

CASOS CLINICOS

Síndrome de superposición: Hepatitis autoinmune y Lupus eritematoso sistémico en una adolescente.

[Overlap syndrome: Autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus in an adolescent.]

Ana Karina Coronado^{1,2} , Rodolfo Muñoz³ , Alex Tapia⁴, Maria Araúz⁵ 

1. Gastroenterología y Nutrición Pediátrica; 2. Hospital Materno Infantil José Domingo De Obaldía. David, Chiriquí, Panamá; 3. Programa de Residencia de Pediatría, Hospital Materno Infantil José Domingo De Obaldía. David, Chiriquí, Panamá; 4. Reumatología Pediátrica, Hospital Pediátrico Omar Torrijos Herrera. Caja del Seguro Social Panamá; 5. Patología, Hospital Materno Infantil José Domingo De Obaldía. David, Chiriquí, Panamá.

Correspondencia: Dra. Ana Karina Coronado / **Email:** ganupedch@gmail.com

Recibido: 10 de diciembre de 2025

Aceptado: 15 de marzo de 2025

Publicado: 30 de abril de 2025

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, hepatitis autoinmune

Keywords: systemic lupus erythematosus, autoimmune hepatitis

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Los autores declaran que se siguió las normas institucionales éticas.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la elaboración de este trabajo.

Reproducción: Para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

Datos: Los autores no proporcionaron declaraciones relativas a políticas de uso o disponibilidad de datos.

DOI: 10.37980/im-journal.rsp.20252503

Disponible en:
LatinIndex

LILACS

RevistasMédicas.org

Resumen

El diagnóstico del síndrome de superposición que involucra lupus eritematoso sistémico (LES) y hepatitis autoinmune (HAI) no se establece fácilmente debido a sus presentaciones clínicas y características bioquímicas similares a las de la hepatitis lúpica. El término síndrome de superposición se utiliza generalmente en el contexto de la superposición de hepatitis autoinmune con colangitis esclerosante primaria (CEP) o colangitis biliar primaria (CBP). Se han reportado pocos casos de HAI complicada con LES en la literatura, y la afección es aún más rara en pacientes pediátricos. Presentamos el caso de una niña de 12 años que inicialmente consulta por un cuadro de ictericia asociada a hepatitis. Mediante un abordaje clínico multidisciplinario y exámenes paraclínicos y patológicos se estableció el diagnóstico de LES asociado a hepatitis autoinmune.

Abstract

The diagnosis of overlap syndrome involving systemic lupus erythematosus (SLE) and autoimmune hepatitis (AIH) is not easily established due to its clinical presentations and biochemical characteristics similar to those of lupus hepatitis. The term overlap syndrome is generally used in the context of overlap of autoimmune hepatitis with primary sclerosing cholangitis (PSC) or primary biliary cholangitis (PBC). Few cases of AIH complicated with SLE have been reported in the literature, and the condition is even rarer in pediatric patients. We present the case of a 12-year-old girl who initially consulted for jaundice associated with hepatitis. Through a multidisciplinary clinical approach and paraclinical and pathological examinations, the diagnosis of SLE associated with autoimmune hepatitis was established.

CASO CLINICO

Femenina de 12 años, referida de atención primaria con historia de 8 meses de evolución, que presentaba ictericia en piel y ojos, episodios de epistaxis, cansancio generalizado y ocasionalmente edema en cara y extremidades inferiores, lesiones papulares e hiperocrómicas en cuello y rostro.

Por recurrencia de los síntomas, episodios de epistaxis, dolor en extremidades, cansancio y pérdida de peso no cuantificada y afectación del rendimiento escolar la madre decidió consultar a clínica privada, de donde fue referida por bicitopenia, ictericia y edema en miembros inferiores.

Al examen físico a su ingreso con lesiones papulares hiperpigmentadas en área facial, ictericia escleral, abdomen no se palpó visceromegalia, petequias en miembros inferiores y edema hasta el tobillo.

Estudios complementarios

Estudios de laboratorios: Hemograma de ingreso con leucopenia (Leucocitos $2,900 \times 10^3/\mu\text{L}$, $76,000 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas, Hemoglobina 11.4 g/dL), química: creatinina quinasa total 432 U/L , amonio 42 umol/L , bilirrubina total 5.2 mg/dL , Bilirrubina directa 0.7 mg/dL , Bilirrubina indirecta 2.3 mg/dL , albúmina 2.8 g/dL , Aspartato aminotransferasa-AST 688 U/L , alanino aminotransferasa-ALT 600 U/L , GGT 141 U/L , Complemento sérico Fracción 3: 49 mg/dL (valor normal: $83-177$), Complemento sérico Fracción 4: 8 mg/dL (valor normal: $15-45$); Inmunoglobulina G – IgG 2700 mg/dL . Perfil de coagulación: TP: 29.4 seg , TP control 12 seg ; TPT: 31.3 seg , TPT control 45.4 seg ; INR 2.37 , Fibrinógeno 136 mg/dL . Velocidad de eritrosedimentación globular (VES) 59 mm/h .

Serología Epstein Barr anticuerpos IgG (EBV-VCA) positivo, 69.92 ; IgM Negativa 0.05 ; VIH prueba rápida: negativo, Hepatitis C anticuerpos negativo (0.19), Hepatitis A IgM 0.06 , negativa. Leptospira- Anticuerpos IgM Negativo. Hepatitis B antígeno de superficie 0.23 , negativa. Factor reumatoideo 28 UI/ML . ANA HEP 2 : $1:160$. Anticuerpos Anti IgG DNA-DS 46.31 UI/mL .

Con lo anterior por los datos de hepatitis, hiper-gammaglobulinemia, coombs directo positivo,

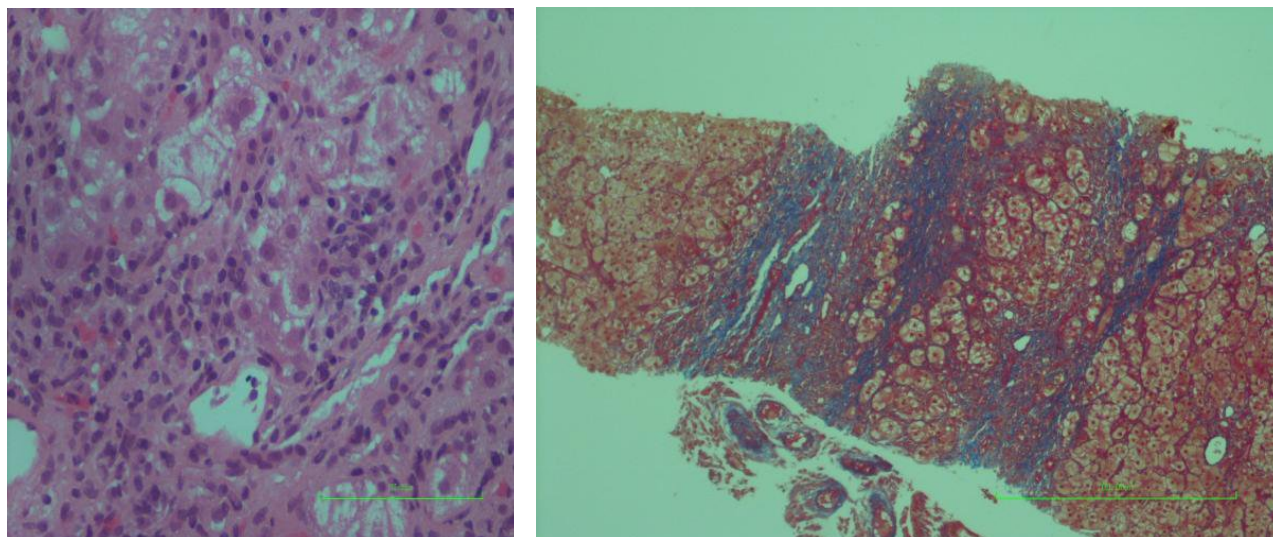
marcadores inflamatorios VES y PCR positivos, hipocomplementemia, se solicitan pruebas para hepatitis autoinmune y lupus eritematoso sistémico.

Se solicitó USG Doppler hepático por hallazgos de anemia, leucopenia y trombocitopenia para descartar hipertensión portal que reporta: Bazo de 13.1 cm , esta aumentado de tamaño sin otros hallazgos anormales. No hay ascitis ni evidencia de vasos colaterales. Vena Porta: 1.0 cm , velocidad de 50.1 cm/seg , flujo hepatopetal con adecuada variabilidad. Arteria Hepática: Velocidad sistólica, 100.7 cm/s , Velocidad diastólica. 30.3 cm/s IP: 0.7 , flujo hepatopetal. Venas suprahepáticas de número, calibre y recorrido normal con flujo hepatofugal.

El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico se dio en base a los criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico según EULAR/ACR 2019: título de ANA positivo, anti-dsDNA Ab positivo, y bajo nivel de complemento (C3, C4), anemia, Test de Coombs directo positivo, leucopenia y trombocitopenia.

Se llevó a cabo una biopsia hepática con el propósito de descartar la presencia de hepatitis autoinmune, la cual reveló un significativo infiltrado inflamatorio mononuclear de tipo linfocitario con células plasmáticas dispersas. Algunos eosinófilos. No se identifican células gigantes ni colestasis. No se reportó daño en los conductos biliares. Diagnóstico anatomopatológico: Hepatitis Crónica. Grado 3. Estadio 4. Hallazgos sugieren hepatitis de tipo autoinmune con formación de pseudorosetas. Posterior al diagnóstico se reciben las serologías AntiLKM1 y anti musculo liso negativas, β -2 Glicoproteína IgM 0.8 U/mL .

Luego de realizar biopsia hepática se inicia tratamiento con bolos de metilprednisolona 3 dosis , posteriormente prednisona a 0.5 mg/kg . Micofenolato tableta 500 mg vía oral cada 12 horas , e hidroxiclороquina. En este caso, llamo la atención que, durante la administración de bolos de corticoides, en dos ocasiones la paciente presentó 2 eventos de psicosis asociados a la administración del medicamento. Se realizó tomografía cerebral la cual no reportó hallazgos anormales.

Figura 1. Tinción de Hematoxilina y Eosina

En la figura 1A. Tinción de Hematoxilina y Eosina. 40X: Tracto porta expandido con infiltrado linfóide y de células plasmáticas. Degeneración balonizante de hepatocitos asociada a formación de pseudorosetas. Depósito de colágena en tracto porta, formando septos fibrosos delicados; sin nódulos. (T. De Masson).

La paciente a 7 meses de tratamiento a presentado mejoría de marcadores inflamatorios (VES en 2), sin embargo, por elevación de enzimas hepáticas superiores al momento del diagnóstico (ALT:931 U/L, AST: 731 U/L) y trombocitopenia (glóbulos blancos en 3,100, plaquetas 81,000) se inició Azatioprina a 1 mg/kg/día. En el seguimiento, luego de 2 semanas de inicio con descenso de ALT a 446 U/L, AST 164 U/L. Se realizó endoscopia alta, negativa para várices esofágicas.

DISCUSION

El lupus eritematoso sistémico juvenil (LESJ) y la hepatitis autoinmune (HAI) son trastornos autoinmunes poco frecuentes en niños y que tienen una manifestación clínica generalizada. Algunos informes de casos han mostrado un trastorno asociado a LESJ y HAI [1,2,3].

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico a una edad temprana tienen una mayor afectación orgánica, afectando el riñón, el sistema nervioso o el hígado.

El diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico según los criterios del SLICC, requiere que un paciente cumpla con al menos [1,2]:

- 4 criterios de los cuales al menos **1 debe ser clínico y otro inmunológico**

- Presentar nefritis lúpica demostrada mediante biopsia en presencia de ANA o de anti-DNAs

Nuestro paciente cumplió **6** criterios de los criterios SLICC para el LES propuesto en 2012, incluyendo título de ANA positivo, anti-dsDNA Ab positivo, y bajo nivel de complemento (C3, C4 o CH50), Test de Coombs directo positivo. Clínicos: leucopenia y trombocitopenia.

Según los Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico según Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) /Colegio americano de reumatología (CAR) publicados recientemente (2019) han propuesto unos nuevos criterios de clasificación basados en una puntuación obtenida tanto de criterios clínicos como analíticos. Se requiere una puntuación ≥ 10 puntos y por lo menos un criterio clínico. Basados en esta clasificación nuestra paciente presentó un puntaje de 24 puntos (p) [4,5] (ver tabla 1).

La afectación hepática es rara en niños y se asocia con una mayor mortalidad. Los niveles elevados de transaminasas son un hallazgo frecuente en el LES, afectando al 23 al 55% de los pacientes. Este hallazgo suele ser leve y probablemente multifactorial, relacionado con toxicidad de fármacos, trastornos metabólicos, enfermedades virales intercurrentes, actividad

Tabla 1. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico según EULAR/ACR 2019 [5].

10 puntos (p) y por lo menos un criterio clínico

Criterio de sospecha: ANA $\geq 1:80$ (HEp-2 o test similar), en cualquier momento**Dominios clínicos y criterios**

Constitucional	2 p
Fiebre ($>38,3$ °C)	
Hematológico	
Leucopenia ($<4,0 \times 10^9/l$)	3 p
Trombocitopenia ($<100 \times 10^9/l$)	4 p
Hemolisis autoinmune	4 p
Neuropsiquiátrico	
Delirio	2 p
Psicosis	3 p
Crisis epilépticas	5 p
Mucocutáneo (observado por el médico)	
Alopecia no cicatricial	2 p
Úlceras orales	2 p
Lupus subcutáneo o discoide	4 p
Lupus agudo	6 p
Serositis	
Derrame pleural o pericárdico (evidenciado en prueba de imagen)	5 p
Pericarditis aguda (≥ 2 episodios de dolor típico)	6 p
Musculoesquelético	
Afectación articular (sinovitis en ≥ 2 articulaciones o dolor en ≥ 2 articulaciones y rigidez matutina de más de 30 minutos)	6 p
Renal	
Proteinuria $\geq 0,5$ g/24 horas	4 p
Biopsia renal con datos de nefritis lúpica clase II y V	8 p
Biopsia renal con datos de nefritis lúpica clase III o IV	10 p
Dominios inmunológicos y criterios	
Anticuerpos antifosfolipídicos positivos	
Anticuerpo anticardiolipina o	
Anticuerpo anti- $\beta 2GP1$ o	2 p
Anticoagulante lúpico	
Complemento	
Disminución C3 o C4	3 p
Disminución C3 y C4	4 p
Anticuerpos específicos para LES	
Anticuerpos anti-DNAs	6 p
Anticuerpos anti-Sm	

Tabla 2. Criterios de puntuación propuestos para el diagnóstico de la enfermedad hepática autoinmune juvenil [13].

Parámetro	Resultado	Puntuación HAI	Puntuación CEA
ANA o SMA	Mayor o igual 1:20	1	1
	Mayor o igual 1:80	2	2
Anti LKM-1	>1:10	1	1
	>1:80	2	1
Anti LC-1	Positivo	2	1
Anti SLA	Positivo	2	2
pANCA	Positivo	1	2
Inmunoglobulina G (IgG)	Mayor al valor normal	1	1
	>1:20 el valor normal	2	2
Histología	Compatible con HAI	1	1
	Típica de HAI (hepatitis de interfase)	2	2
Ausencia de hepatitis viral (A, B, E, EBV), EHNA, enfermedad de Wilson y exposición a medicamentos.	Si	2	2
Presencia de autoinmunidad extrahepática	Si	1	1
Historia familiar de enfermedad autoinmune	Si	1	1
	Normal	2	-2
Colangiografía	Anormal	-2	2
Puntaje total		Puntuación de 7: HAI probable Puntuación de 8: HAI definitiva	Puntuación de 7: CEP probable Puntuación de 8: CEP definitiva
ANA: Anticuerpos antinucleares; SMA: anticuerpos antimúsculo liso; LKM-1: Anticuerpo antimicrosomas de hígado y riñón; LC-1: Anticuerpo anti-citosol hepático tipo 1. SLA: anticuerpo contra el antígeno soluble hepático. pANCA : anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica; HAI: hepatitis autoinmune; CEA: Colangitis esclerosante autoinmune			

de la enfermedad del propio LES o esteatosis hepática resultante del tratamiento con corticosteroides, entre otros [6].

En pacientes con LES, el patrón hepatocelular es el patrón anormal más común de las pruebas de función hepática, mientras que también son posibles los patrones colestásico y mixto.

La hepatomegalia puede ocurrir en 30 a 50% de los pacientes con LES, mientras que la icte-

ricia rara vez se observa, y es generalmente asociada a hemólisis o infecciones.

El diagnóstico diferencial entre hepatitis primaria y secundaria es intrincado y resulta crucial descartar etiologías secundarias con el fin de iniciar un tratamiento adecuado de la patología subyacente [2].

Inicialmente no contábamos con los criterios inmunológicos para LES. Sólo la sospecha clíni-

ca. La consulta inicial a gastroenterología fue por el antecedente de ictericia de meses de evolución y hepatitis al momento del ingreso. Llamaba la atención la hipergammaglobulinemia, ANA positivo, por lo que se decidió realizar biopsia hepática para completar el abordaje y descartar una hepatitis autoinmune.

A pesar de la alta incidencia de alteración de las enzimas hepáticas en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico, el desarrollo de una verdadera HAI es un evento descrito por algunos autores como raro. La aparición de asociación de lupus juvenil y HAI fue estudiada por Irving et al. en una población británica con LES juvenil y mostró una prevalencia del 9,8% de 92 niños con lupus.

Curiosamente, la enfermedad hepática precedió al diagnóstico de lupus en todos estos casos. Lo que concuerda con nuestra paciente, en donde por historia clínica de ictericia, eventos de sangrado (epistaxis) y hallazgos histopatológicos de hepatitis crónica, nos hace pensar que la enfermedad hepática precedió al LES. Por otro lado, otros informes mostraron la ocurrencia simultánea de los dos trastornos [7,8].

Existe un sistema de puntuación propuesto por el Grupo Internacional para el Estudio de la HAI, desarrollado con fines científicos y simplificado por el mismo grupo. Ambos sistemas fueron implementados para la población de pacientes adultos. El sistema simplificado demostró una sensibilidad moderada (77 %) y especificidad alta (95 %) para el diagnóstico de HAI en niños y para el reconocimiento temprano de la enfermedad y el inicio oportuno del tratamiento inmunosupresor.

Según la serología, la HAI se subdivide en 2 tipos: el tipo 1, positiva para anticuerpos antinucleares (ANA) y/o antimúsculo liso (SMA), mientras que la HAI-2 es positiva para anticuerpos microsomales antihígado, renal, tipo 1 (anti-LKM1) y/o anti-citosol hepático tipo 1 (anti-LC1) [9]. El Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG) ha ideado un sistema de diagnóstico con fines comparativos y de investigación, que incluye varias puntuaciones positivas y negativas, cuya suma da un valor indicativo de HAI probable o definitiva.¹³ En este caso, la HAI se diagnosticó con base en las puntuaciones agregadas que incluyen: ANA positivo(+2), globulina sérica elevada o IgG (>

1:20) (+2), marcadores virales de hepatitis negativos (+2), características histológicas compatibles con HAI(+1), presencia de autoinmunidad extrahepática (+1) .

En este caso, no había antecedente de enfermedad autoinmune en la familia, ni antecedente de exposición a medicamentos. La puntuación total previa al tratamiento fue de 8 puntos totales, lo que indicó un diagnóstico definitivo. Ver tabla 2 [12,13,14].

No pudimos obtener resultado de ceruloplasmina y cobre en orina por falta de reactivo, sin embargo, es importante destacar que a pesar de que el enfoque autoinmune del diagnóstico es evidente en este caso, se debe completar el diagnóstico diferencial en vista que el diagnóstico de hepatopatía autoinmune es un diagnóstico de exclusión.

El síndrome de superposición generalmente se usaba en el contexto de superposición de hepatitis autoinmune con colangitis esclerosante primaria (PSC) o colangitis biliar primaria (CBP), también llamada colangitis esclerosante autoinmune (ASC). Aunque el número de casos es pequeño, ocasionalmente se han diagnosticado y notificado casos superpuestos de LES y HAI. La coexistencia de HAI y LES es rara, especialmente en la población pediátrica. Aún se desconoce la prevalencia revelada de LES y HAI superpuestos. Balbi et al. informaron en un estudio de cohorte multicéntrico que la HAI en pacientes pediátricos con LES confirmada por biopsia se observó en 7/847 (0,8%) y todos fueron diagnosticados durante la adolescencia. La mayoría ocurrió antes o en el momento del diagnóstico de LES 5/7 (71%) [12,13]. Sin embargo, se describe que en pacientes con LES con pruebas de función hepática anormales, la incidencia de HAI es de alrededor del 5 % al 10 % [14].

La biopsia hepática es necesaria para el diagnóstico de HAI, para determinar el estadio de fibrosis y la actividad inflamatoria, así como para comprobar la remisión y ausencia de actividad antes de suspender el tratamiento inmunosupresor. Es importante señalar que los valores de aminotransferasas y de IgG no reflejan el grado de daño tisular [12].

El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y de laboratorio característicos como hipergam-

maglobulinemia, uno o más autoanticuerpos típicos. Sin embargo, es relevante mencionar que en el caso de la hepatitis autoinmune seronegativa pueden presentarse con niveles normales de gammaglobulina sérica, puntajes de diagnóstico internacional bajos previos al tratamiento con histopatología que demuestra necrosis centro-lobulillar en la zona 3 [15,16].

Se han descrito varios rasgos histológicos como característicos de la HAI, pero ninguno es patognomónico. Sin embargo, hay algunos rasgos típicos que apoyan el diagnóstico, como lo son la hepatitis de interfase, caracterizada por una infiltración inflamatoria de linfocitos y células plasmáticas que invaden el parénquima adyacente; hepatitis panlobulillar con necrosis en puente; y, menos común, una emperipolesis descrita en el 65% de los pacientes y formación de rosetas de células hepáticas, descritas en el 33% de los casos [9,10,15].

La hepatitis lúpica se describe como hepatitis lobulillar, atrofia y necrosis de las células hepáticas centrales, infiltración grasa e infiltrados de linfocitos inflamatorios.

Por lo que, en comparación con la hepatitis lúpica, el síndrome de superposición HAI-LES es más agresivo en términos de patrón histológico y pronóstico (tasa de supervivencia a 5 años, 50%; tasa de supervivencia a 10 años, 10%).

El objetivo del tratamiento es el control de la enfermedad para evitar el desarrollo de cirrosis y sus complicaciones. Se administran dosis altas de prednisona (1 a 2 mg/kg al día) durante un máximo de 2 semanas para tratar el síndrome de superposición HAI-LES en asociación con azatioprina (una dosis inicial de 1 mg/kg/día que puede aumentarse aún más hasta 2,5 mg/kg/día). Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) y el micofenolato son las terapias alternativas más conocidas que se utilizan en casos difíciles de tratar, como en aquellos en los que no se logra inducir una remisión completa con el tratamiento de primera línea y en aquellos con múltiples recaídas durante los intentos de reducción o suspensión. En la hepatitis lúpica se trata con antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides e inmunomoduladores [2,17,18].

Se considera que la enfermedad está en remisión cuando los niveles de transaminasas e in-

munoglobulina G (IgG) se normalizan y los autoanticuerpos se negativizan o se encuentran con títulos bajos. La resolución del daño histológico es más lenta que la normalización serológica, y la remisión bioquímica puede no reflejar la resolución histológica [6]. El objetivo es lograr una reducción de los niveles de transaminasas del 80% en las primeras 8 semanas, mientras que una normalización completa se puede obtener en los meses siguientes. Después de 6-9 meses de terapia, se ha informado de que 75-90% de los pacientes muestran resultados normales en sus pruebas de función hepática [9,19,20].

En conclusión, la presencia de la asociación AIH y LES juvenil es un trastorno raro en pacientes pediátricos. Ambos responden a la combinación de prednisona, azatioprina y medicamentos antipalúdicos.

Ambas entidades pueden presentarse con poliartalgia, hipergammaglobulinemia y positivo para anticuerpos antinucleares (ANA). Sin embargo, existen pacientes con una superposición de LES y HAI, cumpliendo con los criterios diagnósticos para ambas entidades. El diagnóstico y enfoque terapéutico probablemente debería ser individualizado por caso. La biopsia hepática podría ser necesaria en pacientes con LES juvenil con un aumento persistente de enzimas hepáticas, para diferenciar una hepatitis lúpica vs la asociación con HAI.

REFERENCIAS

- [1] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: [10]1002/art.34473. PMID: 22553077; PMCID: PMC3409311.
- [2] Mauro A, Giani T, Di Mari C, et al. Gastrointestinal Involvement in Children with Systemic Lupus Erythematosus. *Children (Basel).* 2023 Feb 6;10(2):309. doi: [10]3390/children10020309. PMID: 36832440; PMCID: PMC9955206.
- [3] Battagliotti C, Rispolo Klubek D, Karakachoff M, Costaguta A. An Overlap Syndrome involving systemic lupus erythematosus and autoimmune hepatitis

- in an adolescent girl. *Arch Argent Pediatr*. 2016 Jun 1;114(3):e155-8. English, Spanish. doi: [10]5546/aap.2016.eng.e155. Epub 2016 Jun [1] PMID: [27164347]
- [4] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2019;71(9):1400-12
- [5] Boteanu A. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020;2:115-128.
- [6] Battagliotti C, Rispolo Klubek D, Karakachoff M, Costaguta A. An Overlap Syndrome involving systemic lupus erythematosus and autoimmune hepatitis in an adolescent girl. *Arch Argent Pediatr*. 2016 Jun 1;114(3):e155-8. English, Spanish. doi: [10]5546/aap.2016.eng.e155. Epub 2016 Jun [1] PMID: [27164347]
- [7] Irving, KS, Sen,D, Tahir,H, Pilkington, C, Isenberg, DA. A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with systemic lupus erythematosus a retrospective review of cases. *Rheumatology* 2007; 46: 1171–1173.
- [8] Usta, Y, Gurakan, F, Akcoren, Z, Ozen, S. An overlap síndrome involving autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus in childhood. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2764–2767.
- [9] Peña-Vélez R, Almanza-Miranda, E. Hepatitis autoinmune en la edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(5):324---333
- [10] Ramonet M, Ramírez-Rodríguez N, Álvarez Chávez F, Arregui MC, et al. Hepatitis autoinmune en pediatría, una revisión del Grupo de Trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Arch Argent Pediatr* 2022;120(4):281-287.
- [11] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):169-76. doi: [10]1002/hep.22322. PMID: [18537184]
- [12] Lai W-T, Cho W-H, Eng H-L, Kuo M-H and Huang F-C (2019) Overlap Syndrome Involving Systemic Lupus Erythematosus and Autoimmune Hepatitis in Children: A Case Report and Literature Review. *Front. Pediatr*. 7:310. doi: [10]3389/fped.2019.00310
- [13] Mieli-Vergani G, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Feb;66(2):345-360. doi: [10]1097/MPG.0000000000001801. PMID: [29356770]
- [14] Sultana N, Roy RR, Jesmin T. Liver dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Paediatr Nephrol J Bangladesh* 2023;8:42-5.
- [15] Marino M. Hepatitis autoinmune: conceptos actuales. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2023;53(1):28-37
- [16] Bhumi SA, Wu GY. Seronegative Autoimmune Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2023 Apr 28;11(2):459-465. DOI: [10]14218/JCTH.2022.00235. Epub 2022 Sep [26] PMID: 36643052; PMCID: PMC9817061.
- [17] Nastasio S, Sciveres M, Francalanci P, Maggiore G. Pediatric Autoimmune Hepatitis. *Pediatr Rep*. 2024 Feb 1;16(1):110-113. doi: [10]3390/pediatric16010011. PMID: 38390999; PMCID: PMC10885090.
- [18] Nastasio, S.; Mosca, A.; Alterio, T.; Sciveres, M.; Maggiore, G. Juvenile Autoimmune Hepatitis: Recent Advances in Diagnosis, Management and Long-Term Outcome. *Diagnostics* 2023, 13, [2753] <https://doi.org/10.3390/diagnostics13172753>
- [19] Cavalcanti Trindade, V; Carneiro-Sampaio, M; Bonfa, E; Silva, C. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus *Paediatr Drugs*. 2021; 23(4): 331–347
- [20] Massias, JS; Hedrich, CM. et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups *Lupus*. 2020 Apr; 29(5): 474–481