

El hígado en las enfermedades sistémicas

SALVADOR AUGUSTIN Y JAIME GUARDIA

Servicio de Medicina Interna-Hepatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Institut de Recerca (VHIR). Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

Puntos clave

La asociación entre esclerodermia (síndrome CREST) y cirrosis biliar primaria es la más frecuente entre las enfermedades del colágeno y la hepatopatía, y es fácilmente diagnosticable por la positividad de anticuerpos antimitocondriales y anti-M2.

La poliarteritis nodosa y la crioglobulinemia mixta esencial se asocian en un gran número de casos a la presencia de una hepatitis crónica B o C, respectivamente.

Los síndromes mieloproliferativos (principalmente la policitemia vera) son la primera causa de trombosis de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) y su diagnóstico se ve facilitado mediante el estudio de mutación del gen *JAK2*.

La obesidad y la diabetes son las principales causas de esteatohepatitis no alcohólica (NASH), síndrome de incidencia creciente que generalmente cursa con elevación de transaminasas y puede evolucionar a cirrosis.

En el presente artículo, se describe la afección hepática en diversos procesos sistémicos. Aunque en muchos de los procesos aquí descritos la afectación hepática tiene poca relevancia, no son excepcionales los casos en que ésta puede adquirir mayor protagonismo e inducir a errores diagnósticos.

Enfermedades multiorgánicas

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) están especialmente predisuestos al efecto hepatotóxico de los salicilatos, que regresa al suprimir el fármaco¹. La esteatosis por glucocorticoides es también común. El 10% de los pacientes presenta una elevación de las transaminasas inexplicable por otras causas. En la biopsia hepática se han detectado granulomas, esteatosis, hepatitis crónica activa y, raras veces, cirrosis biliar primaria precediendo al LES.

Los pacientes con síndrome antifosfolipídico presentan con frecuencia trombosis venosas, que pueden afectar a las venas suprahepáticas o a la vena porta. Debe investigarse esta posibilidad ante cualquier paciente que presente un síndrome de oclusión venosa suprahepática o portal.

El síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) se asocia a cirrosis biliar primaria. Esta asociación, aunque infrecuente, es la más común entre las enfermedades del colágeno y las hepatopatías, y es fácilmente diagnosticable por la positividad de los anticuerpos antimitocondriales y anti-M2².

En la poliarteritis nodosa el hígado presenta lesiones arteríticas en el 50% de los casos. Puede ocasionar infartos hepáticos, hemorragia, colecistitis aguda isquémica e hiperplasia nodular regenerativa. El virus de la hepatitis B resulta positivo en el 15-40% de los casos, en general

con replicación vírica activa (HBsAg y ADN positivos) y lesiones de hepatitis crónica activa. La respuesta al tratamiento combinado de agentes antivirales (interferón o lamivudina) y glucocorticoides es generalmente buena³. El virus de la hepatitis C se ha implicado también en algunos casos, especialmente si hay crioglobulinemia.

La crioglobulinemia mixta esencial se asocia en la mayoría de los casos a infección por el virus de la hepatitis C (VHC), demostrada por la presencia de anticuerpos anti-VHC y por la detección de ARN viral en el crioprecipitado⁴. La respuesta al tratamiento antiviral es irregular⁵. El papel del rituximab en estos pacientes es objeto de estudio en la actualidad.

En los pacientes con sarcoidosis es frecuente la presencia de una hepatitis granulomatosa, sin manifestaciones clínicas propias y con poca repercusión biológica. Se han descrito cuadros excepcionales de hipertensión portal presinusoidal y colestasis crónica, estos últimos en varones de etnia negra. También se han publicado casos de oclusión trombótica portal, esplénica o suprahepática (síndrome de Budd-Chiari) debidos a compresión venosa por parte de los granulomas.

La mayoría de los pacientes con amiloidosis primaria o secundaria presenta depósitos hepáticos, generalmente con escasa repercusión clínica⁶. La ascitis y la hepatomegalia suelen deberse a la insuficiencia cardíaca. El diagnóstico se establece por la clínica acompañante (cardíaca y/o renal) y por la biopsia (rectal, de grasa subcutánea o hepática). Los trastornos asociados a la amiloidosis familiar (por mutación del gen de la transtiretina) pueden corregirse con el trasplante hepático, a pesar de que el hígado es morfológica y funcionalmente normal en los demás aspectos.

En la polimialgia reumática, alrededor de la mitad de los pacientes presenta elevación de la fosfatasa alcalina. La biopsia hepática puede

evidenciar granulomas. En los pacientes con artritis reumatoide, la hepatitis reactiva inespecífica es frecuente. También se puede observar hiperplasia nodular regenerativa con hipertensión portal, sobre todo en pacientes con síndrome de Felty. El síndrome seco se detecta en la mayoría de los pacientes con cirrosis biliar primaria y puede presentarse de manera subclínica. También es frecuente en pacientes con cirrosis por virus C.

Trastornos metabólicos

La esteatosis hepática es común en pacientes con obesidad y diabetes. Su incidencia es creciente en los países desarrollados y este aumento es especialmente preocupante en la población infantil y juvenil⁸. Aunque la patogenia de la esteatosis no alcohólica (NAFLD, del inglés *non-alcoholic fatty liver disease*) no es bien conocida, se acepta actualmente que el mecanismo clave en la acumulación de ácidos grasos en el hepatocito es la resistencia insulínica aumentada. En la biopsia hepática puede comprobarse, además de esteatosis, inflamación, hialina de Mallory, degeneración balonizante, fibrosis e incluso cirrosis. Estas lesiones son indistinguibles de las provocadas por alcohol. Los signos de inflamación en la biopsia caracterizan la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, del inglés *non-alcoholic steato-hepatitis*). Su diagnóstico puede sospecharse por la presencia de una elevación crónica moderada de transaminasas (con una *ratio* AST/ALT generalmente < 1) sin otra causa aparente y datos de esteatosis en la ecografía, pero el diagnóstico de confirmación se debe realizar mediante biopsia, que ayuda a descartar otras causas y aporta información pronóstica. La normalidad en los valores de transaminasas no excluye la presencia de NASH⁹. Aunque el curso de NAFLD y NASH es generalmente estable y su pronóstico es claramente mejor que el de la hepatopatía alcohólica, ambas condiciones pueden evolucionar a cirrosis¹⁰. Los únicos factores claramente asociados a un mayor riesgo de progresión a cirrosis son la edad y la presencia de signos inflamatorios en la biopsia en el momento del diagnóstico¹¹. Aunque hasta la fecha no hay ningún tratamiento eficaz para NASH; estudios recientes sugieren que la reducción de peso puede tener efectos beneficiosos sobre la histología hepática. El control de los factores metabólicos asociados (diabetes, hiperlipoproteinemia) es imprescindible de cara al pronóstico global de estos pacientes.

La nutrición parenteral mantenida más de 2 semanas produce una elevación de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina y, en algunos casos, ictericia. También aumenta la frecuencia de litiasis biliar.

Enfermedad inflamatoria del intestino

El 30-80% de los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn del colon presenta alteraciones de la bioquímica hepática. La biopsia hepática suele ser normal, pero en ocasiones puede mostrar esteatosis, granulomas o signos de pericolangitis característicos de colangitis esclerosante. Esta última se asocia a menudo a la colitis ulcerosa y cursa con anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos de tipo perinuclear (pANCA) positivos. Estos pacientes presentan un riesgo especialmente alto de presentar un carcinoma de conductos biliares⁷. También es posible comprobar amiloidosis y hepatitis tóxicas secundarias a los fármacos utilizados. En pacientes con enfermedad de Crohn, se han descrito abscesos hepáticos, en general múltiples, debidos a menudo a estreptococos.

Enfermedades hematológicas

La trombosis de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) es la principal complicación hepática de los síndromes mieloproliferativos. A su vez, estos síndromes (principalmente la policitemia vera) constituyen la primera causa de síndrome de Budd-Chiari (hasta un 50% de los casos)¹². Estudios recientes han mostrado la presencia de una mutación específica (V617F) en el gen que codifica para la tirosina cinasa JAK2 en el 29-59% de los casos de síndrome de Budd-Chiari, muchos de los cuales no cumplían inicialmente todos los criterios habituales para el diagnóstico de síndrome mieloproliferativo^{13,14}. Dicha mutación está presente en prácticamente todos los casos de policitemia vera y en un 50% de las trombocitosis esenciales y las mielofibrosis crónicas idiopáticas, y su presencia debería investigarse en todos los casos de síndrome de Budd-Chiari en los que no se identifique de entrada una causa evidente.

El hígado puede estar infiltrado en los linfomas tanto de Hodgkin como no hodgkinianos. En raras ocasiones la enfermedad de Hodgkin se pone de manifiesto por una colestasis febril no infiltrativa, que suele remitir con la quimioterapia. En las anemias hemolíticas crónicas, el hígado se afecta a menudo como consecuencia de la hemosiderosis secundaria a las transfusiones. También es frecuente la litiasis biliar por cálculos de bilirrubinato cálcico. En la hemoglobinuria paroxística nocturna las frecuentes trombosis venosas pueden afectar a las venas suprahepáticas. Los pacientes hemofílicos se infectaron a menudo por los virus de la hepatitis

Lectura rápida



La asociación entre esclerodermia (síndrome CREST) y cirrosis biliar primaria es la más frecuente entre las enfermedades del colágeno y la hepatopatía, y es fácilmente diagnosticable por la positividad de anticuerpos antimitocondriales y anti-M2.

La poliarteritis nodosa se asocia a una hepatitis crónica activa por virus de la hepatitis B en un 15-40% de los casos; la respuesta al tratamiento combinado antiviral y corticoideo es generalmente buena.

La crioglobulinemia mixta esencial se asocia en la mayoría de casos a una infección crónica por el virus de la hepatitis C; la respuesta al tratamiento antiviral es irregular.

La colangitis esclerosante primaria se presenta frecuentemente asociada a la colitis ulcerosa, cursa con p-ANCA positivos y conlleva un riesgo elevado de carcinoma de conductos biliares.

Los síndromes mieloproliferativos (fundamentalmente la policitemia vera) constituyen la causa más frecuente (aproximadamente 50%) de trombosis de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari).

La mutación en el gen JAK2 está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes con síndrome de Budd-Chiari y debería investigarse en todos los casos en los que no se identifique de entrada un síndrome mieloproliferativo evidente.



Lectura rápida



La enfermedad celíaca puede presentarse con una elevación crónica de transaminasas (en relación o no con una hepatitis autoinmune) y puede ser causa de esteatosis masiva en casos de malnutrición grave.

La presencia de granulomas hepáticos puede ayudar en el diagnóstico diferencial de numerosas enfermedades sistémicas, aunque la repercusión clínica de la alteración hepática que asocia es generalmente pobre.

La tuberculosis, la sarcoidosis, la cirrosis biliar primaria y la toxicidad por fármacos representan en su conjunto un 50-75% de los casos de granulomatosis hepática.

La proporción creciente de pacientes inmunodeprimidos (sida, trasplantados, neoplásicos tratados con citostáticos) y el desarrollo de las técnicas de diagnóstico microbiológico han hecho aumentar la incidencia de causas antes excepcionales (citomegalovirus, sífilis, micobacterias atípicas, enfermedad de Whipple).

La visión al microscopio del agente causal en el granuloma es infrecuente, pero permite el diagnóstico etiológico de certeza en casos difíciles (esquistosomiasis, enfermedades fúngicas sistémicas, cuerpos extraños).



como consecuencia del tratamiento sustitutivo en épocas anteriores a los actuales procedimientos de producción y esterilización de factores, los cuales han eliminado esta complicación.

Otras enfermedades

El hipertiroidismo puede cursar con hipertransaminasemia y elevación de la fosfatasa alcalina. En casos de tirotoxicosis puede observarse ictericia. La enfermedad de Whipple puede cursar con granulomas que contienen inclusiones bacilares, similares a los hallados en otros órganos. La enfermedad celíaca puede ser causa de esteatosis masiva secundaria a malnutrición. También puede asociarse una hepatitis autoinmune.

Granulomas hepáticos

En la tabla 1 se resumen las causas capaces de producir granulomas hepáticos. Las 4 causas más comunes son la tuberculosis, la sarcoidosis, la cirrosis biliar primaria y las reacciones medicamentosas, que en su conjunto representan

el 50-75% de los casos^{15,16}. El sida y el gran número de pacientes inmunodeprimidos (trasplantados, neoplásicos tratados con citostáticos) han incrementado la frecuencia de causas hasta hace unos años excepcionales (micobacterias atípicas, citomegalovirus). Por otro lado, con el desarrollo de procedimientos diagnósticos no invasivos, los casos no filiados y la necesidad de biopsia para el diagnóstico han disminuido sensiblemente. Al examen histológico, los granulomas pueden pasar inadvertidos si no se examinan numerosos cortes. La visión del agente causal en la lesión es infrecuente, pero establece el diagnóstico de certeza en casos de esquistosomiasis, algunos hongos, micobacterias o cuerpos extraños. Otras veces, características histológicas menos específicas sugieren su etiología (necrosis caseosa en la tuberculosis o el anillo de fibrina en la fiebre Q).

Las manifestaciones clínicas de los granulomas hepáticos son en general nulas y la mayoría de las veces corresponden a las de la enfermedad causal, y sólo excepcionalmente ocasionan ictericia o dolorimiento en el hipocondrio derecho. El diagnóstico de los granulomas hepáticos

Tabla 1. Causas de granulomas hepáticos

Infecciones	Estrongiloidiasis	Diazepam
Bacterias	Giardiasis	Diltiazem
Tuberculosis	Toxocariasis	Fenilbutazona
Micobacterias atípicas	Toxoplasmosis	Halotano
Lepra	Leishmaniasis	Hidantoína
Brucelosis	Capilariasis	Hidralazina
Estafilococemia	Virus	Interferón alfa
Bacteriemias por gramnegativos	Citomegalovirus	Isoniazida
Listeriosis	Mononucleosis infecciosa	Penicilina
Granuloma inguinal	Linfogranuloma venéreo	Pirazinamida
Tularemia	Gripe B	Procainamida
Actinomicosis	Enfermedades sistémicas	Procarbazina
Nocardiosis	Sarcoidosis	Pronestil
Enfermedad por arañazo de gato	Colagenosis y vasculitis (lupus, polimialgia, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener)	Quinidina
Rickettsias	Enfermedades digestivas	Sulfamidas y derivados
Fiebre Q	Enfermedad inflamatoria del intestino (Crohn y colitis ulcerosa)	Material extraño
Fiebre botonosa mediterránea	Enfermedad celíaca	Silicona
Fiebre de las Montañas Rocosas	Enfermedad de Whipple	Talco
Espiroquetas	Gastroenteritis eosinófila	Sulfato de cobre
Sífilis	Derivación yeyunoileal	Sílice
Hongos	Enfermedades hepatobiliares	Berilio
Histoplasmosis	Cirrosis biliar primaria	Tumores
Coccidioidomicosis	Colangitis	Linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano
Blastomicosis	Carcinoma hepatocelular	Adenocarcinoma
Aspergilosis	Fármacos	Carcinoma hepatocelular
Criptococosis	Anovulatorios	Otras causas
Candidiasis	Alopurinol	Hipogammaglobulinemia
Tricosporiasis	Carbamazepina	Granulomatosis infantil
Parásitos	Clofibrato	Eritema nudoso
Ascaridiasis		Hemodiálisis
Anquilostomiasis		Idiopática
Amebiasis		
Esquistosomiasis		

se puede plantear cuando se indica la biopsia hepática por la sospecha de una de las enfermedades causales, aunque a veces es incidental. En casos excepcionales, se trata de enfermos con clínica hepática evidente en los que la causa puede, o no, estar previamente establecida por otros medios (fiebre tifoidea, brucelosis, fiebre Q, tuberculosis, esquistosomiasis, Whipple). El tratamiento es el de la enfermedad causal.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Metaanálisis
- Epidemiología

1. Van Hoek B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med.* 1996;48:244-53.
2. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, Black CM, Denton CP, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut.* 2006;55:388-94.
3. ●● Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:313-22.
4. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med.* 1992;327:1490-5.
5. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Vicari O, Marchesi D, Sironi PL, et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med.* 1994;330:751-6.
6. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis: clinical appraisal in 77 patients. *Hepatology.* 1997;25:118-21.
7. Lee, YM, Kaplan, MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med.* 1995;332:924-33.
8. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:413-27.
9. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003;37:1286-92.
10. ●● Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129:113-21.
11. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2009;51:371-9.
12. ●● Murad SD, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med.* 2009;151:167-75.
13. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchic vein thrombosis. *Hepatology.* 2006;44:1528-34.
14. Patel RK, Lea NC, Heneghan MA, Westwood NB, Milojkovic D, Thanigaikumar M, et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology.* 2006;130:2031-8.
15. ●● Maddrey WC. *Granulomas of the liver.* En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Schiff's diseases of the liver.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1989. p. 1572.
16. Drebber U, Kasper HU, Ratering J, Wedemeyer I, Schirmacher P, Dienes HP, et al. Hepatic granulomas: histological and molecular pathological approach to differential diagnosis - a study of 442 cases. *Liver Int.* 2008;28:828-34.

Bibliografía recomendada

Sherlok S, Doley J. The liver in systemic disease, granulomas and hepatic trauma. En: *Diseases of the liver and biliary system.* 11th ed. London: Oxford, Blackwell Science Ltd.; 2002. p. 481-92.

Sección en la que se aborda con claridad y rigor la enfermedad hepática en el seno de las enfermedades sistémicas, dentro de uno de los textos clásicos de referencia en hepatología.

Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:313-22.

Artículo original de referencia en el diagnóstico y manejo de la panarteritis nodosa asociada al virus de la hepatitis B.

Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129:113-21.

Artículo observacional de referencia que ayudó a establecer la asociación pronóstica entre esteatosis hepática y cirrosis.