

Sesión clínica

HEPATOMEGALIA GIGANTE EN PACIENTE DIABÉTICA

S. Jiménez-Contreras¹ (*susana.jc10@gmail.com*), M. Jiménez-Sáenz¹, M. Malagón-Cobos², J.L. Villar-Rodríguez³

Servicio de Aparato Digestivo¹. Servicio de Endocrinología². Departamento de Anatomía Patológica³. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Sesión clínica

Exposición del caso clínico (Dr. Malagón):

Presentamos el caso de una mujer de 23 años, con antecedentes de diabetes mellitus desde los 10 años, con retinopatía diabética y repetidos ingresos por cetoacidosis. Refería también alergia al látex y al diclofenaco, cólicos nefríticos de repetición, aborto espontáneo un año antes y amenorrea desde 18 meses antes del ingreso.

La paciente acude al hospital por un nuevo cuadro de acidosis diabética e ingresa en el Servicio de Endocrinología. A la exploración se observaba un deficiente estado general, fetor cetónico y una gran hepatomegalia, blanda, a 16 cm del reborde costal. No había signos de hepatopatía crónica y la exploración clínica era por lo demás normal. En las exploraciones complementarias, el hemograma mostraba una hemoglobina de 10,5 g/dl (12,0-17,5), un hematocrito de 31,1% (36,0-54,0%), un VCM de 111,6 fl (82,0-98,0), unos leucocitos de 26.000/ μ L (4.000-11.000), con 42% segmentados (42-75) y unas plaquetas de 204.000/ μ L (140.000-450.000). El frotis de sangre periférica era normal, al igual que el TP y el TPTa. En la bioquímica, la glucemia era superior a 1000 mg/dl (70-110), la urea estaba en 66 mg/dl (20-50), la creatinina en 1,0 mg/dl (0,70-1,50), el sodio plasmático en 135 mEq/L (135-145) y el potasio plasmático en 6,1 mEq/L (3,5-5,0). Una gasometría venosa mostraba un pH de 6,99 (7,35-7,40) y un EB de -25,3 mEq/L. La orina mostraba glucosuria intensa y cetonuria de 150 mg/dl (Normal 0). En el sedimento había cilindros hialinos abundantes. La GOT estaba en 963 U/L (0-37), la GPT en 326 U/L (0-40), la GGT en 1254 U/L (11-49), la fosfatasa alcalina en 395 U/L (90-258) y la bilirrubina total en 3,5 mg/dl (0,0-1,0), a expensas de la fracción indirecta. Los niveles de colesterol total eran de 216 mgr/dl (150-220), con VLDL de 44 (<40) y HDL y LDL normales. La serología para VHA, VHB, VHC, mononucleosis, leishmania, toxoplasma, lúes y VIH era negativa. Los niveles de hierro sérico, ferritina, y transferrina fueron normales. La cuantificación de hormonas tiroideas, el proteinograma, los niveles de inmunoglobulinas, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina, vitamina B12, ácido fólico y la cupremia fueron normales. Los autoanticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimitocondriales y los marcadores tumo-

rales (CEA, alfa-fetoproteína y b-hCG) fueron negativos. Los niveles de LH y FSH estaban discretamente descendidos, y los de prolactina, estradiol, DHEA sulfato y testosterona eran normales.

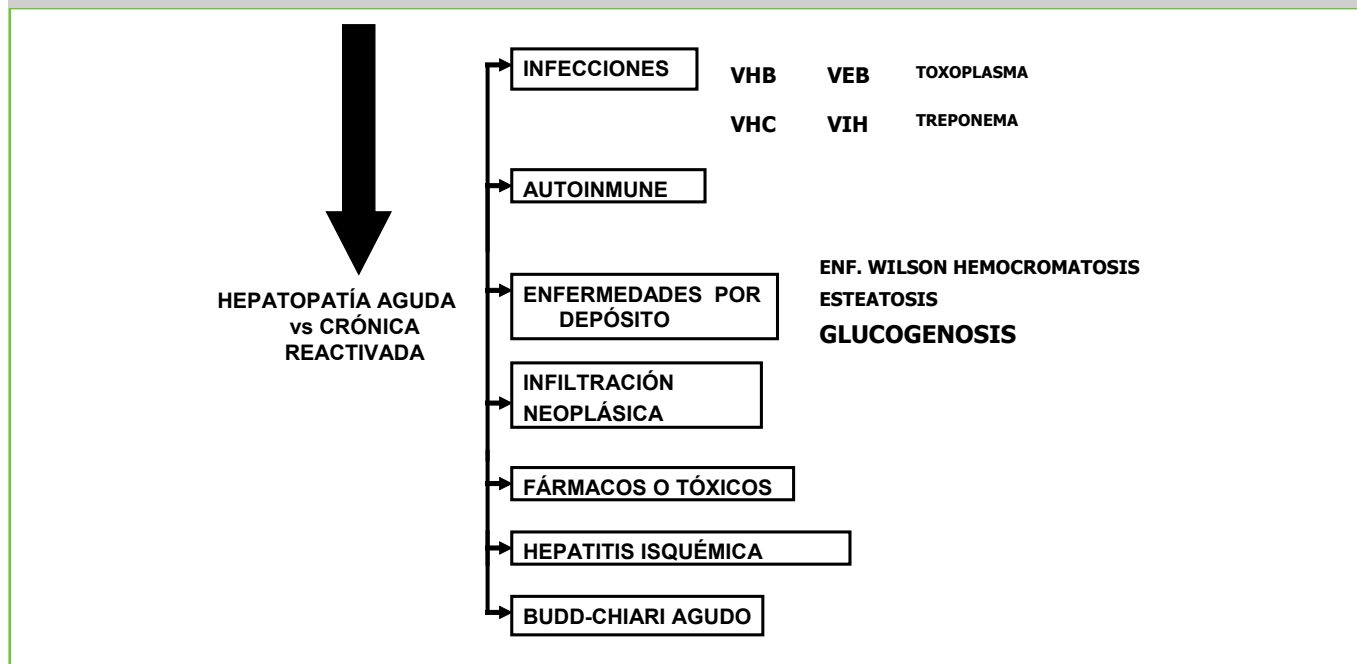
Una ecografía abdominal mostraba una marcada hepatomegalia sin evidencia de lesiones ocupantes de espacio ni signos de desestructuración del parénquima. La TAC abdominal con contraste confirmaba los hallazgos ecográficos. No había adenopatías. Se consultó el caso al Servicio de Aparato Digestivo y finalmente se realizó una exploración que resultó diagnóstica.

Discusión del caso clínico (Dra. Contreras Jiménez):

Esta paciente presenta una diabetes juvenil, con un mal control de su enfermedad, por un mal cumplimiento de las normas terapéuticas y dietéticas y con muchas de las complicaciones sistémicas de su trastorno metabólico, a pesar de su edad. Pero el motivo de su ingreso plantea un problema caracterizado por hepatomegalia grande, hipertransaminasemia y colestasis. Estas alteraciones hepáticas no son las que habitualmente vemos en pacientes diabéticos, con trastornos asociados del metabolismo lipídico y/o sobrepeso. El cuadro clínico-biológico puede tener relación o no con su diabetes y a la vez puede deberse a un cuadro agudo, o a la reactivación de una hepatopatía crónica previa, pero está claro que nos obliga a realizar un amplio número de diagnósticos diferenciales, que vamos a desarrollar siguiendo un algoritmo recogido en la [tabla I](#).

El rango de elevación de las transaminasas permitiría pensar en una hepatitis aguda, viral o tóxica, pero la serología y la historia clínica no soportan esta sospecha diagnóstica, al menos en lo que se refiere a las causas infecciosas más frecuentes de hepatopatía aguda. La negatividad de los autoanticuerpos descarta la presencia de una hepatitis autoinmune tipo I y de una cirrosis biliar primaria en su forma clásica, entidad esta última que no suele debutar con una hepatonecrosis tan severa. Sin embargo no podemos descartar

Tabla 1. Diagnóstico diferencial.



una hepatitis autoinmune tipo II, puesto que no se investigaron los autoanticuerpos anti-KLM tipo I; tampoco podemos descartar una colangitis autoinmune o cirrosis biliar primaria AMA-negativa. Es cierto que los niveles de inmunoglobulinas eran normales y no existían alteraciones tiroideas asociadas, mientras que las colangitis autoinmunes suelen cursar con aumento policlonal de IgG y la hepatitis autoinmune tipo II pueden asociarse a una disminución de IgM, pero no en el 100% de los casos. A pesar de ello consideramos poco probable el diagnóstico de colangitis autoinmune.

No parece que existiera en ningún momento del ingreso un ámbito clínico de hipotensión arterial severa, fallo cardíaco, hipoxia, o hipercapnia, que hiciera razonable pensar en una hepatitis isquémica. Los marcadores tumorales y las exploraciones radiológicas podría parecer que descartan una neoplasia hepática primaria, o secundaria, que sabemos que en ocasiones generan una hepatonecrosis aguda y un fallo hepático severo. Pero es obvio, que ni se investigaron todos los marcadores tumorales, ni todas las neoplasias cursan con elevación de estos marcadores, ni estos tienen en la mayoría de los casos valor diagnóstico intrínseco. Además, sabemos que las neoplasias que cursan con este cuadro clínico, habitualmente fatal, pueden inducir lesiones micronodulares, o una infiltración sinusoidal, que pasan desapercibidas en una ecografía, o en una TAC abdominal. Por tanto al ingreso de la paciente no podía descartarse totalmente esta etiología, que justificaría los trastornos enzimáticos y la gran hepatomegalia. Así pues, solo una biopsia hepática podría invalidar dos de las posibilidades diagnósticas discutidas hasta ahora, la hepatitis autoinmune tipo II y la seronegativa y una infiltración hepática neoplásica.

La presencia de una gran hepatomegalia nos debería sugerir la posibilidad de un síndrome de Budd-Chiari agudo; es cierto que esta enfermedad no cursa habitualmente con elevaciones tan importantes de transaminasas, pero esto puede observarse en casos agudos y especialmente si se asocia trombosis portal. En ningún momento parece que

la paciente tuviera ascitis y esto va en contra de esta sospecha diagnóstica. No se practicó, sin embargo, una ecografía-doppler y por ello no podemos descartar totalmente la presencia de obstrucción en el sistema suprahepático, o trombosis portal, aunque es cierto que la ecografía convencional es normal y en la TAC no se veían alteraciones nodulares en el parénquima hepático, que con tanta frecuencia se ven en el síndrome de Budd-Chiari. También es imprescindible, cuando hacemos el diagnóstico clínico de una hepatopatía en un paciente con una hepatomegalia importante, plantearse la presencia de una enfermedad metabólica y/o de depósito. La mayoría de las enfermedades metabólicas, como la hemocromatosis, enfermedad de Wilson y déficit de alfa-1-antitripsina, independientemente de que debuten o no con este patrón biológico, parecen convenientemente descartadas. Pero otras enfermedades de depósito no pueden diagnosticarse si no es mediante una biopsia hepática. La paciente era diabética, una condición asociada a esteatohepatitis no alcohólica. Aunque es posible, este diagnóstico resultaría chocante, porque esta enfermedad no cursa habitualmente con tanta elevación de los enzimas de citolisis. Pero tendríamos que considerar las glucogenosis, que en este caso es otra posibilidad diagnóstica, quizás una de las más probables. En este sentido, la ausencia de enfermedad del sistema nervioso, renal, o de miopatía, hace poco sugestivo que estemos ante una enfermedad metabólica de depósito de tipo hereditario. En todo caso se trataría de una glucogenosis adquirida, probablemente asociada a una diabetes mal controlada, que se ha descrito como síndrome de Mauriac y que cursa con gran hepatomegalia y elevación de enzimas hepáticas, a veces muy marcada.

En conclusión, creemos que la exploración diagnóstica final fue una biopsia hepática y que el diagnóstico final más probable es una enfermedad por depósito, tipo glucogenosis secundaria a diabetes, sin poder descartar una hepatitis autoinmune tipo II, o seronegativa y mucho más sorprendente sería que nos encontráramos con una infiltración neoplásica hepática.

Informe anatomopatológico (Dr. Villar Rodríguez):

Efectivamente se realizó una biopsia hepática percutánea. En esta se apreciaba una arquitectura lobulillar conservada (Figuras 1-2) y unos hepatocitos tumefactos de citoplasma amplio, con una membrana celular patente y un núcleo vacío de aspecto "glucogénico" (Figuras 3-4). La tinción de PAS resultó muy positiva (Figuras 5-6), y negativa el PAS-diestasa (Figura 7). La tinción para reticulina y el tricómico de Masson no revelaron alteraciones arquitecturales ni fibrosis portal, pericentral ni pericelular (Figuras 8-9).

Diagnóstico final y comentarios (Dr. Jiménez Sáenz):

En la biopsia hepática nos informaba el Dr Villar Rodríguez de que existía una glucogenosis, sin signos de necrosis hepática mediada inmunológicamente y sin estigmas de hepatopatía crónica. La conclusión final a la que podemos llegar es que se trataba de una glucogenosis hepática en una paciente con diabetes descompensada. Esta patología se conoce también como Síndrome de Mauriac.

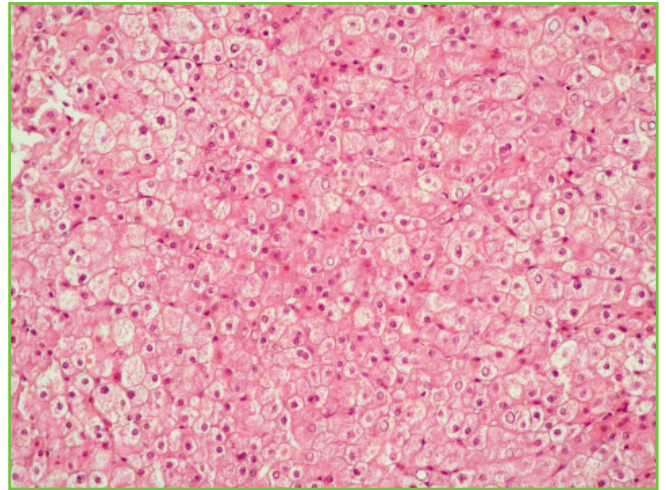
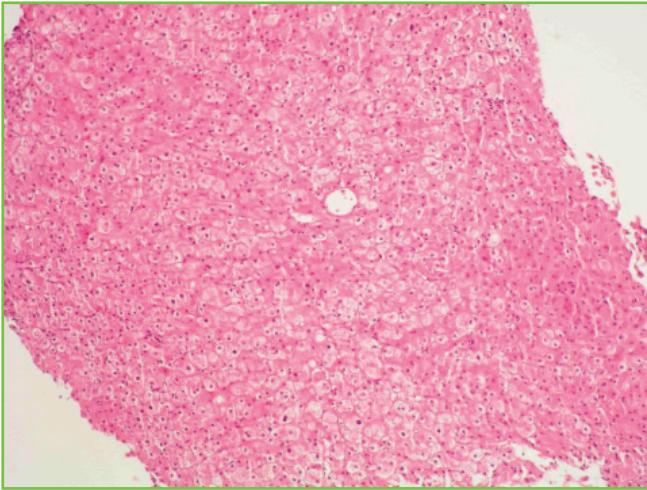
El Síndrome de Mauriac, o glucogenosis hepática del diabético, es una entidad peculiar, considerada rara, sobre la que tenemos relativamente poca información y existen algunos errores conceptuales en la literatura. En 1930 Mauriac¹ describió un síndrome en la edad pediátrica, caracterizado por la tríada diabetes mal controlada, hepatomegalia y trastornos del crecimiento, con rasgos cushingoides y retraso de la pubertad. La hepatomegalia en estos pacientes se debía al acúmulo de glucógeno intrahepatocitario y este es un hallazgo nuclear en la definición del síndrome. A lo largo de los años se ha comprobado que esta entidad se puede desarrollar no solo en los niños y adolescentes, sino también en los adultos² y manifestarse exclusivamente por la afectación hepática en el contexto de una diabetes mal controlada. De ahí que en 2006 Torbenson y cols³, denomine este proceso clínico hepatopatía glicogénica, reservando el nombre de Síndrome de Mauriac para los casos infantiles que cursan con alteración del desarrollo, circunstancia que solo ocurría en uno de los 14 pacientes de su serie. Nos parece que esta diferente nomenclatura tiene sentido clínico.

Se acepte la denominación que se acepte, la entidad es infrecuente. En nuestro Servicio hemos visto solo 2 casos en los últimos 30 años, mientras que en una revisión bibliográfica (PubMed, Mauriac syndrome, hepatic glycogenosis), hemos encontrado 74 referencias en los últimos 60 años y 32 desde 1990. Los autores españoles han publicado 8 artículos, la mayoría a partir de 1990. La información es limitada puesto que solo del 36% de las publicaciones hemos podido obtener el texto completo y del 18% el resumen de la publicación; el resto de las referencias son actualmente inasequibles. Desde 1990 tenemos una información más completa, dado que del 72% de los artículos tenemos el texto completo y del 25% al menos un resumen. Cuando se revisa la literatura relativa a esta entidad clínica, se observa que un cierto número de casos publicados no cumplen los criterios diagnósticos, o al menos estos no están claramente explicitados por los autores, especialmente en lo relativo a la afectación hepática, que es precisamente fundamental en la definición de la enfermedad. Por tanto, e independientemente de lo que se pueda aconsejar en la práctica clínica, debemos considerar como verdaderos casos de glucogenosis hepática diabética

a los que se le había practicado biopsia hepática; al menos desde el punto de vista académico, para describir los rasgos fundamentales de esta entidad.

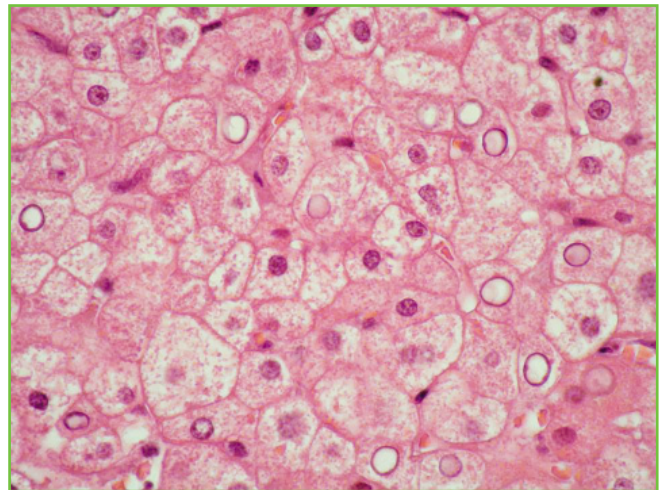
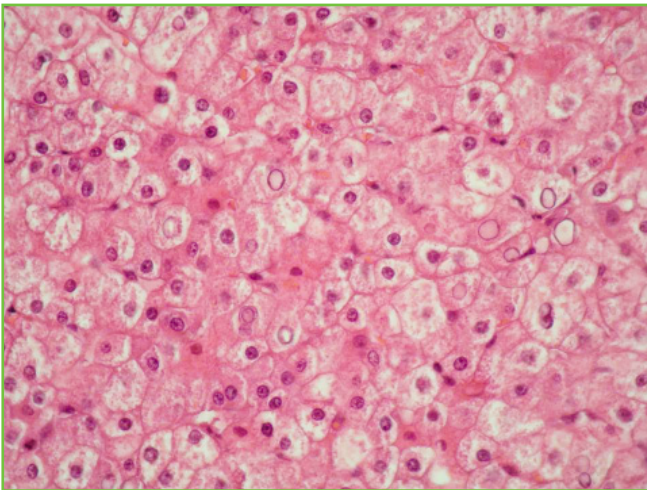
De acuerdo a esos criterios hemos recogido 49 casos, 41 de ellos publicados después de 1990, de los que hemos analizado sus características clínico-biológicas^{2, 3, 4-20}. Las manifestaciones subjetivas suelen coincidir con los de la descompensación diabética, puede haber dolor en hipocondrio derecho y en los niños alteraciones del desarrollo. En la exploración física es frecuente la existencia de una hepatomegalia importante y biológicamente es usual el hallazgo de una hipertransaminasemia y en muchos casos se observa colestasis, pero no es habitual la ictericia. De los casos revisados y de los que se dispone de una documentación completa, un 8% (GOT) y un 18% (GPT) tenían las transaminasas normales, pero un 30% (GOT) y un 39% (GPT) tenían unas transaminasas de 10 o más veces la cifra normal. Este es un dato peculiar, porque en la biopsia hepática no se suele observar necrosis hepática en estos pacientes, por lo que se interpreta que el hallazgo bioquímico se debe a un fenómeno de "escape" enzimático por lesión hepatocelular. De otra parte no se ha descrito en ninguno de estos casos la evolución a fallo hepático severo y la ascitis es excepcional. Una cuestión que se plantea es que probablemente el alto porcentaje de pacientes con elevación importante de transaminasas es un sesgo, condicionado por la publicación de los casos con una fenomenología importante. En este sentido parece también apuntar los resultados del estudio de Lorenz y cols²¹ en el que encontraron en una serie de niños diabéticos con hepatomegalia un alto porcentaje de glucogenosis, que era moderada en el 22% de los casos y pronunciada en el 19% de los niños. Estos hallazgos se presentaban especialmente en niños en fases de descompensación diabética, con altas necesidades de insulina. En adultos, aunque los datos no son definitivos, parece que la situación es similar²². Todo ello hace pensar que los casos de glucogenosis hepática diabética que vemos y que se recogen en la literatura, son la punta de un iceberg, de base más amplia, con una expresividad clínica y bioquímica variable.

Dada la distinta expresividad de esta enfermedad, los escenarios que se le pueden presentar al clínico son diferentes. En muchas ocasiones nos encontraremos con un paciente diabético con una leve o moderada elevación de transaminasas y fácilmente podemos relacionar esta situación con una esteatosis, o esteatohepatitis diabética. En efecto, radiológicamente ambas entidades, esteatohepatitis y glucogenosis diabética, no se pueden diferenciar. Sin embargo estas dos alteraciones hepáticas son diferentes en muchos aspectos, aunque ambas se puedan desarrollar en el contexto de la diabetes mellitus. La esteatosis y esteatohepatitis diabética se asocian típicamente a la diabetes tipo II, con sobrepeso y resistencia a la insulina, que es un factor patogénico fundamental, asociado a mecanismos inmunes. La patogenia de la glucogenosis hepática del diabético no está bien establecida, pero parece que un factor fundamental es una oferta aumentada de glucosa al hepatocito, en presencia de unos niveles normales, o incluso elevadas de insulina administrada terapéuticamente. Es conocido que en la célula hepática, a diferencia de lo que ocurre en las células de otros órganos, la entrada de glucosa es independiente de la insulina. A partir de este punto todos los pasos metabólicos encaminados a sintetizar glucógeno intrahepatocitario, necesitan la presencia de insulina y se ven favorecidos por las altas concentraciones de glucosa. Adicionalmente, la glucogenólisis se inhibe en pre-



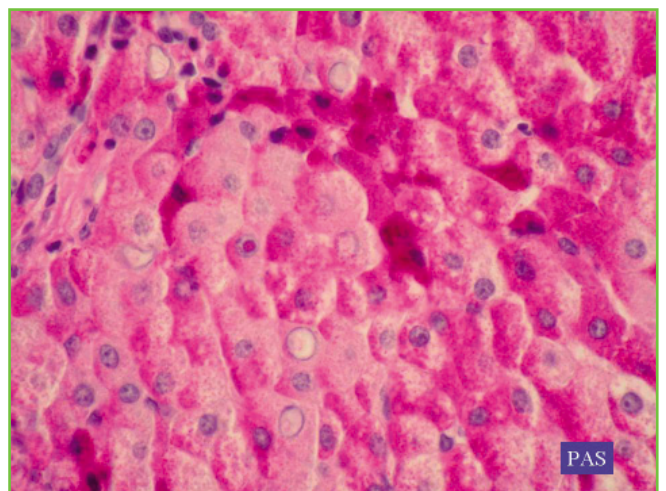
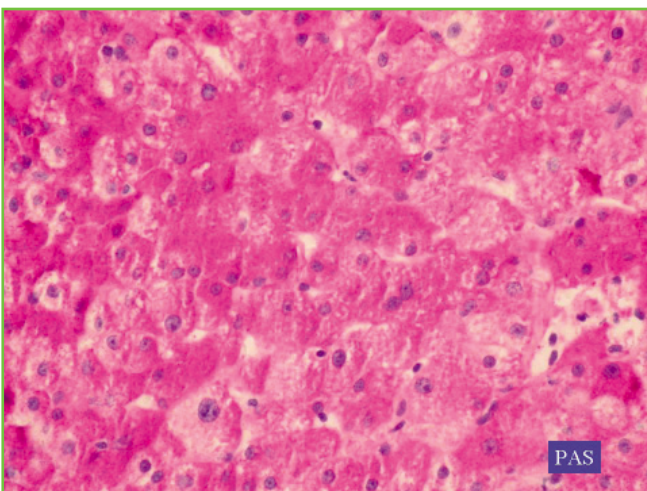
Figuras 1 y 2

La biopsia hepática mostraba una arquitectura lobulillar coservada (Figura 1), a mayor aumento (Figura 2) se apreciaba una alteración en la textura hepatocitaria.



Figuras 3 y 4

En estas dos imágenes destacan unos hepatocitos tumefactos de citoplasma amplio, con una membrana celular patente y un núcleo vacío de aspecto "glucogénico".



Figuras 5 y 6

En estas imágenes se muestra una tinción de PAS muy positiva.

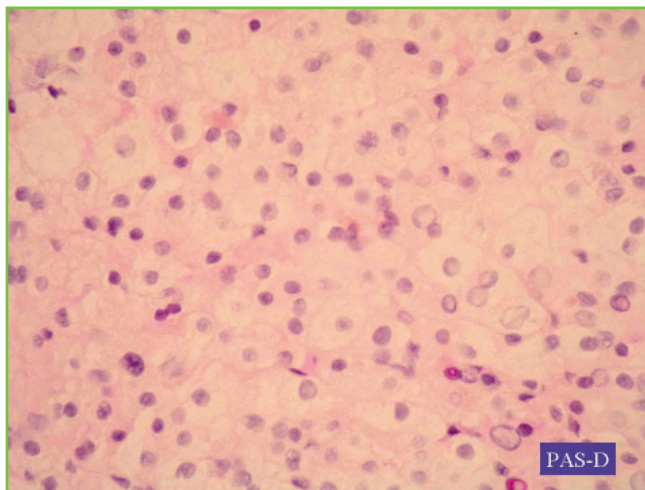
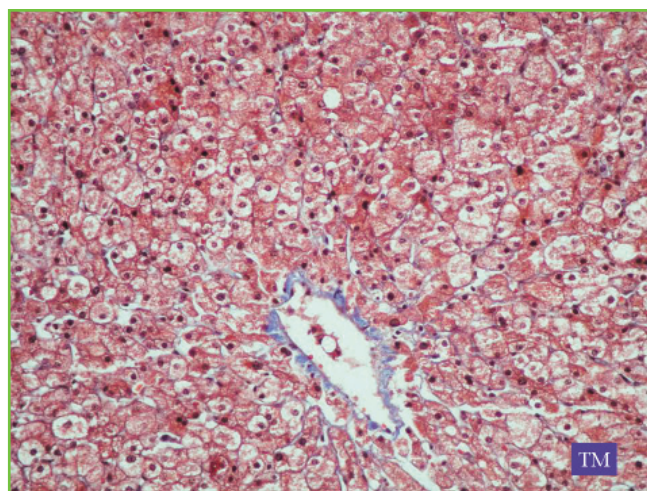
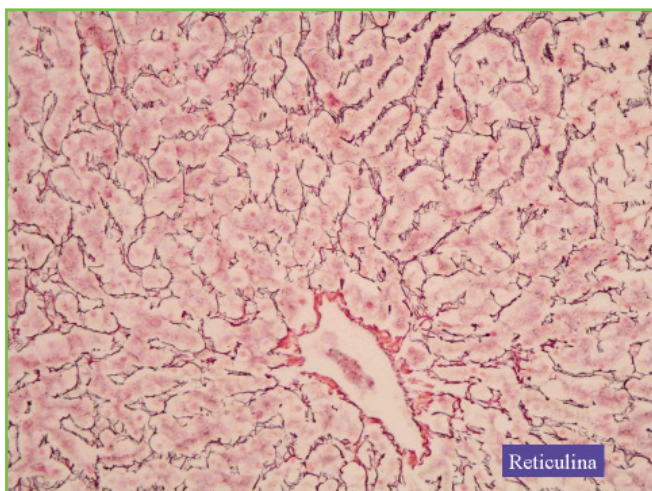


Figura 7

Sin embargo el PAS-diestasa fue negativo.



Figuras 8 y 9

La tinción para reticulina (Figura 8) y el tricrómico de Masson (Figura 9), no revelaron alteraciones arquitecturales ni fibrosis portal, pericentral ni pericelular.

sencia de hiperglucemia y en estos pacientes estaría menos estimulada, en la medida en que el glucagón y la epinefrina son fundamentales en la activación de los enzimas que intervienen en la glucogenólisis y ambas sustancias se secretan como respuesta a la hipoglucemia. Así pues en la diabetes en fase de descompensación existirían las condiciones para el desarrollo de un desequilibrio que favorece el incremento de los depósitos de glucógeno en las células hepáticas. No se han encontrado, hasta ahora, alteraciones enzimáticas intracitoplasmáticas que favorezcan el acúmulo de glucógeno hepatocitario⁴. Parece en cambio que una falta del control dietético, por indisciplina, o como medio para combatir las hipoglucemias, conlleva a un incremento de las necesidades de insulina y a un escenario patogénico adecuado.

Un segundo escenario diagnóstico se corresponde a los pacientes con una severa hipertransaminasemia; en estos casos no es lógico el diagnóstico de esteatohepatitis, pero la situación se presta a un amplio diagnóstico diferencial, como en la paciente discutida en esta sesión. La única forma de hacer un diagnóstico diferencial positivo entre esteatohepatitis

y glucogenosis hepática y entre ésta y otras patologías agudas y crónicas, sería la realización de una biopsia hepática. Algunos autores aconsejan su realización sistemática, dadas las diferencias pronósticas entre la esteatohepatitis y la glucogenosis hepática diabética y el manejo tan diferente de la glucogenosis y otras hepatopatías, con hipertransaminasemia severa. En el caso de la esteatohepatitis existe un poder evolutivo hacia lesiones crónicas, incluyendo fibrosis avanzada y cirrosis en un 10-15% de los casos, mientras que en la glucogenosis no se ha demostrado la evolución a lesiones crónicas, más bien al contrario tiende a mejorar con el adecuado control de la diabetes, racionalizando los ingresos calóricos y ajustando las necesidades de insulina. De cualquier forma, mientras no haya un tratamiento específico y eficiente para la esteatohepatitis, la actitud de implementar un estricto control de la diabetes es una terapia adecuada e inducirá una mejoría de la hepatopatía especialmente en los pacientes con glucogenosis.

En nuestra paciente a las dos semanas de un adecuado control metabólico, se observó una mejoría de los en-

zimas hepáticos (GOT 142 U/L, GPT 112 U/L, GGT 302 U/L, fosfatasa alcalina 226 U/L) y de la bilirrubinemia total (0.7 mg/dl). Un año después la hepatomegalia se había reducido a 6 cm y los enzimas hepáticos prácticamente se habían normalizado (GPT 43 U/L, GOT 43 U/L, GGT 70 U/L). Esta es la experiencia de otros autores, la normalización de los enzimas hepáticos, incluso la reversión de las alteraciones hepáticas, con el adecuado tratamiento médico de la diabetes, tanto en casos que cursan con moderada, como con gran elevación de transaminasas^{4, 7, 8, 16}. Sin embargo, esta mejoría puede tardar en producirse entre 2 semanas y más de tres meses, por ello creo que es importante que el clínico conozca esta entidad clínica y que en casos con gran repercusión bioquímica está justificada la práctica de una biopsia hepática, para confirmar el diagnóstico, especialmente si no hay una mejoría analítica precoz.

BIBLIOGRAFÍA

- Mauriac P. Gros ventre, hepatomegalie, troubles de la croissance chez les enfants diabetiques traites depuis plusieurs annees par l'insuline. *Gaz Hebdomadaire de Medecine de Bordeaux* 1930; 26: 402-10.
- Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:327-333.
- Torbenson M, Chen YY, Brunt E, Cummings OW, Gottfried M, Jakate S, et al. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol* 2006;30:508-13.
- Martocchia A, Risicato MG, Mattioli C, Antonelli M, Ruco L, Falaschi P. Association of diffuse liver glycogenosis and mild focal macrovesicular steatosis in a patient with poorly controlled type 1 diabetes. *Intern Emerg Med* 2008;3:273-4.
- Abaci A, Bekem O, Unuvar T, Ozer E, Bober E, Arslan N, Ozturk Y, et al. Hepatic glycogenosis: a rare cause of hepatomegaly in Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008;22:325-8.
- Bassett JT, Veerappan GR, Lee DH. Glycogenic hepatopathy: a rare cause of increased aminotransferase levels in a diabetic patient. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:A26.
- Hudacko RM, Manoukian AV, Schneider SH, Fyfe B. Clinical resolution of glycogenic hepatopathy following improved glycemic control. *J Diabetes Complications* 2008;22:329-30.
- Sayuk GS, Elwing JE, Lisker-Melman M. Hepatic glycogenosis: an underrecognized source of abnormal liver function tests?. *Dis Sci* 2007;52:936-8.
- Cuthbertson DJ, Brennan G, Walsh S, Henry E. Hepatic glycogenosis: abnormal liver function tests in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:322-3.
- Fridell JA, Saxena R, Chalasani NP, Goggins WC, Powelson JA, Cummings OW. Complete reversal of glycogen hepatopathy with pancreas transplantation: two cases. *Transplantation* 2007;83:84-6.
- Rubio-Rivas M, Montero-Alía P, Ordi-Ros J, Labrador M. Hepatic glycogenosis and diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2005;125:279.
- Merino Palacios C, Primo Vera J, Fernández Chinchilla J, Ferrando Marco J, Aragón Galindo M, et al. Hypertransaminasemia in poorly-controlled type-1 diabetes mellitus. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:730-1.
- jak M, Virovic L, Tomasic V, Balicevic D, Smircic-Duvnjak L. Hepatomegaly and elevated aminotransferases in a patient with poorly regulated diabetes. *Acta Clin Croat* 2004;43:143-146.
- Couselo JM, González A, Mata I, Montes R, Monjero I, Gegúndez G, et al. Abdomen agudo en una adolescente diabética. Síndrome de Mauriac. *Cir Esp* 2004;76:46-7.
- Torres M, López D. Liver glycogen storage associated with uncontrolled type 1 diabetes mellitus. *J Hepatol* 2001;35:538.
- Munns CF, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch J. Hepatic glycogenosis: reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health* 2000;36:449-52.
- Marangiello R, Giorgetti R. A case of glycogenosis in a patient with insulin dependent diabetes. *Minerva Pediatr* 1996;48:279-81.
- Pashkova VS, Filippova LA, Bobrovskikh MP, Lavrenov AL. Secondary glycogenosis (Mauriac's syndrome) in a young man with diabetes mellitus. *Arkh Patol* 1994;56:79-80.]
- Nakamuta M, Ohashi M, Goto K, Tanabe Y, Hiroshige K, Nawata H. Diabetes mellitus-associated glycogen storage hepatomegaly: report of a case and review of the Japanese literature. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1993;84:354-8.
- Pigui A, Montebault S, Bonte E, Hardin JM, Ink O. Voluminous hepatomegaly in a young diabetic patient. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:1038-40.
- Lorenz G, Barenwald G. Histologic and electron-microscopic liver changes in diabetic children. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 1979; 26: 435-38.
- Creutzfeldt W, Freichs H, Sickinger K. Liver diseases and diabetes mellitus. *Prog Liver Dis* 1970;13:371-407.

Correspondencia:

S. Jiménez-Contreras (susana.jc10@gmail.com)
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Avenida Doctor Fedriani 3. 41003 Sevilla.