

AFECTACIÓN HEPÁTICA EN LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

LIVER INVOLVEMENT IN SYSTEMIC DISEASES

Y. González-Amores¹, A. Casado-Bernabeu², M. García-Cortés³, E. Gómez-Navarro¹

¹Hospital Punta de Europa. Algeciras.

²Hospital Costa del Sol de Marbella. Málaga.

³Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Resumen

El hígado es un órgano implicado en múltiples funciones orgánicas e interactúa con otros órganos y sistemas. Así se explica que existan múltiples enfermedades con afectación sistémica que puedan alterar las pruebas hepáticas e incluso puedan producir alteraciones histológicas hepáticas. La importancia de este hecho radica en que el gastroenterólogo no debe centrarse única y exclusivamente en su campo de práctica clínica diaria, sino plantearse la posibilidad de que la manifestación hepática sea el síntoma debut de una enfermedad sistémica. Es más, las enfermedades hepáticas también pueden tener repercusión a nivel de otros órganos que es importante conocer. El objetivo de este artículo es revisar las manifestaciones hepáticas de distintas enfermedades endocrinas, de depósito y reumatológicas.

Palabras clave: amiloidosis, enfermedades del tejido conectivo, enfermedades sistémicas, daño hepático, glándula suprarrenal, hepatotoxicidad, hipertransaminasemia, sarcoidosis, tiroideas.

Abstract

The liver is an organ involved in multiple organ functions and interacts with other organs and systems. The importance of this lies in the fact that the gastroenterologist should not focus solely and exclusively on his or her field of daily clinical practice, but should consider the possibility that the hepatic manifestation may be the first symptom of a systemic disease. What's more, liver disease can also have an impact on other organs that is important to know. The aim of this article is to review the hepatic manifestations of various endocrine, deposit and rheumatological diseases.

Keywords: amyloidosis, connective tissue diseases, systemic diseases, liver damage, adrenal gland, hepatotoxicity, hypertransaminasemia, sarcoidosis, thyroid disease

Introducción

El hígado es un órgano implicado en múltiples funciones orgánicas e interactúa con otros órganos y sistemas. No podemos comprender la fisiopatología de muchas entidades si consideramos el hígado un órgano aislado, las enfermedades hepáticas tendrán su repercusión sistémica de igual manera que las enfermedades sistémicas alterarán la fisiología hepática. En la práctica esto tiene su importancia porque no en pocas ocasiones será el gastroenterólogo el primero en valorar estos pacientes, y encontrar que la manifestación hepática es el síntoma debut en el contexto de una enfermedad sistémica; y al contrario, hay una amplia

CORRESPONDENCIA

Yolanda González Amores
Hospital Punta de Europa
11207 Algeciras (Cádiz)
yolanda_gonzalez4@hotmail.com

Fecha de envío: 10/03/2018
Fecha de aceptación: 20/07/2018

permeabilidad del endotelio vascular sin que haya fallo cardíaco derecho. Todos estos cambios pueden remitir al iniciar levotiroxina³.

En el hipertiroidismo puede haber un aumento de AST y ALT hasta en un 27-37% de los casos, debido a un incremento del metabolismo y la demanda de oxígeno sin el correspondiente aumento de flujo hepático, por lo que habrá hipoxia relativa en la zona 3 del acino. También puede haber colestasis. La ictericia es muy poco frecuente, aunque cuando ocurre se deben excluir otras complicaciones como fallo cardíaco, sepsis o una enfermedad hepática concomitante. Una baja proporción de pacientes desarrollarán hepatitis fulminante. Estas alteraciones suelen revertir cuando se instaura tratamiento antitiroideo. Por último, hay que recordar que hasta un 30% de los pacientes en tratamiento con propiltiouracilo presentan elevación de AST y ALT que suele remitir tras suspensión del tratamiento³.

Condiciones que afectan a hígado y tiroides concomitadamente

Además de las enfermedades autoinmunes que afectan a ambos órganos ya mencionadas, las patologías que cursan con infiltración como la amiloidosis, hemocromatosis o el linfoma no Hodgkin pueden afectar a ambos órganos. También lo pueden hacer fármacos como la amiodarona, antimaláricos como la mefloquina, antiepilépticos como la carbamazepina o quimioterápicos (Figura 2)^{3,6}.

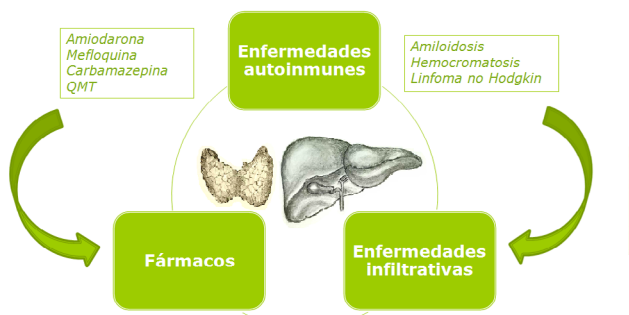


Figura 2 Condiciones que afectan a hígado y tiroides concomitadamente.

Glándulas suprarrenales

Las alteraciones de las glándulas suprarrenales son mucho menos frecuentes que las enfermedades del tiroides. La corteza produce glucocorticoides (cortisol), mineralocorticoides (aldosterona) y corticoides androgénicos, los cuales se sintetizan a partir del colesterol.

Etiopatogenia

Efectos de las alteraciones suprarrenales en el hígado

La hiperfunción de la corteza producirá un aumento de síntesis de corticoides, conocido como síndrome de Cushing, cuya

causa más frecuente es un microadenoma hipofisario productor de ACTH que estimula la corteza. La afectación hepática se produce porque este síndrome simula un síndrome metabólico que puede cursar con esteatohepatitis: obesidad tronco-visceral, dislipemia, diabetes mellitus, aumento en la reabsorción de sodio y por tanto hipertensión arterial. El adecuado tratamiento del Síndrome de Cushing puede revertir estos cambios^{6,7}.

La hipofunción de la corteza suprarrenal da lugar a la enfermedad de Addison, la causa más frecuente es la producción de autoanticuerpos anti 21-Hidroxilasa. Se asocia a una moderada elevación de aminotransferasas (2-3 veces el límite superior de la normalidad), probablemente en relación con cambios en el peso corporal. También puede estar vinculado a otros fenómenos de autoinmunidad como enfermedad tiroidea o hepatitis autoinmune, lo que también contribuye a la alteración hepática^{6,8}.

Efectos de las alteraciones hepáticas en las glándulas suprarrenales

Se conoce como insuficiencia suprarrenal relativa (ISR) a una situación de secreción inadecuada/insuficiente de cortisol en pacientes con sepsis y shock, que confiere peor pronóstico. La ISR es mucho más frecuente en pacientes con cirrosis (en relación con el grado de función hepática), hepatitis aguda fulminante e inmediatamente posterior al trasplante hepático⁹.

Por otro lado, la síntesis de cortisol en los pacientes con cirrosis puede estar disminuida por múltiples factores: niveles de colesterol total disminuidos, reducción del aporte sanguíneo suprarrenal, inhibición de la síntesis hormonal por citoquinas o el estado previo del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal¹⁰. La administración de dosis bajas de hidrocortisona puede tener un efecto positivo en el pronóstico, si bien, el tipo, la dosis y la duración del tratamiento aún no han sido definidos^{6,9,10}.

Una entidad muy poco frecuente es el pseudo-Cushing inducido por alcohol, donde se produce una deficiente inactivación hepática de glucocorticoides por efecto directo del alcohol sobre las glándulas suprarrenales y por estímulo del eje hipotálamo-hipofisario. Clínicamente es muy difícil de distinguir de un Sd de Cushing. Estas alteraciones remiten rápidamente tras interrumpir el consumo de alcohol^{11,12}.

Hormonas sexuales e hígado

Las alteraciones hepáticas por consumo de anticonceptivos orales son actualmente menos frecuentes gracias a las menores dosis de estrógenos y progesterona utilizados en la actualidad. Pueden jugar un papel importante en la génesis de un síndrome de Budd Chiari contribuyendo a una causa protrombótica subyacente. La peliosis hepática también ha sido asociada con su uso, la cual puede revertir tras suspender el tratamiento. Además, se ha asociado con el desarrollo de lesiones hepáticas como hemangiomas y adenomas (éste último también en relación a toma de hormonas androgénicas), no así tanto con la hiperplasia nodular focal^{6,13,14}. No sólo se han asociado al desarrollo de hepatocarcinomas incluso en hígado sano y adenomas, sino que además son un factor de riesgo

Tabla 1. Relación entre las enfermedades hepáticas y tiroideas.

Generalidades	Hígado ↓ tiroides	Hígado regula la conversión de hormonas tiroideas de formas activas e inactivas y su transporte plasmático - T4 → deionización → T3 - T3 → deionización → T3r Síntesis proteínas plasmáticas: prealbúmina, albúmina, TBG			
	Tiroides ↓ hígado	↑MTB hepatocitario ↑ Requerimientos oxígeno: zona III acino vulnerable a hipoxia			
Enfermedad hepática	Hipotiroidismo adaptativo: preserva función hepatocitos				
	CBP	HAI	CEP	VHC	Sorafenib
	Tiroiditis autoinmune	Enfermedad de Graves	Tiroiditis de Hashimoto y de Riedel	Tiroiditis autoinmune Interferón	Monitorizar función tiroidea
Enfermedad tiroidea	Hipotiroidismo → simula hepatopatía: ascitis, edemas, coma mixedematoso				
	Hipertiroidismo	↑ MTB hepático ↑ requerimientos O2 → Zona III acino Propiltiouracilo: HTX, LIF			
Condiciones que afectan a ambos órganos	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades infiltrativas: amiloidosis, hemocromatosis, linfoma no Hodgkin • Fármacos: amiodarona, antimaláricos, antiepilépticos, quimioterapia 				

Abreviaturas: TBG: tiroglobulina fijadora de tiroxina, MTB: metabolismo, CBP: colangitis biliar primaria, HAI: hepatitis autoinmune, CEP: colangitis esclerosante primaria, VHC: virus de hepatitis C, O2: oxígeno, HTX: hepatotoxicidad, LIF: lupus inducido por fármacos.

de degeneración maligna de estos últimos^{6,15}. Es posible además el desarrollo de toxicidad con elevación de enzimas hepáticas tras la toma de hormonas androgénicas que puede producir un cuadro caracterizado por ictericia franca¹⁶.

Hígado en enfermedades por depósito y granulomas

Amiloidosis

La amiloidosis engloba un conjunto de entidades clínicas en las que la característica común es el depósito extracelular de proteínas fibrilares de bajo peso molecular (amiloides), que presenta tinción positiva a rojo congo y birrefringencia verde manzana a la luz polarizada. Afecta en mayor grado a hombres con media de edad de presentación entre los 55-60 años. En función de qué órganos afecte y en qué proporción, dará lugar a diferente sintomatología. Puede ser adquirida o hereditaria, localizada o sistémica. Las formas sistémicas son las más frecuentes, aunque las localizadas suponen un 10-20% de los casos¹⁷.

Existen dos grandes tipos de amiloidosis, la primaria y la secundaria. La amiloidosis primaria (AL) se debe al depósito de una porción de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, producidas por una proliferación clonal de células plasmáticas. La amiloidosis secundaria (AA) es debida al depósito de amiloide sérico A, que es producto de la degradación de reactantes de fase aguda generada durante procesos inflamatorios e infecciosos crónicos y recurrentes. La afectación hepática puede llegar al 80% de los pacientes con amiloidosis sistémica, aunque la mayoría están completamente asintomáticos, pueden presentar hepatomegalia o

elevación de fosfatasa alcalina¹⁸⁻²⁰. El amiloide se puede depositar en el espacio periportal, perivascular, peribiliar y en los ductos biliares intrahepáticos. Los depósitos de amiloide a nivel sinusoidal pueden producir hipertensión portal. Es más, se han descrito casos de sangrado variceal como síntoma de debut en pacientes con amiloidosis^{19,21,22}. Sin embargo, la presencia de ascitis, no sólo puede ser un reflejo de la afectación hepática, sino que puede ser secundaria a un síndrome nefrótico o a la presencia de disfunción cardíaca. La aparición de ictericia suele predecir un mal pronóstico a corto plazo.

El diagnóstico se hace gracias a la sospecha clínica, los datos de laboratorio e histológicos, los antecedentes del paciente (condiciones crónicas inflamatorias, enfermedad renal crónica en diálisis) o la presencia de paraproteínas (mieloma múltiple) acompañadas de insuficiencia renal o fallo cardíaco. Los test iniciales son la electroforesis en plasma y orina, donde puede haber proteinuria, hipogammaglobulinemia con un pico monoclonal o anemia. El grado de disfunción hepática no se correlaciona con la severidad del depósito de amiloide, ni con la magnitud de la hepatomegalia^{19,20}. El diagnóstico definitivo se hace mediante biopsia de los órganos diana. Habitualmente se prefiere la de tejido graso subcutáneo por la baja tasa de complicaciones. Las biopsias hepáticas confirman el depósito a nivel hepático, que suele ser más prevalente en la forma AL que en la AA. Sin embargo, la tasa de complicaciones de la biopsia hepática está aumentada y puede llegar al 4%²⁰. Esto puede deberse a que los pacientes pueden presentar alteraciones de la coagulación secundarias a un déficit de factor X (absorbido por los depósitos de amiloide del bazo) y al aumento de la fragilidad vascular secundaria a la infiltración del endotelio vascular por el amiloide¹⁹. Por lo tanto, aunque los test de coagulación pueden ser normales, existe una mayor predisposición al sangrado.

El pronóstico es malo a corto plazo sin tratamiento, por eso es importante la sospecha clínica, que permitirá un diagnóstico precoz. Los corticoides son el tratamiento principal. La amiloidosis AL, que puede ser ocasionada por una discrasia de células plasmáticas, puede requerir la administración de quimioterapia o la realización de trasplante de médula ósea. Para el tipo AA se recomienda el tratamiento de la condición subyacente. En la fiebre mediterránea familiar el tratamiento de elección es la colchicina. La hemodiálisis puede ayudar a filtrar los depósitos de beta2 microglobulina. Por último, se puede considerar el trasplante renal y hepático en estadios finales¹⁹.

Sarcoidosis

La sarcoidosis se caracteriza por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes y puede afectar a cualquier órgano, con patrones clínicos de afectación y gravedad muy variados cuya etiología es desconocida. Frecuentemente se presenta con afectación pulmonar y adenopatías mediastínicas (más de un 90%), pero está descrita la afectación hepatoesplénica aislada como primera manifestación²³. Aunque un 50-80% de pacientes con sarcoidosis pueden tener granulomas hepáticos, sólo el 10-30% presentan alteraciones bioquímicas hepáticas o en pruebas de imagen. La mayor parte están totalmente asintomáticos y menos de un 20% desarrollan clínica significativa^{23,24}. La afectación hepática puede ser muy variada, según afecte a estructuras biliares o vasculares, pudiendo así mimetizar entidades como la CBP, CEP o el síndrome de Budd Chiari. La vía biliar se puede afectar a nivel intrahepático (infiltrando la pared de los ductos o por compresión extrínseca) o a nivel extrahepático por grandes adenopatías en hilio hepático, lo que explica el patrón de colestasis (Tabla 2). Los granulomas que afecten a vía biliar a nivel intrahepático pueden incluso simular colangiocarcinomas. La afectación vascular por granulomas se puede encontrar en la pared vascular o por compresión extrínseca, pudiendo causar flebitis y trombosis a diferentes niveles, produciendo hipertensión portal (prehepática cuando se afecte la porta, hepática por afectación presinusoidal y sinusoidal o posthepática en el caso de desarrollo de Budd Chiari). En una pequeña proporción de estos pacientes (6-8%) el daño hepático progresa a cirrosis y sus complicaciones asociadas. Sin embargo, el origen de la ascitis en estos pacientes puede ser compleja y multifactorial (cirrosis, hipertensión portal no cirrótica, cor pulmonale, hipoalbuminemia, sarcoidosis peritoneal, ascitis quilosa por afectación linfática)^{24,25}.

El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinar. Se puede hacer seguimiento sin tratamiento de los pacientes asintomáticos sin colestasis o con elevaciones moderadas de enzimas hepáticas. La hepatomegalia por sí sola no es indicación de tratamiento. En pacientes con colestasis o en riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas, se debe considerar el tratamiento con corticoides y ácido ursodesoxicólico. Los corticoides pueden usarse a bajas dosis para pacientes con síntomas leves (10-20 mg prednisona/día) y a dosis más altas para síntomas severos y sistémicos (20-40 mg/día). En caso de recidiva tras interrupción, se debe pautar corticoides más a largo plazo. En casos de estenosis biliares se puede considerar los stents biliares, y en el caso de síndrome de Budd Chiari se debe valorar la anticoagulación. En estadios avanzados de la enfermedad, los corticoides no han demostrado beneficio y se debe considerar el trasplante hepático, si

Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre colangitis biliar primaria, sarcoidosis y colangitis esclerosante primaria.

	CBP	Sarcoidosis	CEP
Histología	Granulomas en menor cantidad y menos definidos. Lesión ductal más florida con eosinófilos.	Granulomas en mayor número y más formados, periportales. Lesión biliar menos prominente.	No granulomas.
Serología	AMA+ ↑Inmunoglobulinas	↑ECA	P-ANCA+ ↑Inmunoglobulinas
Pruebas de imagen		Hepatoesplenomegalia	RMN y CPRE: estenosis arrosariada árbol biliar
Clínica extra-hepática	Rara	Nódulos pulmonares, adenopatías hiliares, artralgias...	CU
Tratamiento	AUDC/Ácido Obeticólico	Mejora notablemente con corticoides Stens biliares Audc	AUDC/Ácido Obeticólico Stents biliares

bien, en los pacientes con sarcoidosis las causas de mortalidad más frecuentes son la enfermedad pulmonar y/o cardíaca²⁵.

Hígado en enfermedades del tejido conectivo y reumáticas

El hígado es un órgano linfoide que participa en la respuesta inmune, pero también puede ser la diana de enfermedades primarias autoinmunes (HAI, CBP, CEP). Con frecuencia podemos encontrar hipertransaminasemia en pacientes con enfermedades del tejido conectivo (ETC), aunque el hígado no suele ser el principal órgano diana. No es común que el daño hepático evolucione a cirrosis o que ocurra un fallo hepático agudo. En el caso de encontrar cirrosis hay que sospechar que coexista alguna enfermedad autoinmune hepática (la asociación con CEP suele ser la menos frecuente), toxicidad por los fármacos usados en las ETC, infecciones oportunistas (*Cryptococcus*, *Cándida*, *Listeria*) o reactivación de enfermedades virales hepáticas (VHB)²⁶.

Entre las ETC y enfermedades reumáticas que pueden expresarse con afectación hepática podemos destacar el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido, el síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica, las miopatías y la artritis reumatoide (Tabla 3). Las vasculitis raramente producirán afectación hepática y no suele ser clínicamente relevante²⁷. En la (Tabla 4) se resumen las principales características de la afectación hepática en las distintas enfermedades conectivas y reumáticas.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune, más prevalente en mujeres en edad reproductiva. Los síntomas más frecuentes son fiebre, pérdida de peso, artralgia y rash cutáneo. Aunque la afectación hepática no es frecuente y no suele ser clínicamente significativa, podemos

Tabla 3. Prevalencia de enfermedades autoinmunes hepáticas en pacientes con patología reumática.

	HAI	CBP	CEP
HAI	-	4,2% - 9%	1,4% - 49,1%
LES	0,7% - 20%	1% - 15%	2 casos
SS	1,4% - 47%	3,5% - 57%	11 casos
ES	1,2% - 3,5%	0,8% - 51,2%	1 casos
SAF	5 casos	1 caso	1 caso

Abreviaciones: HAI: Hepatitis autoinmune. CBP: Colangitis biliar primaria. CEP: Colangitis esclerosante primaria. LES: Lupus eritematoso sistémico. SS: Síndrome de Sjögren. ES: Esclerosis sistémica. SAF: síndrome antifosfolípido.

detectar hasta en un 50% de pacientes con LES hipertransaminasemia leve-moderada (2-4 veces el LSN) a lo largo de su seguimiento. Esto puede reflejar la actividad de la enfermedad de base (hepatitis asociada a lupus) o el desarrollo de síndromes autoinmunes y condiciones no autoinmunes asociadas a lupus (Tabla 4)²⁸. Por otro lado, también hay descritos casos anecdóticos de hepatitis de células gigantes, hepatitis granulomatosa, hipertensión portal aislada, isquemia hepática, síndrome de Budd Chiari (generalmente asociado a síndrome antifosfolípido) o colangitis. La ascitis puede estar presente hasta en un 11% de los pacientes durante el curso de su enfermedad y corresponde a un exudado inflamatorio por afectación peritoneal, de hecho, aunque la afectación hepática no forma parte de los criterios diagnósticos, la poliserositis sí²⁸.

En la práctica, el diagnóstico se realiza mediante la combinación de síntomas, signos y las alteraciones inmunológicas. Se necesitan al menos la presencia de cuatro criterios diagnósticos, sin que tengan que presentarse sincrónicamente, es decir, que el diagnóstico se hará a lo largo del tiempo conforme aparezcan los síntomas, sin que existan hallazgos patognomónicos. Esto, asociado a la complejidad de la enfermedad, la heterogeneidad de presentación y el tiempo necesario para su pleno desarrollo, explica la dificultad para hacer el diagnóstico en fases tempranas²⁹.

Hepatitis "Lupoide"

El término de hepatitis lupoide se ha utilizado tradicionalmente para referirse a la hepatitis autoinmune (HAI) clásica tipo I, debido a la similitud de ésta con ciertas formas de hepatopatía en el lupus. Esta expresión fue utilizada por primera vez en 1956 por Mackay y debe ser evitada pues puede llevar a error. Por aquel entonces no se disponían de técnicas serológicas para diagnosticar las hepatitis virales o detectar ciertos autoanticuerpos que hoy en día ayudan a diferenciarlas³⁰.

Que el lupus sea capaz por sí sólo de producir alteraciones hepáticas de forma directa es a día de hoy un tema controvertido. Como se ha mencionado antes, hasta un 50% de los pacientes puede presentar alteraciones bioquímicas, que además parecen tener relación con la actividad de la enfermedad y mejoran con su tratamiento. Revisando la literatura, hay muchos autores que afirman que el lupus no causa por sí mismo enfermedad hepática específica, severa o progresiva, otros apuntan al LES como desencadenante de una hepatopatía subclínica, la hepatitis asociada con lupus (HAL). Usaremos este último término en lugar

Tabla 4. Resumen afectación hepática en enfermedades del tejido conectivo y reumáticas.

	HAL	Acs anti-RNP	
LES	Síndromes autoinmunes con afectación hepática asociados a LES	HAI	AntiLKM, SMA, antiLC1, SLA, LP, ASGP
		CEP	P-ANCA
		CBP	AMA
LES	Condiciones hepáticas no inmunes asociadas a LES	SAF/Estados de hipercoagulabilidad	Trombosis arteriales/venosas HTP HNF Hemangiomas HNR Adenomas
			Esteatosis VHC PCT Toxicidad farmacológica
SAF	Manifestaciones trombóticas	- Arteriales vs venosas (Budd-Chiari, trombosis portal) - Grandes vasos vs microtrombosis ↓ HTP idiopática	
	Manifestaciones vasculares no trombóticas	- Hiperplasia nodular regenerativa - Enfermedad venooclusiva hepática	
	Asociación con otras hepatopatías	Infecciones virales - Inmunes: HAI, CBP, CEP	
SS	Asociación principal con CBP		
ES	Síndrome de Reynolds → Síndrome de CREST + CBP		
Miopatías	Usar Ck para diagnóstico diferencial Asociación principal con CBP		
AR	Patrón bioquímico	↑ GGT y FA (FA puede tener origen óseo)	
	Síndrome de Felty	AR + pancitopenia + hepatoesplenomegalia	
		Diagnóstico diferencial	Amiloidosis secundaria Toxicidad fármacos Coinfección virus Linfoma no Hodgkin

Abreviaciones: LES: lupus eritematoso sistémico. HAL: hepatitis asociada a lupus. Acs anti-RNP: anticuerpos ribonucleoproteína. HAI: hepatitis autoinmune. CEP: Colangitis esclerosante primaria. CBP: Colangitis biliar primaria. AntiLKM: Anticuerpos contra los microsomas hepato-renales. SMA: antimúsculo liso. AntiLC1: anti citosol hepático. SLA: Anticuerpos contra los antígenos hepáticos solubles. LP: anticuerpos frente al antígeno hígado-páncreas. ASGP: Anticuerpos frente al receptor de asialoglucoproteína, P-ANCA: Anticuerpos anti-citoplasmáticos de patrón perinuclear. AMA: anticuerpos antimitocondriales. SAF: síndrome antifosfolípido. HTP: hipertensión portal. HNF: hiperplasia nodular focal. HNR: hiperplasia nodular regenerativa. VHC: virus de hepatitis C. PCT: porfiria cutánea tarda. CREST: (calcinosis, síndrome de Raynaud, alteraciones esofágicas, esclerodactilia y telangiectasia). Ck: creatin quinasa. GGT: gamma glutamil transpeptidasa. FA: fosfatasa alcalina. AR: Artritis reumatoide.

de hepatitis lupoide para evitar confundirla con la HAI. Distinguir entre HAI y HAL es complicado, aunque las diferencias en su patogenia, serología e histología pueden ayudar a diferenciarlas³¹. La hipergammaglobulinemia, los anticuerpos ANA, antimúsculo liso, anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón (anti-LKM-1) y una histología caracterizada por inflamación periportal, necrosis en sacabocados, cirrosis, rosetas e infiltrados de linfocitos y células plasmáticas son distintivos de HAI³². Los anticuerpos anti ribonucleoproteína (anti-RNP) son muy específicos para LES. Aunque todavía es una afirmación controvertida, podrían identificar los pacientes con HAL ya que están presentes en un 16% de pacientes con LES y hasta en dos terceras partes de pacientes con HAL. En la histología de estos pacientes, podemos encontrar esteatosis hepática, hiperplasia nodular regenerativa e inflamación lobular leve sin necrosis en sacabocados³³. Aún así, el diagnóstico diferencial sigue sin ser fácil dado que en ambas patologías puede haber poliartalgias, hipergammaglobulinemia, positividad para ANA, ASMA. Además, los anticuerpos anti-RNP también se han descrito en casos de HAI sin asociación con lupus. En estos casos la biopsia puede ser de ayuda³³.

Otros síndromes autoinmunes con afectación hepática asociados a LES

La asociación entre CBP y LES es infrecuente. La CBP como en otras alteraciones de carácter autoinmune, puede preceder al lupus como una expresión de un desorden inmunológico de base que terminará por expresarse finalmente con el desarrollo del LES. Se han reportado casos aislados de LES-CEP. En un 2,8% de pacientes con LES se asocia con HAI y CBP simultáneamente (LES-HAI-CBP)³⁴.

En pacientes con LES la presencia de anticuerpos antifosfolípidos es habitual, por lo que los fenómenos de trombosis y sus efectos sobre el hígado son esperables. Otra complicación vascular no trombótica asociada a LES es el desarrollo de la hiperplasia nodular regenerativa (HNR); las alteraciones focales del flujo hepático y la presencia de factores pro-angiogénicos (VEGF, IL-18, estrógenos) que pueden favorecer la formación de lesiones benignas como HNF o hemangiomas³³.

Asociación entre LES y otras enfermedades no inmunes que afectan al hígado

La asociación entre LES y VHC parte de la hipótesis que las infecciones virales pueden contribuir en la patogenia de enfermedades autoinmunes por el estímulo que el virus hace sobre el sistema inmune. Mientras que la prevalencia de serología positiva para VHC es de hasta el 2%, en pacientes con LES llega al 13%.

Hay descritos casos de debut de LES tras el uso de interferón para el tratamiento del VHC, actualmente menos frecuente gracias a los nuevos antivirales de acción directa³⁵.

La asociación entre porfiria cutánea tarda (PCT) y LES es infrecuente. La aparición de este trastorno puede ser secundaria al uso de fármacos antimaláricos en el lupus, como la cloroquina e hidroxicloroquina³⁶.

Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por la aparición de trombosis venosas y arteriales, complicaciones obstétricas y la detección de anticuerpos antifosfolípido (aFL), anticoagulante lúpico, anticardiolipina (aCL) y anti-beta2-glicoproteína I (anti-β2 GPI) y puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes como LES o AR³⁷. Las manifestaciones hepáticas pueden ser vasculares y no vasculares, siendo las primeras más frecuentes y características; incluye trombosis de grandes vasos ya sean arteriales o venosos, pero también microtrombosis. En los casos de Budd Chiari, hasta en un 5% de los pacientes se asociará a SAF³⁸. Los aFL se han relacionado con trombosis de arteria hepática en el post-trasplante, una causa importante de mortalidad y pérdida del injerto, aunque no identifican pacientes en riesgo, es conveniente su cribado previo a la cirugía³⁹. También se ha propuesto el SAF como causa infrecuente de hipertensión portal idiopática, en probable relación con microtrombosis²⁸.

Se ha encontrado una relación entre el SAF y otras enfermedades vasculares hepáticas como la enfermedad venooclusiva (EVO) o la hiperplasia nodular regenerativa. En diversos estudios hasta un 77% de los pacientes con HNR son diagnosticados de SAF. La HNR se confirma mediante histología y puede explicar gran parte de los casos con hipertensión portal sin cirrosis^{26,40}.

No es inusual encontrar anticuerpos propios del SAF (particularmente los aCL y anti-β2 GPI) en otras enfermedades hepáticas, como hepatitis virales o autoinmunes (en HAI, CBP y CEP, se asocia a una enfermedad más severa). Incluso se ha propuesto que los anticuerpos aFL pueden tener un papel en la patogenia de la CBP a través del daño vascular sobre pequeños vasos que rodean el ducto biliar⁴¹.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por un infiltrado linfocítico principalmente en glándulas salivares y lacrimales. Los principales síntomas son la sequedad de mucosas (xeroftalmía y xerostomía). Frecuentemente está en asociación con otras enfermedades autoinmunes, predominantemente con AR⁴². Los anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB), presentes hasta en un 70% de los casos, son útiles para el diagnóstico y seguimiento, pero también puede haber positividad para ANA (80%) y FR (50%). El diagnóstico de certeza se realiza mediante biopsia de glándulas salivares.

La afectación hepática es la manifestación no exocrina más común en SS. Hasta un 49% de pacientes con SS pueden tener hipertransaminasemia y alrededor de un 20% de los pacientes presentarán hepatomegalia. Estas manifestaciones generalmente son leves y sin significación clínica y pueden cursar de forma continuada o intermitente²⁸.

En el SS la prevalencia de CBP y HAI es mayor que en la población general. Entre el 47-73% de los pacientes con CBP pueden tener síntomas de SS y las biopsias de glándulas salivares mostrarán alteraciones propias de SS en un porcentaje aún mayor

(con positividad para AMA en la inmunohistoquímica). Tanto la CBP como el SS se caracterizan por el daño de origen inmune sobre las células epiteliales de glándulas salivares y de ductos biliares intrahepáticos respectivamente. Tanto en CBP como en SS los hallazgos histológicos son similares (infiltrados de linfocitos CD4+). Cada vez más se propone a la CBP y al SS como partes de una misma exocrinopatía autoinmune, en la que la principal diferencia es el órgano diana afectado^{28,43}.

Al igual que en el lupus, se sospecha que la infección por virus de hepatitis C puede actuar como desencadenante⁴⁴.

Esclerosis sistémica

Esta conectivopatía se caracteriza por la producción y depósito excesivo de tejido fibroso en la matriz extracelular en diversos tejidos y afectación de vasos de pequeño tamaño (vasoconstricción, proliferación concéntrica de la íntima, fibrosis, hipercoagulabilidad, trombosis). Es típica la presencia de anticuerpos antiScl70 y anticentrómero tipo I y la afectación cutánea, aunque la mortalidad está más en relación con la afectación pulmonar. Otros órganos afectados son los riñones, el corazón, sistema musculoesquelético y el gastrointestinal (más frecuentemente en esófago)⁴⁵.

La afectación hepática es infrecuente, suele darse en un 1% de los pacientes y suele ser leve. Sí se ha descrito relación entre la esclerosis y la CBP, donde un 2,5% de los pacientes con esclerodermia pueden desarrollar CBP y a la inversa, un 17% de pacientes con CBP pueden desarrollar esclerosis. El síndrome de Reynolds sería la asociación en pacientes con esclerosis sistémica que desarrollen al mismo tiempo síndrome de CREST (calcinosis, síndrome de Raynaud, alteraciones esofágicas, esclerodactilia y telangiectasia) y CBP^{45,46}.

Miopatías

La polimiositis (PM) es una enfermedad autoinmune que produce inflamación del tejido muscular esquelético, por eso es característico el desarrollo de debilidad progresiva de musculatura proximal y simétrica que se instaura en semanas o meses. Cuando se acompaña de rash cutáneo se denomina dermatomiositis (DM)⁴⁷. Podemos encontrar autoanticuerpos comunes con otras ETC o específicos de miopatía, como los antisintetasa. La enfermedad puede asociarse con enfermedad intersticial pulmonar, artritis, fiebre o fenómeno de Raynaud²⁸. Un tercio de estos pacientes presenta otra enfermedad autoinmune asociada. Se han descrito casos aislados de asociación con hepatopatías autoinmunes como CBP. Al igual que ocurre en el lupus, los casos en los que la PM se asocia con CBP puede darse en el contexto de un síndrome paraneoplásico, sobre todo en mujeres por encima de 55 años⁴⁴.

Habrán elevación de enzimas musculares, y el diagnóstico normalmente se suele apoyar en la electromiografía y la biopsia muscular. Puede haber elevación de CK, AST, ALT y LDH. Si no se solicita CK, las elevaciones de AST y ALT pueden atribuirse a enfermedad hepática, por lo que el diagnóstico y tratamiento de la miopatía se demoraría⁴⁷.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica caracterizada por afectación articular inflamatoria crónica asociada a manifestaciones extrarticulares. Los marcadores serológicos de esta entidad son el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos, éstos últimos son muy específicos. Hasta un 6% de los pacientes con AR pueden tener alteraciones bioquímicas hepáticas, predominantemente un aumento de FA y GGT, a tener en cuenta que la FA también puede elevarse a expensas de la isoenzima de origen óseo. La histología hepática puede ser normal o mostrar hallazgos no específicos como hiperplasia de células de Kupffer, esteatosis o infiltración mononuclear en áreas periportales. Estos cambios pueden estar presentes incluso en pacientes con bioquímica hepática normal⁴⁵.

El Sd. de Felty es una forma grave de AR asociada con leucopenia y esplenomegalia, constituyendo una tríada típica. La afectación hepática es infrecuente aunque están descritos casos de hepatomegalia, alteraciones en la bioquímica hepática e hipertensión portal. En las biopsias se puede encontrar infiltración linfocítica con hiperplasia de células de Kupffer y más infrecuentemente fibrosis periportal, esteatosis o cirrosis. La hiperplasia nodular regenerativa es infrecuente aunque está documentada⁴⁷.

Antela existencia de pancitopenia y hepatoesplenomegalia en un paciente con AR de larga evolución se deben considerar en el diagnóstico diferencial no sólo el síndrome de Felty, sino también la toxicidad por fármacos, infección por virus de hepatitis u otras infecciones oportunistas o la amiloidosis secundaria. Además, el estímulo persistente al sistema inmune que produce una enfermedad inflamatoria crónica puede predisponer a una proliferación policlonal linfocítica, con el potencial riesgo de linfoma no Hodgkin⁴⁸.

La enfermedad de Still del adulto cursa con artritis y otras manifestaciones sistémicas (fiebre, rash cutáneo, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, artralgiás y mialgiás, pleuritis y pericarditis). Hasta un 92% de los pacientes tendrán algún tipo de manifestación hepática, además de la hepatomegalia, puede haber elevación de aminotransferasas, si bien se normalizan espontáneamente o con el tratamiento de la enfermedad^{49,50}.

Toxicidad hepática por fármacos

En el diagnóstico diferencial de hipertransaminasemia en pacientes con enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo habrá que incluir la toxicidad farmacológica, ya que la mayoría de los fármacos usados pueden ser potencialmente hepatotóxicos (**Tabla 5**).

Los salicilatos normalmente son bien tolerados aunque pueden producir intolerancias gastrointestinales, pancreatitis, nefropatía e incluso aplasia de médula ósea. Hasta en un 2% de los pacientes pueden producir hipertransaminasemia (citolisis o colestasis). Sin embargo, no está recomendada la monitorización de transaminasas.

Tabla 5. Alteraciones hepáticas de fármacos de uso habitual en enfermedades del tejido conectivo y reumáticas.

FÁRMACO	ALTERACIÓN PRODUCIDA	COMENTARIO
AINES	↑AST/ALT	Se resuelve tras interrupción del tratamiento
Salicilatos	↑AST/ALT o ↑GGT/FA	Riesgo bajo, no se recomienda monitorización enzimas hepáticas
Azatioprina	↑AST/ALT	EVOH HNR Peliosis hepática
Metotrexate	↑AST/ALT	Seguro a largo plazo
Leflunomida	↑AST/ALT	Uso infrecuente Normalización de transaminasas durante el tratamiento Descritos casos de fallo hepático y cirrosis
D-Penicilamina	↑AST/ALT o ↑GGT/FA	Se resuelve tras interrupción del tratamiento
Antimaláricos	-	PCT
Minociclina	↑AST/ALT y/o ↑GGT	Asociado a Lupus-like
Ciclofosfamida	↑AST/ALT o ↑GGT/FA	Monitorización durante el tratamiento
Rituximab	-	Reactivación VHB
Anti-TNF	↑AST/ALT	Puede producir hepatitis autoinmune Puede producir LES Reactivación VHB

Abreviaciones: AST: aspartato aminotransferasa. ALT: alanina aminotransferasa. EVOH: Enfermedad venooclusiva hepática. HNR: hiperplasia nodular regenerativa. GGT: gamma glutamil transpeptidasa. FA: fosfatasa alcalina. PCT: porfiria cutánea tarda. VHB: virus de hepatitis B. LES: lupus eritematoso sistémico.

La aspirina y otros AINES son ampliamente utilizados en enfermedades reumáticas para el control de la fiebre, artralgias, serositis y cefalea. En pacientes con lupus la toxicidad aparece a menores dosis que en la población general. La lesión hepática por AINES puede manifestarse con un patrón colestásico o mixto, es generalmente leve y reversible^{33,44}.

Con respecto al metotrexate, las alteraciones de la bioquímica hepática pueden ocurrir hasta en un 25% de los pacientes, con más frecuencia cuando se asocia a obesidad, alcoholismo, diabetes o hipertransaminasemia previa. Afortunadamente, el desarrollo de fibrosis hepática, cirrosis o fallo hepático agudo son muy infrecuentes. La biopsia puede estar indicada en los casos en los que la hipertransaminasemia no mejore tras reducir dosis o cuando haya una alta dosis acumulada en pacientes con otros factores de riesgo. El fibroscan puede ayudar a evitar las biopsias en este grupo de pacientes, no está estipulada la monitorización con elastografía durante el tratamiento con metotrexate. El tratamiento

debe suspenderse en aquellos casos en los que se demuestre fibrosis o cirrosis⁵¹.

El tratamiento con los agentes inmunosupresores azatioprina (AZA) y la 6-mercaptopurina (6-MP) debe interrumpirse por efectos adversos hasta en un 15% de los casos. Su uso se ha asociado a síndrome veno-oclusivo, hiperplasia nodular regenerativa o peliosis hepática. Durante el tratamiento está recomendada la realización de controles para detectar mielotoxicidad y hepatotoxicidad. Normalmente las alteraciones analíticas hepáticas son leves y permiten continuar el tratamiento ajustando la dosis. La presencia de ictericia o la persistencia de hipertransaminasemia requieren de la retirada de tratamiento^{33,52}.

Los fármacos antiTNF son ampliamente utilizados por reumatólogos, dermatólogos y gastroenterólogos. Estos fármacos son empleados con precaución por los posibles efectos secundarios. En cuanto a la toxicidad hepática, ésta es más frecuente con infliximab que con el resto de anti-TNF. En la mayor parte de los pacientes el uso de múltiples fármacos o la presencia de otras enfermedades asociadas concomitantes dificulta establecer la relación de causalidad con el antiTNF. La hipertransaminasemia de novo tras el inicio de fármacos antiTNF no justificada por otras causas puede ser del 2,7%. Normalmente son elevaciones leves o moderadas que se resuelven espontáneamente en una media de 17 semanas hasta en un 82% de los casos. En los casos restantes, se debe realizar el diagnóstico diferencial entre hepatotoxicidad, hepatitis autoinmune o LES inducida por fármacos. En estos casos se puede hacer un cambio de grupo farmacológico o cambiar por otro anti-TNF (los cambios a otros anti-TNF se han visto seguros)^{53,54}. Aunque infrecuentes, se han descrito casos de fallo hepático agudo e ictericia colestásica. En casos de elevación de bilirrubina o ALT por encima de 5 veces LSN se debe discontinuar el tratamiento⁵⁵.

Otros casos de alteración hepática se han descrito con el uso de ciclofosfamida o altas dosis de glucocorticoides. El rituximab y belimumab son fármacos empleados en el lupus, con los que no se han identificado casos de hepatotoxicidad, aunque hay que tener presente que con el uso de inmunosupresores hay que despistar la posibilidad de reactivación de infecciones crónicas latentes²⁸.

La minociclina usada en el tratamiento de AR, puede producir lupus inducido por fármacos: la aparición de manifestaciones clínicas, histopatológicas e inmunológicas serían las propias del lupus asociadas con la toma de ciertos fármacos y se resuelven tras la retirada de los mismos. Los anticuerpos antihistona pueden ayudar en el diagnóstico diferencial ya que aparecen en más del 75% de pacientes con lupus inducido por fármacos^{56,57}.

Conclusiones

Existen múltiples enfermedades con afectación sistémica que producen una alteración de las pruebas de función e histología hepáticas pudiendo dilatar el diagnóstico de la enfermedad de base. No debemos olvidar que el hígado forma parte de múltiples sistemas funcionales, y como tal, se verá afectado por las entidades anteriormente descritas. Es importante visualizar la enfermedad

como un todo y no centrarnos única y exclusivamente en nuestro campo de práctica clínica diaria. Casi la totalidad de los casos de afectación hepática no precisan de tratamiento específico fuera del requerido por la enfermedad de base subyacente, por esta circunstancia se debe tener una alta sospecha clínica para una aproximación precoz en la identificación y el diagnóstico preciso, en aras de no demorar el tratamiento cuando proceda, el cambio, o la suspensión del mismo cuando se estime oportuno.

Bibliografía

- Bernardino Roca. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(8):467-70.
- Edwards L, Wanless IR. Mechanisms of liver involvement in systemic disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Aug;27(4):471-83.
- R. Malik, H. Hodgson. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJMed* 2002;95:559-569.
- Fabrizio Damiano, Alessio Rochira, Antonio Gnoni. Action of thyroid hormones, T3 and T2, on hepatic fatty acids: differences in metabolic effects and molecular mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18,744.
- Ahmadiéh H, Salti I. Tyrosine kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: a review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. *Biomed Res Int.* 2013;2013:725410.
- Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Aug;27(4):553-63.
- Chanson P, Salenave S. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:96-101.
- Boulton R, Hamilton MI, Dhillon AP. Subclinical Addison's disease: a cause of persistent abnormalities in transaminase values. *Gastroenterology*. 1995 Oct;109(4):1324-7.
- Orozco F, Anders M, Mella J. Adrenal insufficiency in cirrhotic patients. *Medicina (B Aires)*. 2016;76(4):208-12.
- Fernández J, Fernández-Balsells M, Acevedo J, Arroyo V. [Adrenal insufficiency in cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2008 Nov;31(9):606-11.
- Vallina Alvarez E, Villaverde Amieva P, Rodríguez Sánchez J, Gallego Villalobos M, González Fernández E, Arribas Castrillo JM. [Hypophysio-adrenal axis in patients with chronic alcoholism]. *An Med Interna*. 2002 Dec;19(12):626-8.
- Findling JW, Raff H. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *Eur J Endocrinol*. 2017 May;176(5):R205-R216.
- Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut* 2004;53:1352-1355.
- Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089: 228-236. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016 Aug;65(2):386-98.
- . European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016 Aug;65(2):386-98.
- . Robles-Díaz M, González-Jiménez A, Medina-Caliz I, Stephens C, García-Cortés M, García-Muñoz B, et al; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jan;41(1):116-25.
- Yong Moon Shin. Hepatic amyloidosis. *The Korean Journal of Hepatology* 2011;17:80-83.
- H.C. Briceñoa, C. Galvána, M. Segarraa, J.V. Calducha, A. García y F. Ribón. Ictericia colestásica y síndrome constitucional como debut de una amiloidosis sistémica primaria. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(7):424-6.
- Petre S, Shah IA, Gilani N. Review article: gastrointestinal amyloidosis - clinical features, diagnosis and therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jun 1;27(11):1006-16.
- Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis: clinical appraisal in 77 patients. *Hepatology* 1997; 25: 118-21.
- Serra L, Poppi MC, Crisculo M, Zandomenighi R. Primary systemic amyloidosis with giant hepatomegaly and portal hypertension: a case report and a review of the literature. *Ital J Gastroenterol* 1993; 25: 435-8. 50
- Zeijen RN, Sels JP, Flendrig JA, Arends JW. Portal hypertension and intrahepatic cholestasis in hepatic amyloidosis. *Neth J Med* 1991; 38: 257-61.
- . Moris Sangineto. A case of sarcoidosis with isolated hepatosplenic onset and development of inflammatory bowel disease during stage. *Autoimmun Highlights* (2017) 8:6.
- Tadros M, Forouhar F, Wu GY. Hepatic Sarcoidosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2013 Dec;1(2):87-93.
- Blich M, Edoute Y. Clinical manifestations of sarcoid liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;19(7):732-7.
- Grover S, Rastogi A, Singh J, Rajbongshi A, Bihari C. Spectrum of Histomorphologic Findings in Liver in Patients with SLE: A Review. *Hepat Res Treat*. 2014;2014:562979.
- Selmi C, De Santis M, Gershwin ME. Liver involvement in subjects with rheumatic disease. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13(3):226.
- De Santis M, Crotti C, Selmi C. Liver abnormalities in connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Aug;27(4):543-51.

29. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
30. Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet*. 1956 Dec 29;271(6957):1323-6.
31. Rodrigo Zapata L. Enfermedades autoinmunes sistémicas y compromiso hepático. *Gastr Latinoam* 2007; Vol 18, Nº 2: 202-207.
32. Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. Hepatitis autoinmune. *An Med Interna*. 2004 Jul;21(7):340-54.
33. Fernando Bessone, Natalia Poles, Marcelo G Roma. Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis *World J Hepatol*. Jun 27, 2014; 6(6): 394-409.
34. Shizuma T. Clinical Characteristics of Concomitant Systemic Lupus Erythematosus and Primary Biliary Cirrhosis: A Literature Review. *J Immunol Res*. 2015;2015:713728.
35. Niklas K, Niklas AA, Majewski D, Puszczewicz M. Rheumatic diseases induced by drugs and environmental factors: the state-of-the-art - part one. *Reumatologia*. 2016;54(3):122-7.
36. Fritsch S, Wojcik AS, Schade L, Machota Junior MM, Brenner FM, Paiva Edos S. Increased photosensitivity? Case report of porphyria cutanea tarda associated with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Dec;52(6):968-70.
37. Pandiaraja J, Sathyaseelan A. Budd- Chiari. Syndrome as an Initial Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Diagn Res*. 2016 Apr;10(4):OD01-2.
38. . Chinen N, Koyama Y, Sato S, Suzuki Y. A Case of Acute Budd-Chiari Syndrome Complicating Primary Antiphospholipid Syndrome Presenting as Acute Abdomen and Responding to Tight Anticoagulant Therapy. *Case Rep Rheumatol*. 2016;2016:9565427.
39. Steckelberg RC, Antongiorgi ZD, Steadman RH. Liver Transplantation in a Patient With Antiphospholipid Syndrome: A Case Report. *A A Case Rep*. 2017 Sep 1;9(5):148-150.
40. Fluxá C D, Salas M S, Regonesi M C, Contreras M L, Wash F A, Silva P G. [Portal vein thrombosis and nodular regenerative hyperplasia associated with the use of bevacizumab and oxaliplatin. Report of one case]. *Rev Med Chil*. 2013 Oct;141(10):1344-8.
41. Ambrosino P, Lupoli R, Spadarella G, Tarantino P, Di Minno A, Tarantino L et al. Autoimmune liver diseases and antiphospholipid antibodies positivity: a meta-analysis of literature studies. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015 Mar;24(1):25-34, 3 p following 34.
42. Joshi, D. (2016), Rheumatic and connective tissue disorders. *Clinical Liver Disease*, 7: 64–67.
43. Csepregi A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjögren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow-up. *Scand J Immunol*. 2002 Dec;56(6):623-9.
44. S Abraham, S Begum, and D Isenberg. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004 Feb; 63(2): 123–129.
45. Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Oct;35(4):345-9.
46. . You BC, Jeong SW, Jang JY, Goo SM, Kim SG, Kim YS, et al. Liver cirrhosis due to autoimmune hepatitis combined with systemic sclerosis. *Korean J Gastroenterol*. 2012 Jan;59(1):48-52.
47. Cojocar M, Cojocar IM, Silosi I, Vrabie CD. Liver Involvement in Patients with Systemic Autoimmune Diseases. *Mædica*. 2013;8(4):394-397.
48. . Bedoya ME, Ceccato F, Paira S. Spleen and liver enlargement in a patient with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2015 Jul-Aug;11(4):227-31.
49. Alejandro Olivé, Susana Holgado, Marta Valls. Enfermedad de Still del adulto. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:32-7.
50. . Aspasia Soultati, S. Dourakis. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Annals of Gastroenterology*, 2005, 18(3):309-324.
51. Bray AP, Barnova I, Przemioslo R, Kennedy CT. Liver fibrosis screening for patients with psoriasis taking methotrexate: a cross-sectional study comparing transient elastography and liver biopsy. *Br J Dermatol*. 2012 May;166(5):1125-7.
52. Meijer B, van Everdingen CK, Ramsoekh D, Stedman C, Frampton CMA, Mulder CJJ, et al. Transient elastography to assess liver stiffness in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2017 Oct 6. pii: S1590-8658(17)31219-7.
53. . Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14; 19(42): 7327–7340.
54. . Shelton E, Chaudrey K, Sauk J, Khalili H, Masia R, Nguyen DD, et al. New onset idiosyncratic liver enzyme elevations with biological therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 May;41(10):972-9.
55. Orlando A, Armuzzi A, Papi C, Annese V, Ardizzone S, Biancone L, et al; Italian Society of Gastroenterology; Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2011 Jan;43(1):1-20.
56. Pretel M, Marquès L, España A. Drug-induced lupus erythematosus. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Jan-Feb;105(1):18-30.
57. Aguirre Zamorano MA, López Pedrera R, Cuadrado Lozano MJ. [Drug-induced lupus]. *Med Clin (Barc)*. 2010 Jun 19;135(3):124-9