clin Liver Dis* 2002;6(3):623-34.
6. Donaldson PT. Genetics in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22(4):353-64.
7. Dienes HP, Popper H, M MA, Baumann W, Thoenes W, Meyer Zum Buschenfelde KH. Histologic features in autoimmune hepatitis. *Z Gastroenterol* 1989;27(6):325-30.

8. Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996;125(7):588-98.
9. Czaja A, Carpenter, HA. Autoimmune Hepatitis. In: MacSween R, Burt, AD, Portmann, BC, Ishak, KG, Scheuer, PJ, Anthony, PP, editor. *Pathology of the Liver*. London: Churchill Livingstone; 2002.
10. Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology* 1992;15(4):572-7.
11. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31(5):929-38.
12. Meyer zum Buschenfelde KH, Dienes HP. Autoimmune hepatitis. Definition--classification--histopathology--immunopathogenesis. *Virchows Arch* 1996;429(1):1-12.
13. Oettinger R, Brunnberg A, Gerner P, Wintermeyer P, Jenke A, Wirth S. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005;24(1):79-84.
14. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36(2):479-97.

15. Fox CK, Furtwaengler A, Nepomuceno RR, Martinez OM, Krams SM. Apoptotic pathways in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Liver* 2001;21(4):272-9.

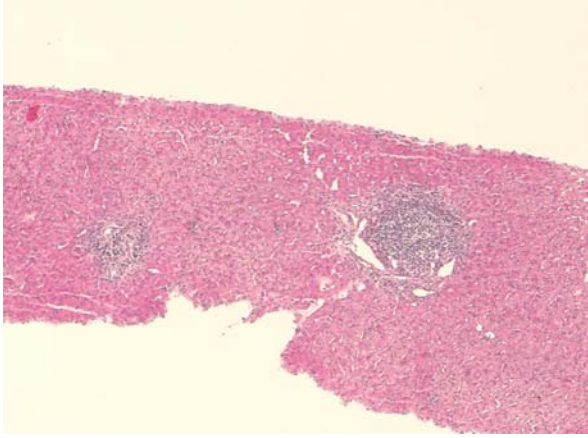


Fig 1

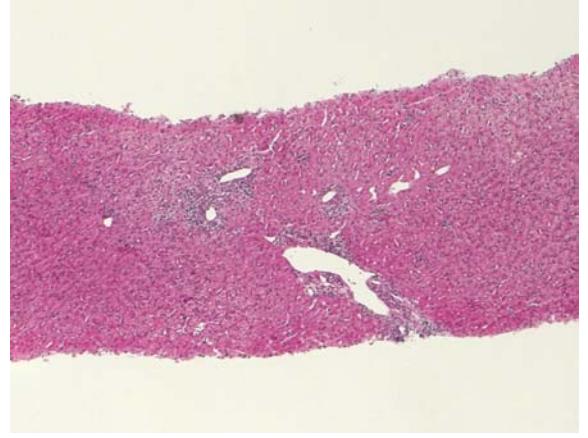


Fig 2

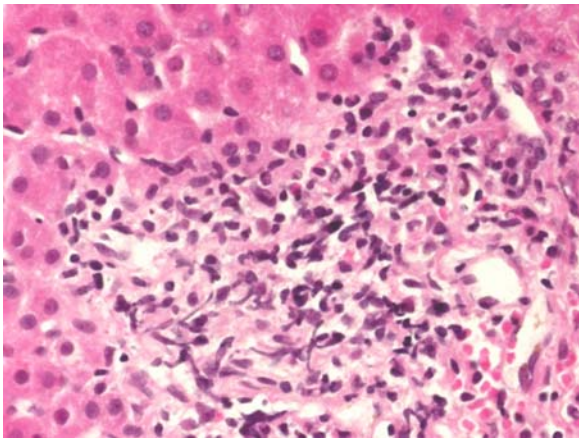


Fig 3

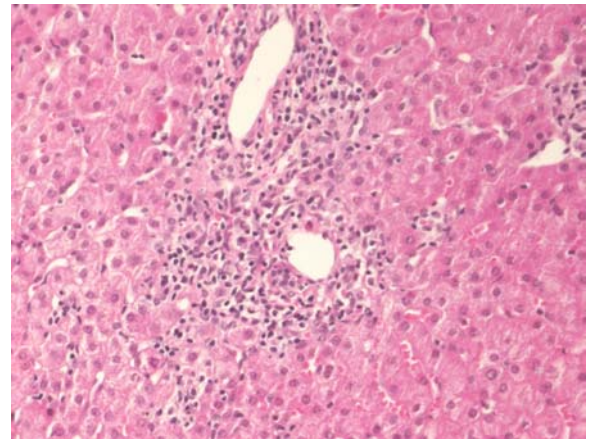


Fig 4



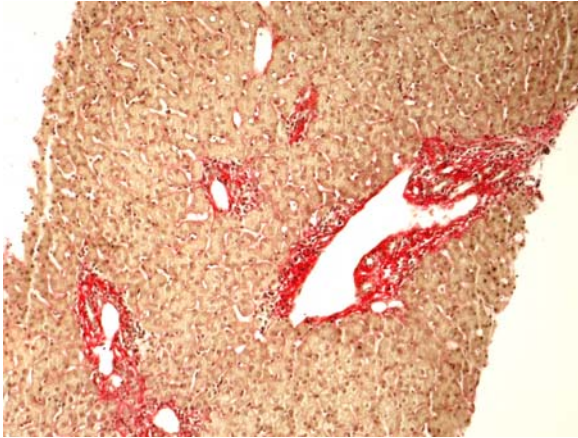


Fig 5 Red Sirius

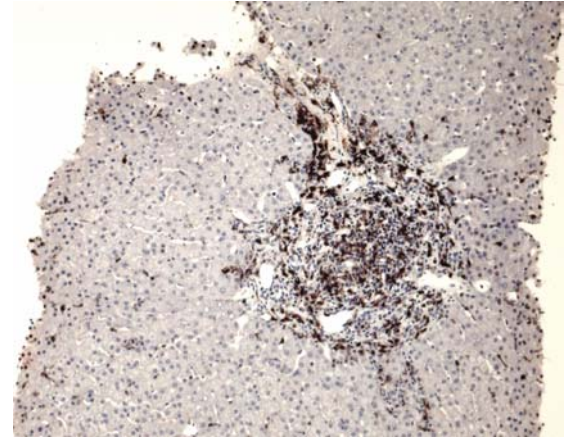


Fig6 UCHL1

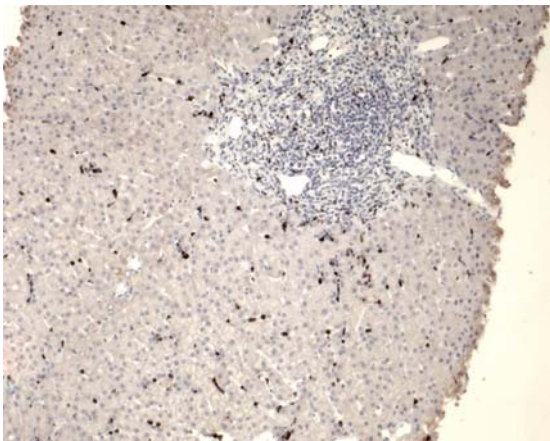


Fig 7 TIA1