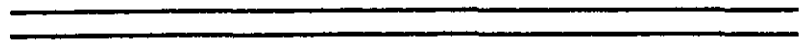


11215
7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "CENTRO MEDICO LA RAZA"

HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN LA COLANGIOGRAFIA ENDOSCOPICA DE PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGIA
P R E S E N T A
DRA. ELVIA MAGAÑA MEDOZA



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "CENTRO MEDICO LA RAZA"

**HALLAZGOS RADIOLÓGICOS EN LA
COLANGIOGRAFÍA ENDOSCÓPICA, EN PACIENTES
CON HEPATITIS AUTOINMUNE**



[Signature]
Dr. Jesus Arenas Osuna
Jefe de la División de Investigación Médica
EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

[Signature]
Dr. Francisco López Fuerte
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE LA
ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA

[Signature]
Dra. Margarita Guerrero Hernández
ASESORA DE TESIS

[Signature]
Dra. Elvia Magaña Mendoza
RESIDENTE DE QUINTO AÑO DE LA
ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA

Registro de protocolo No 2000-690-0139

[Faint handwritten notes and stamps]

Agradezco ante todo a Dios , por haberme permitido llegar a este momento .

A mis padres, Altagracia y Miguel , quienes con su cariño, ejemplo y apoyo incondicional han estado siempre a mi lado. A mis queridísimos hermanos Ismael, Rebeca, Noel, Edith, Raquel, Alejandra y Miguel .

A mis Maestros en la Especialidad , de manera especial a la Dra. Rocio Vargas , a la Dra. Ma. Teresa Rizo y al Dr. Francisco López Fuerte a quienes les estoy profundamente agradecida ; y a TODOS los que en el transcurso de este tiempo, me dieron su apoyo y confianza .

INDICE

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. MATERIAL Y METODOS.....	11
4. RESULTADOS	12
5. DISCUSIÓN.....	13
6. CONCLUSIONES.....	14
7. ANEXOS.....	15
8. BIBLIOGRAFÍA.....	23

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS EN LA COLANGIOGRAFÍA ENDOSCÓPICA EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE Elvia Magaña Mendoza . Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza. IMSS.

OBJETIVO: Reportar los hallazgos obtenidos en la colangiografía endoscópica de los pacientes con hepatitis autoinmune.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se seleccionaron a los pacientes de la Clínica de Hígado , con diagnóstico, clínico, bioquímico, inmunológico e histológico de Hepatitis Autoinmune .Se incluyeron en un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo, a nueve pacientes de ambos sexos, de acuerdo a los criterios previamente establecidos. Se les realizó colangiografía endoscópica con la técnica habitual , midiéndose el diámetro de la vía biliar extrahepática e intrahepática. El análisis de los resultados se llevó a cabo mediante estadística descriptiva.

RESULTADOS: Reunieron los criterios de inclusión 9 pacientes : 6 mujeres (67%) y 3 hombres (33 %) , con un rango de edad de 33 - 56 años (media 43.6) ; todos con clasificación A de Child Pug . Las pruebas de función hepática se encontraron anormales en todos los casos, predominantemente la ALT, sin alteraciones en las pruebas de coagulación. Los marcadores inmunológicos en 8 pacientes fueron positivos para hepatitis autoinmune (HAI) y en uno , el diagnóstico se confirmó por los demás parámetros . La colangiografía endoscópica mostró adelgazamiento de la vía biliar intrahepática en 3 de los 9 casos .Únicamente en un paciente se presentó elevación de la amilasa sérica y dolor abdominal como complicación del procedimiento .

CONCLUSIÓN: Debido al tamaño de la muestra , es difícil obtener conclusiones, sin embargo, es de considerar que en el 33% de los casos se encontró adelgazamiento de la vía biliar intrahepática, por lo que se requiere continuar con el estudio para determinar si los hallazgos obtenidos pudieran tener alguna implicación terapéutica.

Palabras Clave: Colangiografía Endoscópica. Hepatitis autoinmune. Vía biliar intrahepática.

RADIOLOGICAL FINDINGS IN ENDOSCOPIC CHOLANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS . Dra. Elvia Magaña Mendoza
Hospital de Especialidades "Centro Médico La Raza".IMMS

OBJECTIVE: To report the findings obtained in the endoscopic cholangiography of patients with autoimmune hepatitis.

MATERIALS AND METHODS: They were selected patients of the Clinic of Liver with clinical, biochemical, immunological and histological diagnosis of autoimmune hepatitis (HAI). Nine patients of both sexes were included in a prospective, longitudinal and descriptive study. Endoscopic cholangiography with the standard technique was made to them and the diameter of the extrahepatic and intrahepatic biliary channel was measured. The analysis of the results was carried out by means of a descriptive statistic.

RESULTS: They were 9 patients: 6 female (67%) and 3 male (33%) fulfilling the inclusion criteria . The patients age ranged from 33 to 56 years old (with a mean age of 43.6) and all of them with a Child Pug A classification . The tests of hepatic function were altered in all cases, mainly in the ALT, with normal coagulation tests. The immunological markers were positive for HAI in 8 patients and in the other patient HAI was confirmed by others parameters. The endoscopic cholangiography showed thinning of the intrahepática biliary channel in 3 of the 9 case. Only one patient suffered elevation of the amylase and abdominal pain as complications.

CONCLUSION: Due to the sample size, it is difficult to conclude , nevertheless, it should be taken into account that in 33% of the cases there was a thinning of the intrahepatic biliary channel; then , it is required to continue with this study with a large population in order to determine if the obtained findings can have some therapeutic implication.

Key words: Endoscopic cholangiography , autoimmune hepatitis , intrahepática biliary channel.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La hepatitis autoinmune es el prototipo de la enfermedad hepática autoinmune, su incidencia y prevalencia, no se había establecido adecuadamente, debido a la falta de uniformidad en los criterios diagnósticos. El Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune creado recientemente, ha definido criterios precisos que incluyen parámetros bioquímicos, inmunológicos e histológicos en el diagnóstico de este padecimiento (1). Se ha encontrado que existe predisposición genética asociada al HLA- DR3 y DR4 (2) y que numerosos agentes pueden desencadenar y perpetuar la enfermedad: bacterias, sustancias químicas, medicamentos, virus; con especial interés se han visto estos últimos, sobretodo a los hepatotrópicos como son el virus A (VHA), virus B (VHB), virus C (VHC), virus D (VHD) Herpes simplex tipo I y al de Epstein Barr (3).

La Hepatitis Autoinmune (HAI) puede presentarse a cualquier edad, y en ambos sexos, aunque es más frecuente en mujeres entre los 10 y 30 años. En el 30% de los casos su presentación es aguda y puede semejar un cuadro de Hepatitis Viral Aguda; puede presentarse también como Hepatitis fulminante, si bien generalmente su curso es insidioso y se identifica cuando el daño es avanzado. Se ha propuesto una clasificación de la hepatitis autoinmune (HAI) de acuerdo a marcadores inmunoserológicos específicos:

Tipo 1: caracterizada por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y/ ó de anticuerpos contra el músculo liso (SMA). El 70% de los pacientes clasificados en este tipo son mujeres; se puede presentar a cualquier edad, sin embargo, el 50% de los casos se encuentra en menores de 30 años (4). El 40% de los casos tiene un inicio agudo que puede confundirse con un cuadro de hepatitis viral aguda ó de resolución lenta, también puede tener un comportamiento subclínico insidioso y en un 25% de los casos cursar con cirrosis

como manifestación inicial (5). En el 17 al 48% de los casos estos pacientes pueden presentar otros padecimientos inmunitarios entre los más frecuentes la tiroiditis autoinmune, y colitis ulcerosa ; de modo característico el 97% cursa con hipergamaglobulinemia del tipo IgG por lo que la ausencia de esta puede poner en duda que se trate de HAI tipo 1 (6) . La presentación tipo 1 constituye el 80% de los casos de hepatitis autoinmune.

Tipo 2: de modo característico presenta anticuerpos contra el microsoma tipo I de hígado/ riñón (anti -LKM 1) .Predomina en niños en las edades de 2 y 14 años, pero puede presentarse en adultos en un bajo porcentaje (7); en este tipo de HAI, los pacientes tiene mayor afección a otros órganos como tiroides, células parietales e islotes de Langerhans; así como mayor frecuencia de alteraciones extrahepáticas. En la mayoría de los casos progresan la cirrosis a pesar del tratamiento médico con esteroides, aunque también es posible observar un cuadro de hepatitis aguda fulminante . Presentan concentraciones bajas de gamaglobulinas especialmente Ig A . Se ha propuesto que los anticuerpos a LKM 1 reaccionan contra un epítotope de la mono-oxigenasa citocromo P-450 2D6 e inhiben la enzima *in vitro* (8) la reactividad en contra de la secuencia de aminoácidos 254 a 271 en el P-450 2D6 es específica de esta enfermedad. Esta enzima se encuentra en la superficie de membrana de los hepatocitos humanos y esto puede verse influido por citosinas inmunomoduladoras .Es una forma rara de HAI en adultos ,constituye el 4% de los casos en los EUA .

Tipo 3 : los anticuerpos que se identifican en este tipo de HAI son contra el antígeno hepático soluble (anti- SLA), estos anticuerpos están dirigidos contra las citoqueratínas 8 y 12 del hepatocito. Los pacientes con este tipo de HAI son mujeres en el 91% de los casos jóvenes 37 años de edad promedio. En un 74% cursan con seropositividad para otros anticuerpos como antimúsculo liso (SMA) y antimitocondriales (AMA) . Esta es una forma aún más rara de HAI que se encuentra en un 3% de los casos.

El diagnóstico se establece de acuerdo a los criterios determinados por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune, considerando edad , sexo , marcadores genéticos , hipergamaglobulinemia , ausencia de marcadores de hepatitis viral y anticuerpos específicos; de mayor importancia los ANA en títulos > 1:40 , así como los anticuerpos SMA ó LKM-1. El diagnóstico de certeza requiere exclusión confiable de otro tipo de padecimientos para lo cual son de gran importancia también los hallazgos histológicos. Se recomienda en algunos casos realizar la colangiografía endoscópica, e identificar la coexistencia de otro padecimiento hepático autoinmune .

Las alteraciones histológicas descritas en la HAI están en relación a la evolución del daño hepático que puede ser desde cambios inflamatorios lobulares, hasta necrosis multilobular y panlobular y cirrosis. De modo característico se encuentran depósitos periportales de gamaglobulinas en el mesénquima hepático con linfocitos y células plasmáticas e histiocitos , cambios denominados necrosis fragmentaria e inflamación lobular grave.

Los hallazgos histológicos y la presentación son índices de gravedad ; cada patrón de necroinflamación tiene implicaciones pronósticas . Debe considerarse que el diagnóstico histológico de HAI se hace solo en el 40% de los casos con parámetros clínicos y bioquímicos; por tanto, la ausencia de formas histológicas descritas , no excluyen este padecimiento(9)

Recientemente se han identificado otras variantes en la presentación de la enfermedad hepática autoinmune, encontrando de manera simultánea Hepatitis Autoinmune con Cirrosis Biliar Primaria (CBP) ó Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) y se ha denominado Síndrome de Sobreposición (10) (11). En estos casos, se encuentran ambas características clínicas y serológicas . La asociación con CBP solo se ha encontrado en adultos, la Colangitis

Esclerosante se ha reportado en población pediátrica hasta el momento. En estos, los cambios colangiográficos han sido las características dilataciones y estenosis de la vía biliar intrahepática que dan el aspecto "arrosariado". El diagnóstico de este Síndrome se hace con el perfil bioquímico e inmunológico, considerando que la presencia de anticuerpos antimitocondriales : > 1:40 y niveles altos de fosfatasa alcalina (de 3 a 4 veces por arriba de lo normal), en el caso de CBP ; cuando se trata de CEP, niveles altos de ANA.

La importancia de este Síndrome radica en que la respuesta al tratamiento difiere; requiriendo manejo con inmunosupresores ó bien con anticoléstásicos como el ácido ursodesoxicólico según sea el daño que predomine ; respuesta que se evalúa tanto desde el punto de vista clínico como bioquímico. Los cambios histológicos son de gran importancia ya que apoyan el diagnóstico . La frecuencia de este síndrome es baja , sin embargo, existen varios reportes en la literatura de un mayor número de casos asociados a Cirrosis Biliar Primaria y en menor frecuencia a Colangitis Esclerosante Primaria . (12) (13)

El diagnóstico de la Hepatitis Autoinmune se puede establecer en base a los parámetros clínicos , bioquímicos e inmunológicos ; sin embargo, por la asociación que existe con otras enfermedades hepáticas autoinmunes, es importante identificar si ésta es una entidad pura ó asociada, integrando así un Síndrome de Sobreposición, en cuyo diagnóstico son importantes los cambios radiológicos en la colangiografía endoscópica manifestados como adelgazamiento progresivo, rectificación y separación de las vías biliares distales intrahepáticas , que por otra parte , se han descrito como no exclusivos de estos padecimientos colestásicos inmunológico (14) Partiendo de ello, es importante conocer los datos que aporta la colangiografía endoscópica en los pacientes con HAI , ya que en la literatura no se encuentran descritos y pudieran ser importantes para establecer el diagnóstico.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

El tratamiento debe individualizarse de acuerdo a riesgo / beneficio considerando la evolución de la enfermedad y la tolerancia a los efectos indeseables de los medicamentos. La terapia de elección de la HAI sigue siendo la inmunosupresión, ya sea monoterapia con prednisona ó bien doble esquema con azatioprina; se ha comprobado que ambos esquemas inducen remisión en un 65% a 18 meses. El promedio de tratamiento hasta la remisión es de 22 meses. Se han sugerido otras alternativas de inmunosupresores como ciclosporina A, ciclofosfamida y Tacrolimus; sin embargo, aún no se ha demostrado un efecto realmente benéfico sostenido (15).

La terapia combinada ha dado mejores resultados en cuanto a tolerancia a los menores efectos secundarios, que las altas dosis de monoterapia con prednisona. Se ha propuesto también al ácido ursodeoxicólico con sus posibles efectos inmunomoduladores y citoprotectores a dosis de 600 mgs/ día, sin embargo las muestras estudiadas han sido muy pequeñas para evaluar verdaderos resultados. El trasplante hepático es efectivo en los pacientes con HAI descompensada; desafortunadamente la tasa de recaídas, el rechazo ó la hepatitis autoinmune de *novο* siguen siendo un problema.

Recientemente se está investigando la posibilidad de vacunas con células T como atenuante de autoreactividad en la HAI parece ofrecer respuesta alentadora, aún se encuentra en fase de experimentación (16) (17)

MATERIAL Y METODOS:

El estudio se llevará a cabo en los Servicios de Endoscopia ,Gastroenterología y Radiología del Centro Médico de Especialidades La Raza . Con pacientes de la Clínica de Hígado del Servicio de Gastroenterología del Hospital .

Se incluirán pacientes de ambos sexos y de cualquier edad . Deberán contar en el expediente clínico con registros de laboratorio en que se apoya el diagnóstico de HAI, así como resultados del estudio histopatológico. Se someteran a colangiografía endoscópica bajo la técnica habitual , a todos los pacientes seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión.

El estudio se realizará por el mismo endoscopista en todos los casos , así como por el mismo personal médico de apoyo . Se contará con resultados de laboratorio de referencia reciente: biometría hemática , química sanguínea y pruebas de función hepática completas , así como determinación de amilasa sérica. Se llevará a cabo medición de la vía biliar .

DISEÑO DEL ESTUDIO: Se realizará un estudio prospectivo, descriptivo, transversal , en pacientes con diagnóstico de Hepatitis Autoinmune.

RESULTADOS : De la población seleccionada en la Clínica de Hígado del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, reunieron los criterios de inclusión para el estudio, nueve pacientes, a los cuales se les realizó colangiografía endoscópica con la técnica convencional; el rango de edad fué de los 33 a los 56 años (media 43.6 años); 6 fueron mujeres (67%) y 3 hombres (33 %) El daño hepático se clasificó de acuerdo a la escala de Child Pug , encontrándose Child A en el 100% de los casos .

Las pruebas de función hepática en todos los pacientes estuvieron alteradas en el momento del estudio , predominantemente la ALT ; solo en un paciente la FA se reportó elevada (428 U/ l) . En ningún paciente se encontró alterada la coagulación, reportándose el INR normal en todos los casos. El perfil inmunológico en 8 pacientes (88.8%) correspondió a lo esperado para Hepatitis Autoinmune.

En la Colangiografía Endoscópica se identificó la vía biliar intrahepática adelgazada unicamente en 3 casos; la vía biliar extrahepática en todos fué normal. Unicamente en 1 caso se presentaron complicaciones posteriores al estudio, las que consistieron en dolor abdominal y elevación de la amilasa sérica durante las primeras 12 hrs hasta valores de 1,200 U/ l ; monitorizándose en las siguientes 72 hrs, cursando con disminución progresiva hasta la normalidad y remisión del cuadro en ese lapso de tiempo.

DISCUSIÓN :

En el estudio de los pacientes con Hepatitis Autoinmune, se debe considerar que no existen características patognomónicas, el diagnóstico se hace por exclusión confiable de otros padecimientos; considerando los criterios establecidos por el Grupo Internacional para el estudio de Hepatitis Autoinmune. Los cambios histológicos tienen importancia por su repercusión para el funcionamiento hepático.

En el presente estudio, todos los pacientes tuvieron cambios histológicos compatibles con HAI, sin datos de cirrosis; aunque no siempre se contó con marcadores inmunológicos completos; el resto de los parámetros apoyaron el diagnóstico. La determinación de ANA se hizo en todos los casos, encontrándose negativo en 1 paciente, lo cual no excluyó el diagnóstico.

Tomando en cuenta que en otros padecimientos hepáticos inmunológicos se han encontrado cambios específicos y característicos en la vía biliar (como en el caso de la Colangitis Esclerosante Primaria) y dado que no existe reportado en la literatura un análisis desde este punto de vista; se realizó este estudio con el objeto de identificar si se observaban cambios en la vía biliar secundarios al proceso inmune; encontrando en 3 de los 9 casos (33%) adelgazamiento de la vía biliar intrahepática.

El número de complicaciones inherentes al procedimiento fué mínimo, presentándose en 1 de 9 casos; lo que se relacionó con la experiencia del médico que realizó el procedimiento.

CONCLUSIONES:

Es difícil obtener conclusiones debido al tamaño de la muestra; sin embargo, es de considerar que en el 33% de los casos se encontró adelgazamiento de la vía biliar intrahepática ; por lo que se requiere continuar con el estudio para determinar si los hallazgos obtenidos pudieran tener alguna implicación terapéutica.

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Paciente	EDAD	SEXO	CHILD-PUG
1	59	Femenino	A
2	31	Masculino	A
3	55	Masculino	A
4	35	Masculino	A
5	36	Femenino	A
6	46	Femenino	A
7	33	Femenino	A
8	42	Femenino	A
9	45	Femenino	A

PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA

Pac.	AST	ALT	FA	DHL	GGT	PT	BT	BD	COLEST	TRIGL
1	85	73	428	238	546	7.0	0.43	0.22	250	177
2	20	22	43	137	78	7.4	0.70	0.26	138	63
3	67	170	79	158	55	7.5	1.19	0.32	231	105
4	45	115	95	179	57	6.6	0.86	0.24	209	118
5	12	48	64	148	97	6.4	0.80	0.25	139	96
6	25	24	123	229	49	7.9	0.69	0.27	206	122
7	47	52	126	137	78	7.3	0.60	0.48	180	518
8	56	18	157	115	45	6.9	1.08	0.90	218	99
9	54	78	98	112	128	6.8	1.12	0.98	180	120

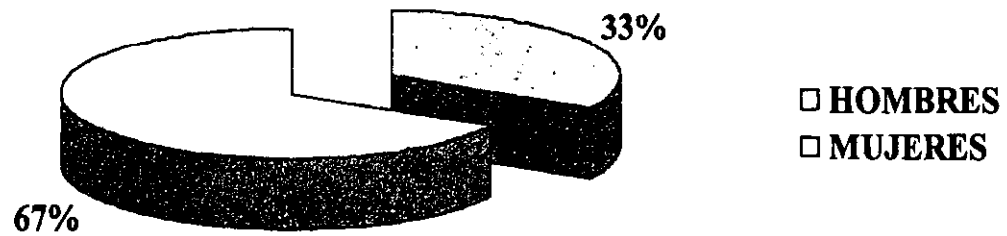
PERFIL INMUNOLOGICO

Pacientes	IgG	IgA	IgM	ANA	Anti-Mitocondriales	Anti-DNA
1	2222	456	544	1:640	Negativos	Negativos
2	2282	443	212	1:40	Negativos	Negativos
3	1220	318	167	1:80	Negativos	Negativos
4	1022	202	148	1:40	Negativos	Negativos
5	1169	252	95	1:80	Negativos	Negativos
6	2105	368	280	Neg	Negativos	Negativos
7	2023	304	205	1:80	Negativos	Negativos
8	3165	563	98	1: 80	Negativos	Negativos
9	2880	256	100	1:80	Negativos	Negativos

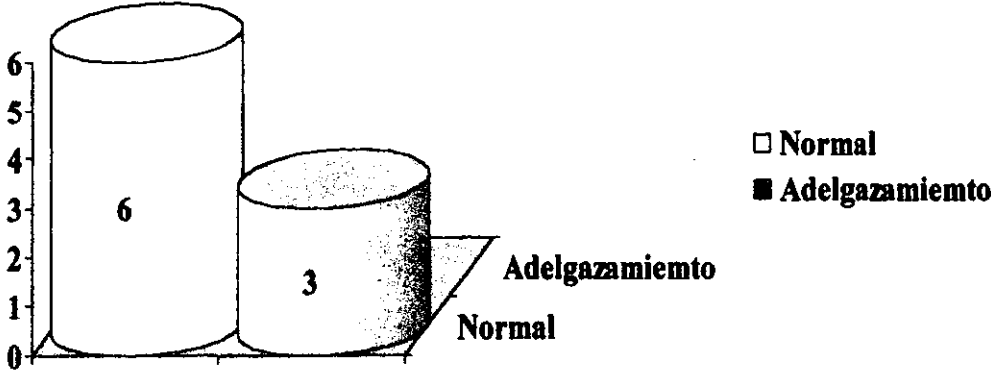
CARACTERISTICAS DE LA VIA BILIAR

PACIENTE	DIAMETRO DEL COLEDOCO	VIA BILIAR INTRAHEPATICA
1	7.2 mm	Adelgazamiento
2	5.6 mm	Normal
3	4.8 mm	Normal
4	6.4 mm	Adelgazamiento
5	4.8 mm	Normal
6	4.8 mm	Normal
7	5.6mm	Normal
8	6.4mm	Normal
9	4.0 mm	Adelgazamiento

DISTRIBUCION POR SEXO



CARACTERISTICAS DE LA VIA BILIAR INTRAHEPATICA







BIBLIOGRAFÍA:

- (1) P.J Jhonson , IanG,Mc.Farlan.Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005
- (2) Albert J.C, Martin K, Paula J, Breannan M, et. al. Genetic Distintions between types 1 and 2 Autoimmune Hepatitis . *Am J Gastroenterol* 1997, 92:2197-2200
- (3) Michael P.M., Petra OS. Cytochromes P450 and Uridine Triphosphatae-glucuronosyltransferases: model autoantigens to study drug-induced,virus-induced and autoimmune liver disease . *Hepatology* 1997; 26 :1054-1066.
- (4)Rabinowitz M, Demetris A:J, Bou-Abboud C.F. Simultaneous occurrence of Primary Sclerosing Cholangitis and Autoimmune Chronic Active Hepatitis in a Patient with Ulcerative Colitis. *S Dig Dis Sci* 1992; 37:1606-1611
- (5) Nihias GA, Batts KP, Czaja AJ : The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with and acute presentation . *J Hepatology* 1994 , 21:866
- (6) Czaja A.J,Carpenter H.A. Validation of a Scoring System for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108: A 1056
- (7) Czaja A.J, Michael P:M: Henry A.H. Liver/Kidney Frecuency and Significance of Antibodies to Microsome Type 1 in Adults with Chronic Active Hepatitis. *Gastroenterol* 1992. 103:1289 – 1290

- (8) Manns MP, Zanger U, Gerken G, et al :Patients with type I Autoimmune Hepatitis express functionally intact cytochrome P.450 db I that is inhibited by LKM-I autoantibodies in vitro but not in vivo. *Hepatology* 12:1127,1990
- (9) Czaja AJ, Autoimmune Liver Disease .Zakim D, Boyer TD, . *Hepatology a Textbook Liver Disease* 1996 Philadelphia . p.1276-1282 .
- (10)Czaja A.J. Frequency and nature of the variant Syndromes of autoimmune liver disease *Hepatology* 1998, 28: 360-365
- (11)Chazouilleres O.W, Serfaty L, Montebault S , Rosmorduc O, et al. Primary biliary cirrhosis autoimmune hepatitis overlap syndrome : clinical features and response to therapy . *Hepatology* 1998, 28:296-301
- (12)Luis A .C, Alvarez F, Jean Cote Michael H. Autoimmune Cholangiopathy: The Results of Consecutive primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis?. *Gastroenterol* 1994 107:1839-1843
- (13) Alistar N.B. Manus M, Bernard C:P, Roger W Ian G. Autoimmune Hepatitis Overlapping with Primary Sclerosing Cholangitis in Five Cases . *Am. J. Gastroenterol* . 1998 93(5) :777-784
- (14) Outcomes of endoscopy procedures: struggling towards definitions . *Gastrointestinal Endoscopy* 1994 , 40:514-518
- (15)Van T.D, Harlan W, Carroll P, Tacrolimus: A potential New Treatment for Autoimmune Chronic Active Hepatitis : Results of an Open-Label Preliminary Trial *Am. J. Gastroenterol* 1995, 90:771-776.

(16) Ansgar W.L, Hans P.D, Karl H.M Suupression of Murine Experimental Autoimmune Hepatitis by T- Cell Vaccination or Immunosupression . Hepatology 1998;27:1536-1543

(17) Giuseppe A. Complications related to Diagnostic and Therapeutic Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography .Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North América 1996 6(2): 379-397