

11227
58
2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades Puebla, Pue.
"Manuel Avila Camacho"
Departamento de Medicina Interna

INCIDENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIA-
DAS A HEPATITIS CRONICA ACTIVA, EXPERIENCIAS EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES I.M.S.S. PUEBLA "MAC"

TESIS CON
FUNDAMENTO DE ORIGEN

T E S I S

Que para obtener el Título de Especialista en

MEDICINA INTERNA

p r e s e n t a

DR. EDUARDO MENDIOLA LOPEZ

Asesor: DR. JORGE ROJAS RODRIGUEZ



Puebla, Pue.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

INDICE

	PAG.
INTRODUCCION	01
ANTECEDENTES	02
MATERIAL	04
METODO	05
RESULTADOS	06
LAMINAS	13
ANALISIS	22
COMENTARIO	24
CONCLUSION	28
BIBLIOGRAFIA	29

INTRODUCCION

Actualmente la hepatitis cronica activa (HCA) está considerada como una enfermedad autoinmune de etiología variada que muy frecuentemente se acompaña de manifestaciones extra-hepaticas.

Entre los agentes causales bien reconocidos se encuentran los virus, principalmente los B, los no A y no B; tambien es clara la asociación con farmacos como metildopa, oxifenisatina, isoniácida y nitrofurantoina entre otros. Es posible que existan otros factores desencadenantes, pero su naturaleza y mecanismo de acción no estan bien determinados.

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la HCA no han sido del todo aclarados, situación que a estimulado la creación de un sin numero de hipótesis que intentan responder a las interrogantes, pero desafortunadamente hasta ahora seguimos desconociendo ese mecanismo que justifique todas las irregularidades presentes en HCA y por sí fuera poco la situación se complica cuando encontramos que su asociación a otras enfermedades autoinmunes es frecuente.

Como consecuencia de los mecanismos fisiopatológicos no perfectamente definidos, el siguiente problema aparece cuando intentamos dar tratamiento óptimo a un paciente con HCA que ademas tiene otra enfermedad autoinmune asociada.

En base a estó nos damos cuenta que la situación es compleja y es por eso que en esté estudio pretendemos corroborar la asociación de HCA a otras enfermedades autoinmunes, planteando respuesta a las interrogantes y de ser posible sugerir tratamientos optimos.

ANTECEDENTES

La hepatitis crónica activa se considera una enfermedad autoinmune caracterizada histologicamente por necrosis hepatocelular, un denso infiltrado de células mononucleares en el tracto portal principalmente compuestos de linfocitos T y altas concentraciones de autoanticuerpos órgano y no órgano específicos.(22)

Por enfermedad autoinmune se entiende a la reacción inmunológica que se inicia contra agentes no patógenos, o contra tejidos propios del organismo, dando lugar a procesos inmunológicos nocivos.(5)

Roger D. Soloway y Cols. en un estudio de 88 pacientes con hepatitis crónica activa (30 con células LE positivas y 58 con células LE negativas) encontraron que la edad, el sexo, presentación clínica, insidencia de complicaciones, manifestaciones sistémicas, enfermedad autoinmune asociada y respuesta al tratamiento fueron comparables.(1)

Por otra parte el compromiso multisistémico de HCA quedó demostrado por Peter L. Golding y Cols. en una serie de 218 pacientes, donde el síndrome de Sjögren ocurrió en 37%, acidosis tubular renal en 32%, trastornos de la difusión pulmonar en 26% y neuropatía periférica en 10% de pacientes con HCA.(2) A medida que el tiempo pasa son más los autores que demuestran la presencia de complejos inmunes conteniendo anticuerpos antinucleares en pacientes con HCA, situación que ha documentado la naturaleza autoinmune de esta última.(5)

Inicialmente se considero poco frecuente la asociación

de neumopatía intersticial linfocítica y hepatitis crónica activa, sin embargo actualmente se ha demostrado una incidencia que va del 13 al 22%. (3)

Tomando en consideración que la HCA es una enfermedad producto de la respuesta inmune muy probablemente alterada ante la presencia de virus, una de las hipótesis para limitar el proceso degenerativo se basa en la estimulación de la producción de interferón gama por los linfocitos T, por lo que se han creado péptidos sintéticos que hasta el momento han dado resultados parciales pero que alientan mejoría en este tipo de pacientes. (8,10)

MATERIAL

Se presentaran 4 casos de pacientes a los cuales se les demostro por clínica, laboratorio y biopsia, enfermedad hepática crónica activa.

CRITERIOS DE INCLUSION

a) Pacientes en el servicio de reumatología a los cuales se les haya documentado hepatitis crónica activa por estudio histopatologico, bioquimico y clinico.

b) Pacientes que cuenten con expediente completo, donde se documente el diagnostico de HCA.

METODO

Se revisaran los expedientes de pacientes que tengan diagnostico de HCA en el servicio de reumatología, comprendido en el periodo 1985-1991.

Se analizaran el sexo, la edad de aparición de la enfermedad y tiempo de evolución hasta que se llego al diagnostico de HCA por biopsia.

Tambien sera analizado el orden en que se suceden enfermedad hepática crónica y otras enfermedades autoinmunes (determinar cual de ellas aparece primero).

Otros estudios que seran valorados son las pruebas inmunológicas: HBsAg, HBeAg, celulas LE, Anti-DNA, ANA, VDRL, Factor reumatoide y proteina C reactiva ya que estos documentan enfermedad inmunológica.

En caso de encontrarse algun otro estudio fundamental para el diagnostico de cualquiera de las enfermedades, tambien sera considerado.

Los datos seran recolectados en una hoja que contenga todas las variables, inicialmente por separado para cada paciente y posteriormente se realizara un concentrado de donde se obtendran los resultados finales.

Es un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 4 pacientes con hepatitis crónica activa: 1, Alvarez Contreras Evelia; 2, Cruz Fernandez Consuelo; 3, Valle Hernandez Rosario; 4, Ventura Poblete Olivia. El reporte histopatológico de la biopsia hepática fue el siguiente: paciente 1, cirrosis hepática portal irregular con moderados datos de actividad; paciente 2, hepatitis crónica activa en fase de precirrosis; paciente 3, cirrosis micronodular incipiente con actividad leve; paciente 4, hepatitis crónica activa con fibrosis portal y esteatosis hepática.

La única paciente que tuvo antecedente de hepatitis viral fue la número 2.

Las pacientes estudiadas resultaron ser del sexo femenino en su totalidad y la edad a la que se llegó al diagnóstico de HCA por estudio histopatológico fue 55, 54, 44 y 14 años para los pacientes 1, 2, 3 y 4 respectivamente. (cuadro 1)

Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en 2 casos (1,4); las células LE se encontraron en 2 casos (3,4); el factor reumatoide en tres casos (1,2,4); la proteína C reactiva se encontró positiva en todos los casos; los anticuerpos antifosfolípidos solo fueron positivos en el caso 1. El HBeAg, anti-DNA y VDRL siempre fueron negativos. (cuadro 2)

CUADRO I

EDAD A LA QUE SE HIZO EL DIAGNOSTICO DE HCA Y
SEXO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

	SEXO	EDAD
1 ALVAREZ CONTRERAS EVELIA	F	55
2 CRUZ FERNANDEZ CONSUELO	F	54
3 VALLE HERNANDEZ ROSARIO	F	44
4 VENTURA POLETE OLIVIA	F	19

CUADRO 2

PRUEBAS INMUNOLOGICAS REALIZADAS

CASOS	1	2	3	4
HBeAg	-	-	-	-
LE	-	-	+	+
ANA	+	-	-	+
Anti-DNA	-	-	-	-
FR	+	+	-	+
PCR	+	+	+	+
Anti-fosfo.	+			

PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA (PFH)

De las PFH, las que resultaron constantemente alteradas fueron TGO y TGP, en promedio valores de 111, 66, 113 y 80 U para TGO de los pacientes 1, 2, 3 y 4 respectivamente (normal de 12-32 U). Para TGP valores de 116, 59, 117 y 46 U tambien para los pacientes 1, 2, 3 y 4 (normal de 4-36 U). En lo que se refiere a la fosfatasa alcalina (FA) los pacientes tuvieron elevaciones intermitentes con excepci3n del caso 4 que siempre se encontro con valores normales. (cuadro 3)

Alteraciones del TP se observo en el caso 1 y 3 con tiempos de 13.4" 60% y 12.6" 84.8% respectivamente (normal de 10-12" 100%). El TPT, proteinas totales (PT) y albumina fueron normales en todos los casos con excepci3n del paciente 3, quien presento alteraciones en practicamente todas las PFH. (cuadro 3)

BIOMETRIA HEMATICA (BH)

La BH presento alteraciones en los pacientes 2, 3, y 4; las anormalidades encontradas fue valores bajos de Hb, cuantificados hasta en 10.4 mg/dl; pero cabe mencionar que alternaron con valores normales en diferentes periodos de la enfermedad. Los leucocitos solo en los pacientes 3 y 4 se llegaron a detectar elevaciones discretas. (cuadro 4)

El unico paciente que presento alteraciones en la QS fue el número 2 y esto fue observado en la glucosa con 130 mg/dl.

CUADRO 3

VALORES PROMEDIO DE LAS PFH

CASO	1	2	3	4
BD	N	N	1.9	N
BI	N	N	1.8	N
TGO	111.6	66.8	113.2	80.7
TGP	111.2	59.8	117.7	46.2
FA	105	162.5	630.4	N
TP	13.4" 63.5%	12.6" 84.8%	N	N
TPT	N	N	N	N
PT	N	N	6.6	N
ALB	N	N	3.6	3.9
COLEST	242.8	N	384.8	207

CUADRO 4

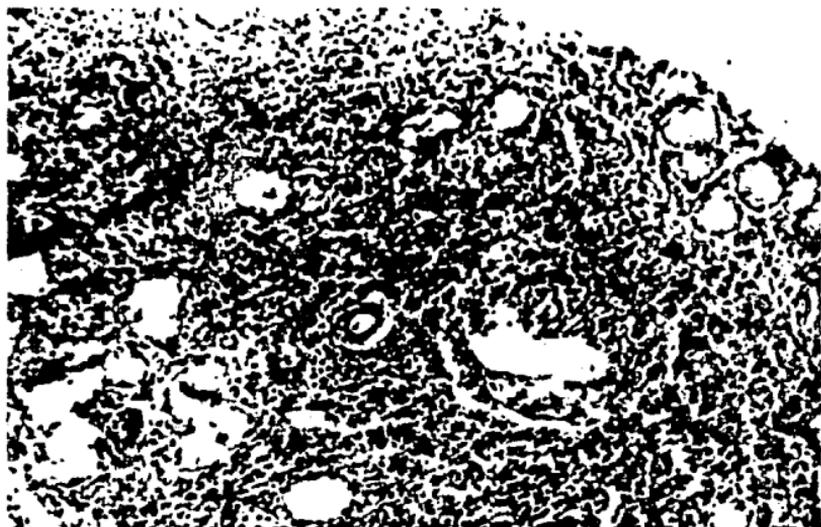
VALORES MINIMOS DE Hb ENCONTRADOS

CASO	1	2	3	4
Hb	N	10.7	10.5	10.4
HTO	N	39.6	35	34
LEUCOS	N	N	10600	11100

Hb= Hemoglobina; Hto= Hematocrito.

Anormalidades en el EGO se observaron en los pacientes 1, 3 y 4 caracterizado principalmente por eritrocitos y proteínas en la orina, no se tiene reporte histopatológico de riñon.

Dos de las pacientes presentaron síndrome seco el cual fue apoyado por estudio histopatológico de biopsia labial.



Corte histológico de glándula salival con severa distorción del patron acinar y presencia de denso infiltrado inflamatorio a base de mononucleares, que lesiona tanto a conductos excretores como acinos glándulares. (tinción H.E.)



Detalle microscópico de conductos excretorios lesionados en forma individual por el proceso inflamatorio. (tinción H.E.)



Corte histológico de piel que muestra lesión en anexo cutáneos principalmente en glándula sudorípara, los cuales están rodeados por gran cantidad de linfocitos. (tinción H. E.)



Detalle de corte histológico de piel que muestra lesión en forma individual de glándula sudorípara por proceso inflamatorio a base de mononucleares. (tinción H.E.)



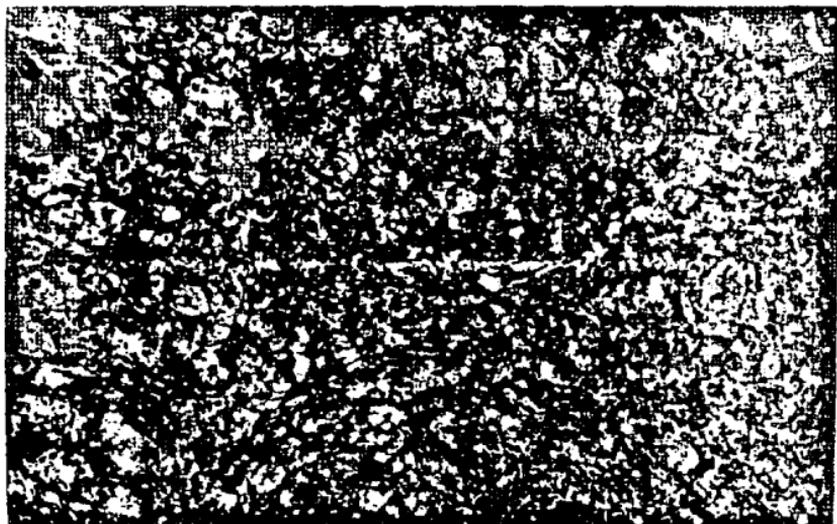
Corte histológico que muestra epitelio de tipo respiratorio (columnar estratificado) con algunas células calciformes por debajo de la cual existe infiltrado linfocitario. (tinción H.E.)



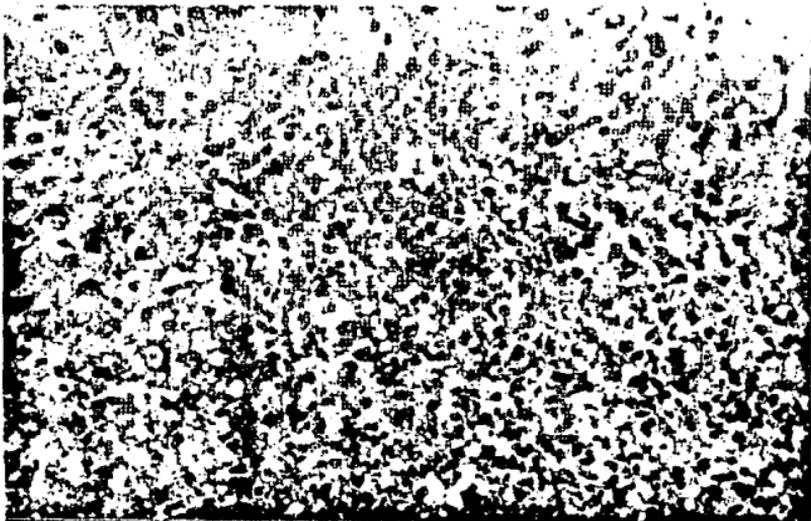
Microfotografía panorámica de hígado que muestra área de fibrosis que afecta a espacio porta con tendencia a la lobulación se identifican además células con núcleo rechazado a la periferia (esteatosis) y presencia de células inflamatorias de tipo mononuclear en los septos fibrosos (tinción R.)



Microfotografía de hígado que muestra nódulos de regeneración separados entre si por tabiques fibrosos de diferentes dimensiones. (tinción R.)



Microfotografía de hígado que muestra fibrosis que afecta en forma individual a las células hepáticas, las que presentaron cambios degenerativos y necrosis. (tinción H.E.)



Detalle de la lesión unicelular de hepatocitos con lo que se establece el diagnóstico de una hepatitis crónica activa. (tinción R.)

ANALISIS

Los 4 casos presentados en este estudio tienen debidamente documentada la HCA y la enfermedad autoinmune asociada, la primera con estudio histopatológico y la segunda por pruebas inmunológicas positivas. Cuadros como el fenomeno de Raynaud fueron diagnosticados en base a la clínica.

Todos los pacientes pertenecieron al sexo femenino y la edad de aparición de la enfermedad predomino entre la 50 y 60 decada de la vida.

En base a las pruebas inmunológicas, tres de las pacientes (1, 3 y 4) tenían lupus eritematoso sistémico (LES) además de HCA. A la paciente No 2 inmunologicamente solo se le demostro artritis reumatoide (AR), sin embargo clinicamente y por estudio histopatológico tambien presento síndrome de Sjögren, además de fenomeno de Raynaud y vasculitis, está ultima manifestada como hipertensión pulmonar en el gamagrama pulmonar. La otra paciente que presento síndrome de Sjögren fue la No 1 (cuadro 2).

Dos de las pacientes (1 y 4) con LES presentaron concurrentemente eritrocituria y proteinuria en el examen general de orina (EGO) y aunque no contamos con biopsia renal es evidente que las alteraciones en el EGO son secundarias a trastornos inmunológicos, siendo lo más probable que se trate de nefropatia lupica.

En lo que se refiere a las pruebas de función hepática, todas las pacientes presentaron elevación en las transaminasas; prolongación en el tiempo de protrombina (TP) solo en el caso 1 y 2; fosfatasa alcalina (FA) alta

en los casos 2 y 3; finalmente trastornos en las bilirrubinas solo fueron observados en la paciente No 3 (cuadro 3). De este ultimo caso ademas llama la atención la elevación tan importante de la fosfatasa alcalina 1480 U (normal de 37-147 U) y elevación tambien importante de bilirrubinas de 4.1 y 4.8 para bilirrubina directa (BD) y bilirrubina indirecta (BI) respectivamente, que ademas coincidio clinicamente con prurito intenso.

En lo que se refiere a la biometria hematica todas las pacientes llegaron a presentar anemia la cual coincidia clinicamente con datos de actividad lupica o reumatica.

COMENTARIO

Cuando se demostro que el 57% de los pacientes con HCA tenian compromiso de por lo menos un órgano diferente al hígado y que frecuentemente aparecian enfermedades asociadas como síndrome de Sjögren, acidosis tubular renal, trastornos de la difusión pulmonar, neuropatia periférica, artropatias, tiroiditis, lesiones de piel o colitis, se sugirio un mecanismo fisiopatológico comun, situación que se a visto apoyada por la presencia de un denso infiltrado linfocitario en todos los organos afectados con inhibición de la migración leucocitaria.(2)

Todo parece indicar que el problema es una respuesta inmunológica alterada en donde se encuentra involucrada principalmente la linea celular linfoblastica, pero que ademas existen otras condicionantes que pueden ser desde geneticas como los HLA hasta condicionados por mutantes virales que hace irreconocible las células infectadas o anormales.

Entre los puntos claves se encontro la demostración de una actividad disminuida de las células naturales asesinas (NK) en pacientes con LES y síndrome de Sjögren, que sin embargo mejoran su actividad ante la presencia de interferon o interleuquina 2; el interferon gama es capaz de activar a las células NK en ambas enfermedades (LES y síndrome de Sjögren) lo mismo que la interleuquina 2, sin embargo el interferon alfa solo activa las células NK en el síndrome de Sjögren.(21)

Se considera que los linfocitos T CD8 juegan un rol importante en la patogenia de la HCA los cuales son modulados por un antígeno recientemente identificado el cual fue denominado "molécula inductora de la activación" (MIA) y se considera representada por las células supresoras CD8 intrahepáticas después de una infección por virus B o no A, no B; sugiriendo finalmente que la sobrepoblación de CD8 es la responsable del daño hepatocelular y enfermedad hepática crónica. (19)

Con lo antes mencionado y una vez demostrado en nuestro estudio que efectivamente la HCA se asocia a otras enfermedades inmunológicas: A LES en el 75%; a Sjögren en el 50%; cirrosis biliar primaria, Raynaud y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en el 25% podemos predecir que existe un mecanismo patogénico común a todas estas enfermedades, donde las lesiones se caracterizan por un denso infiltrado linfocitario acompañado de inhibición de la migración leucocitaria (2).

En base a las irregularidades encontradas es razonable pensar que esa incapacidad presentada por las células CD4 para activar a las CD8 en el síndrome de Sjögren, puede repetirse a otros niveles como sería tiroides e hígado y ser responsable en el primero de tiroiditis y en el segundo de HCA; sin olvidar que también se encuentran implicadas otras condicionantes como la mutante de virus que de alguna manera retardan o evitan el reconocimiento inmunológico, dando lugar a una incapacidad para eliminar virus o células infectadas.

De los cuatro pacientes estudiados, el caso No 3 merece un comentario agregado ya que en un principio de su enfermedad se documento HCA y LES, sin embargo durante su evolución el patron clinico y bioquimico a cambiado considerablemente (clínicamente ictericia, ataque al estado general y prurito intenso; bioquimicamente con FA de hasta 1480 U; TGO 226 U, TGP 232 U, BD 4.1 y BI 4.8) situación que hace sospechar fuertemente cirrosis biliar primaria, pero desafortunadamente no contamos con estudio histopatológico que corrobore la sospecha diagnostica.

Sin separarnos de nuestro concepto original de un mecanismo fisiopatológico común debemos aceptar que la etiología es multifactorial y que los virus juegan un rol determinante con incapacidad por parte de las células del organismo para eliminarlos, pero que está incapacidad de eliminación puede verse restaurada con la administración de interferon gama o interleuquina 2 en los casos de LES e interferon alfa en el caso de síndrome de Sjögren. Bajo estos conceptos resulta lógico y podemos esperar mejoría en nuestros pacientes si utilizamos interferon en su tratamiento, el recurso se encuentra disponible en nuestra institución y permitiría valorar su eficacia en estudios controlados.

Continuando con el enfoque terapeutico, el uso de

esteroides ahora es más controvertido y se considera que puede resultar hasta contraproducente favoreciendo y perpetuando la infección viral o simplemente resultando inutil.

CONCLUSION

La hepatitis crónica activa frecuentemente se asocia a otras enfermedades autoinmunes.

El sexo femenino tiene más riesgo de padecer HCA asociada a otra enfermedad inmunológica.

La respuesta inmunológica alterada característica de estas enfermedades, parece corresponder a una insuficiencia por parte de las células inductoras y supresoras, pero que dicha insuficiencia es modificable con interferon.

El interferon es prometedor en el tratamiento de estas enfermedades, sin embargo se requiere de estudios controlados para demostrar su eficacia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ROGER D. SOLOWAY MD., W.H.J. SUMMERSKILL MD., ARCHIE H. BAGGENSTOS MD., Y COLS.; Lupoid hepatitis, a nonentity in the spectrum of chronic active liver disease. Gastroenterology, 1972; 63(3): 458-65.
- 2.- PETER L. GOLDING M.D., MARTIN SMITH, M. D., ROGER WILLIAMS, M.D.; Multisystem involvement in chronic liver disease. Am J Med, 1973; 55: 772-82.
- 3.- DAVID J. GOCKE.; Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. Am J Med Scien, 1975; 270(1): 49-52.
- 4.- DAVID J. GOCKE.; Hepatitis B surface antigen and liver cell carcinoma. Am J Med Scien, 1975; 270(1): 53-8.
- 5.- WILLIAM ROJAS M.; Inmunidad especifica. WILLIAM ROJAS M.; Inmunología. 1983: 71-103.
- 6.- JOHN D. BRADLEY., ROBERT S. PINAL AND RAMESH C. GUPTA.; Chronic active hepatitis associated with polymyositis. J Rheumat, 1985; 12: 368-71.
- 7.- GALE RUTAN., A. JULIO MARTINEZ., JULIET T. PIESHKO AND DAVID H. VAN THIEL. Gastroenterology, 1986; 90: 206-10.
- 8.- MICHAEL N. KOSS., LISELOTTE HOCHHOLZER., HOHN M. LANGLOSS AND COLS.; Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. Pathology, 1987; 19: 178-85.
- 9.- JORGE SANCHEZ-GUERRERO., JAVIER BAQUERA., LUIS PABLO ALESSIO.; Caso anatomoclinico. Rev Inv Clin, 1987; 39: 291-7.

ESTA TESIS DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 10.- E. PENNER.; Nature of immune complexes in autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology*, 1987; 92: 304-8.
- 11.- JACK R. WARD., RAYMOND S. KOFF Y KURT J. ISSEL BACHER.; Hepatitis crónica. HARRISON.; *Principios de medicina interna*. 1987: 1637-43.
- 12.- LINDA K. BOCKENSTEDT., MARK A. GOLDSMITH., GARY A. KORETZKY.; The activation of lymphocytes. *Rheum Dis Clin North Am*, 1987; 13(3): 411-28.
- 13.- BJARNE U. HANSEN., STEFAN LINDGREN., STEN EHKSSON Y COLS.; Clinical and immunological features of Sjögren syndrome in patients with primary biliary cirrhosis with emphasis on fecal sialadenitis. *Acta Med Scand*, 1988; 224: 611-9.
- 14.- WOLFGANG H. CASELMANN., JOSEF EISENBURG., PETER HANS HOFSCHNEIDER AND RASEN COSHY.; B and Gama-interferon in chronic active hepatitis B. *Gastroenterology*, 1989; 96: 449-55.
- 15.- ROBERT Y. LIN., LAWRENCE J. GREEN., ANN D. WINNY AND GITA RAMASWANY.; Immunological abnormalities in autoimmune chronic active hepatitis. *J Rheum*, 1989; 17:1489-93.
- 16.- J. DIXEY., J. MOSS., D.F. WOODROW., et al.; SLE nephritis: on ultrastructural immunogold study to evaluate the relationship between immune complexes and the basement membrane components type IV collagen, fibronectin and heparan sulphate proteoglycans. *Clin Nephrol*,

- 1990; 34(3): 95-102.
- 17.- C.B. BUNKER., G. TERENGI., D.R. SPRINGALL., J.M. POLAK., PAULINE M. DOWD.; Deficiency of calcitonin gene-related peptide in Raynaud's phenomenon. *Lancet*, 1990; 29: 1530-2.
 - 18.- TAKAJI WAKITA., SHINCCHI KAKUMU., YASUHIKO TSUTSUMI AND COLS.; Gama-interferon production in response to hepatitis B core protein and its synthetic peptides in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Digestion*, 1990; 47: 149-55.
 - 19.- SHINICHIRO FUJIKURA., PAUL A. DAVIS., THOMAS PRINDIVILLE., et al.; Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis: presence of autoantibodies to purified mitochondrial 2-OXO acid dehydrogenases. *J Rheum*, 1990 17(11): 1453-7.
 - 20.- LESLEY HEGELTINE., IAN B. TURKER., SHELLEY P.M. FUSSEY AND COLS.; Primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 1990; 99: 1786-92.
 - 21.- WOLFGANG H. CASELMANN., JOSEF EISENBURG AND COLS.; Beta and gamma interferon in chronic active hepatitis B. *Gastroenterology*, 1989; 96: 449-55.
 - 22.- LI WEN., MARK PEAKMAN., AVA LOBO-YEO., et al; T-cell-indirected hepatocyte damage in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet*, 1990; 336: 1527-30.
 - 23.- YOSHIHIRO AKAHANE., TARO YAMANAKA., HIROSHI SUZUKI., et al.; chronic active hepatitis with hepatitis B virus DNA and antibody against e antigene in the serum.

Gastroenterology, 1990; 99: 1113-9.

- 24.- CARMELO GARCIA-MONZON., RICARDO MORENO-OTERO., JOSE M. PAJARES., et al.; Expression of a novel activation antigen on intrahepatic CD8+T lymphocytes in viral chronic active hepatitis. Gastroenterology, 1990; 98: 1029-35.
- 25.- JANINE EVANS., ADRIAN REVBEN AND JOE CRAFT.; PBC 95-kilodalton nuclear autoantigen in primary biliary cirrhosis. Arthritis and rheumatism, 1991; 34: 731-6.