

# Alteraciones hepáticas en pacientes con enfermedades reumáticas

## Hepatic disorders in patients with Rheumatic Diseases

Víctor Idrovo, MD,<sup>1</sup> Noemí Casas, MD.<sup>2</sup>

### RESUMEN

La asociación entre enfermedad reumática y enfermedad hepática está ampliamente reconocida. Se clasifica en tres grandes grupos:

- Enfermedad hepática asociada a enfermedad reumática.
- Enfermedad hepática aislada, con enfermedad hepática concomitante.
- Hepatotoxicidad por el tratamiento médico de la enfermedad reumática.

La mayoría de las veces, la hepatopatía asociada no es severa e histológicamente se relaciona con cambios leves inespecíficos o con esteatosis hepática.

La hepatopatía significativa se asocia más con enfermedad hepática concomitante por alcohol o viral, y con hepatotoxicidad medicamentosa.

A continuación se presenta una recopilación de estos casos entre 2004 y 2006 de dos centros hospitalarios de Bogotá y de la consulta personal, y una revisión concisa del tema.

### Palabras clave

Hepatitis, falla hepática, artritis, cirrosis biliar, autoinmune, hepatotoxicidad.

### ABSTRACT

The association between liver diseases and rheumatic diseases is clearly defined. This association can be classified in three groups:

- Liver disease associated to rheumatic disease.
- Isolated liver disease, with concomitant hepatic disease.
- Hepatic liver injury associated to medications for rheumatic disorders.

In most of the cases the liver disorder is mild, and is related histologically to subtle non-specific findings or to fatty liver.

Significant liver disease in the rheumatic population is related to concomitant liver disorders such as viral hepatitis or alcohol disease, or related to drug hepatotoxicity.

The following review shows a report of these cases between 2004 and 2006 at two medical centers and from the personal practice of a Hepatology and a rheumatology clinic.

### Keywords

Hepatitis, hepatic failure, arthritis, biliar cirrosis, hepatotoxicity, autoimmunity.

### INTRODUCCIÓN

La asociación entre enfermedad hepática y enfermedad reumática se puede clasificar en tres grupos generales:

1. Enfermedad hepática asociada a enfermedad hepática.
2. Enfermedad hepática aislada, con enfermedad hepática concomitante.

3. Hepatotoxicidad por el tratamiento médico de la enfermedad reumática.

### RESEÑA HISTÓRICA

En 1897, Still describe la asociación entre ictericia y hepatitis, y anota la disminución de los síntomas articulares con la aparición de la ictericia. Así mismo, en 1938, Hench refiere la disminución de los síntomas con el desarrollo de ictericia y plantea la inducción

<sup>1</sup> Hepatólogo Clínico y de Transplante. Hospital Universitario Fundación Santa Fe, Bogotá. Bogotá, Colombia. Email: idrovo@doctor.com

<sup>2</sup> Internista, Reumatóloga. Universidad Nacional. Clínica de Artritis y Rehabilitación CAYRE, Bogotá, Colombia.  
Fecha recibido: 10-09-08/ Fecha aceptado: 13-11-08

de daño hepático como alternativa terapéutica. En 1949, Pinals plantea la posibilidad de una sustancia antiinflamatoria liberada por el hígado enfermo que mejoraba los síntomas de artritis. No obstante, era una minoría de pacientes los que mejoraban con la ictericia, y por razones obvias se abandonó esta alternativa terapéutica.

## GENERALIDADES

La presencia de enfermedad hepática significativa en pacientes con artritis reumatoidea no es frecuente. Se aprecian elevaciones inespecíficas de las pruebas hepáticas que en la mayoría de casos no implican la presencia de hepatopatía importante.

Cuando se presenta una hepatopatía significativa, generalmente se debe a un compromiso sistémico autoinmune que también compromete el hígado, o a coinfección con virus hepatotropos como el B y el C, o se debe a hepatotoxicidad medicamentosa por el tratamiento de la enfermedad reumatológica.

Los estudios histopatológicos realizados en pacientes con artritis reumatoidea y transaminitis han demostrado la presencia de hígado normal hasta en 35% de casos, y cambios inespecíficos benignos hasta en 43% de los pacientes. Es de notar que hasta un 22% de casos están asociados con hígado graso. La presencia de hepatopatía crónica es del orden de un 13%, y puede relacionarse con enfermedad hepática autoinmune, o enfermedad hepática aislada concomitante con la enfermedad reumática.

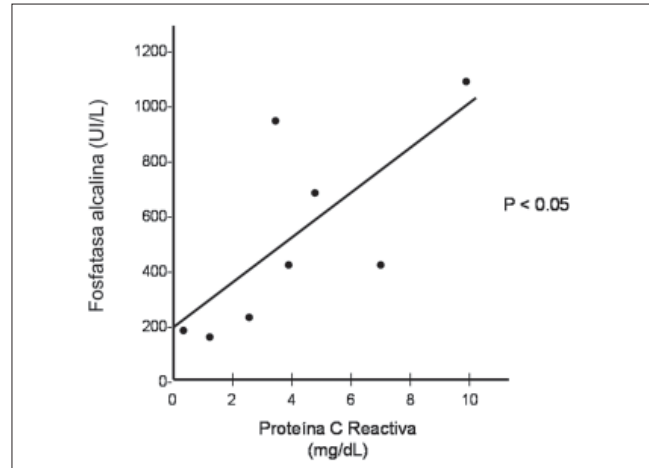
Un estudio de Kojima, con pacientes con artritis reumatoidea y con alteraciones de las pruebas hepáticas, demostró cambios inespecíficos en 42%, y hepatotoxicidad medicamentosa en 33%, hepatitis C en 13%, enfermedad hepática grasa en 8%, y cirrosis biliar primaria en 4%.

Este mismo estudio también demostró una correlación directamente proporcional entre la actividad de la artritis reumatoidea documentada por proteína C reactiva, y los niveles de fosfatasa alcalina (figura 1).

Una variante rara de artritis reumatoidea es el síndrome de Felty, 1% de casos, y puede tener una base genética si se tiene en cuenta su asociación con HLA

DR4 en un 90% versus un 70% en artritis reumatoidea clásica. La asociación de este síndrome con hepatopatía es de dos tipos:

1. Hiperplasia nodular regenerativa en 35% de casos y 2.
2. Esplenomegalia.



**Figura 1.** Actividad de artritis reumatoidea y niveles de fosfatasa alcalina es directamente proporcional (24 pacientes).

Estas dos entidades se asocian con hipertensión portal la cual puede conllevar a todas sus complicaciones, por ejemplo ascitis y sangrado portal hipertensivo. La hiperplasia nodular regenerativa se caracteriza por la transformación de nódulos hiperplásicos no cirróticos alternados con zonas compresivas de fibrosis. Parece deberse a vasculitis que compromete el flujo hepático, desarrollando la hipertensión portal.

Otra entidad muy infrecuente es la enfermedad de Still del adulto. Es similar a la artritis reumatoidea juvenil seronegativa y se caracteriza por fiebre intermitente, rash cutáneo, poliartrosis, linfadenopatía, esplenomegalia, pleuritis, pericarditis, e hiperferritinemia. Hay hepatomegalia en 41% de los casos, y anomalías enzimáticas en 92%, pero el 75% son asintomáticos. La biopsia no está indicada generalmente, y las alteraciones hepáticas suelen mejorar con el tratamiento de la enfermedad articular de base. La hepatopatía sería es rara.

Otra entidad asociada a artritis reumatoidea y que se puede presentar con compromiso hepático es la

amiloidosis. Se caracteriza por la acumulación extracelular de material amorfo, eosinofílico, hialino. Produce megalias de diversos órganos como hígado, bazo, corazón y riñón.

La amiloidosis se clasifica como primaria, asociada a mieloma múltiple. Familiar, hereditaria, presenta polineuropatía y es universalmente fatal. Secundaria, debida a la acumulación de un reactante de fase aguda, la proteína A, presente en procesos inflamatorios crónicos como artritis reumatoidea, osteomielitis, tuberculosis, lepra, uso de heroína, espondilitis anquilosante, linfomas, Hodgkin.

La hepatotoxicidad por medicamentos usados en enfermedades reumáticas es una de las manifestaciones más frecuentes de hepatopatía en esta población de pacientes. Se puede manifestar como toxicidad dosis dependiente, toxicidad idiosincrática, y con manifestaciones clínicas y bioquímicas de hepatitis, colestasis o mixta. El riesgo de hepatotoxicidad aumenta si hay una hepatopatía intrínseca presente (por ejemplo, hepatitis viral, NAFLD, o alcohol).

Con los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se puede apreciar transaminitis o colestasis, pero en general sin compromiso hepático importante, aunque excepcionalmente se han reportado casos de insuficiencia hepática severa. Los AINES presentan mayor compromiso a nivel del tubo digestivo y del riñón.

El metotrexate se ha asociado con desarrollo de fibrosis y de cirrosis en 1,1% de casos con dosis acumuladas de 1,5 a 3 gramos. La toxicidad aumenta si hay hepatopatía intrínseca de base, y algunos grupos recomiendan realizar biopsia hepática pretratamiento.

La toxicidad por sulfasalazina es infrecuente. Se asocia con toxicidad hematológica, eritema polimorfo, insuficiencia hepática severa, y rara vez falla hepática y muerte.

La leflunomida puede producir hepatotoxicidad especialmente en pacientes con hepatopatía intrínseca, y se recomienda control de pruebas hepáticas periódicas. Otros fármacos usados en enfermedades reumáticas que pueden producir rara vez toxicidad hepática son hidroxicloroquina, corticoides, sales de oro, d-Penicilamina, biológicos: etarnecept o infliximab.

La presencia de enfermedad hepática asociada a otras enfermedades reumatológicas diferentes a artritis reumatoidea también es ampliamente documentada. La experiencia en Bogotá, Colombia en dos centros hospitalarios entre el año 2004 y el año 2006 con 56 pacientes demostró que el 78,5% de los casos se presentaron en mujeres con una edad media de 49,4 años, y el diagnóstico de la hepatopatía fue clínico en 37,5% de casos y con biopsia hepática en 62,5%.

Los casos de enfermedad reumática que presentaron hepatopatía se presentan en la figura 2.

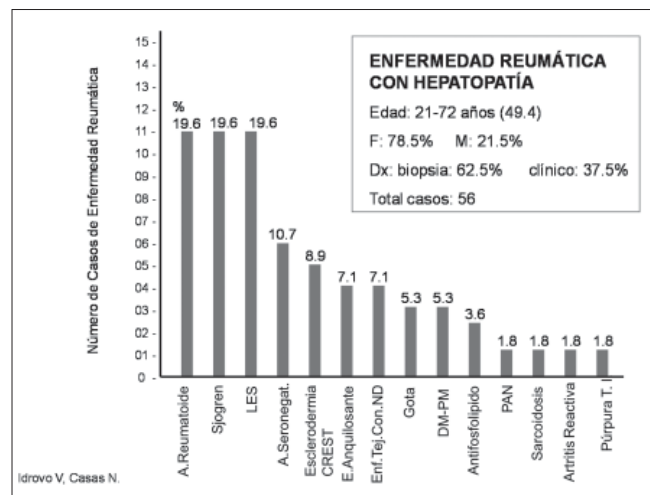


Figura 2. Enfermedad reumática con hepatopatía.

El tipo de hepatopatía encontrado en esta población se presenta en la figura 3.

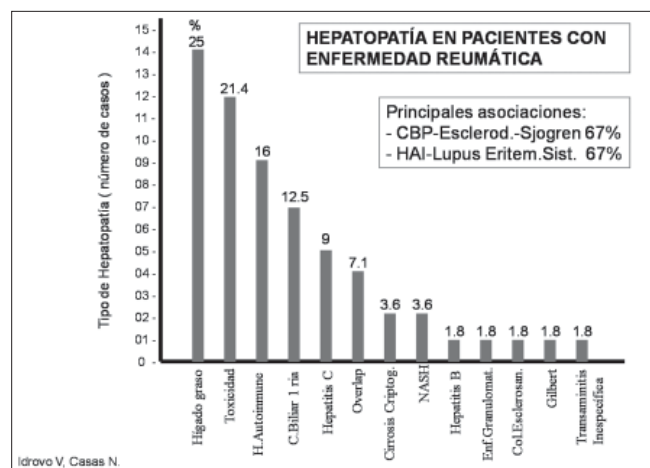
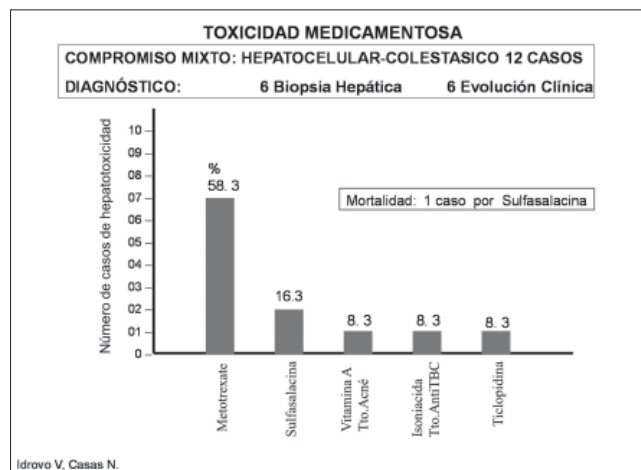


Figura 3. Hepatopatía en pacientes con enfermedad reumática.

El tipo de hepatotoxicidad encontrado en la población analizada se muestra en la figura 4.



**Figura 4.** Toxicidad medicamentosa.

## CONCLUSIONES

1. Las alteraciones hepáticas en artritis reumatoidea son frecuentes pero en general no son peligrosas.
2. Los hallazgos más frecuentes son cambios inespecíficos e hígado graso que no comprometen la salud ni la vida del paciente.
3. La presencia de enfermedad hepática importante en artritis reumatoidea se asocia con hepatopatía concomitante (viral, alcohol) o con hepatotoxicidad medicamentosa.
4. Las enfermedades hepáticas autoinmunes se asocian más a otros procesos reumatológicos:
  - Hepatitis autoinmune con LES
  - Cirrosis biliar primaria con Sjogren, esclerodermia, crest
  - Colangitis esclerosante con colitis ulcerativa.
5. El estudio, seguimiento y tratamiento de estos pacientes debe hacerse en equipo por parte del reumatólogo y del hepatólogo.

## LECTURAS RECOMENDADAS

1. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Annals of Rheumatic Diseases* 2004; 63: 123.
2. Andrès E, Ruellan A, Pflumio F. Adult Still's disease: an unrecognized cause of acute febrile hepatic cytolysis. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 353.
3. Gitlin N, Shiffman M. *The Liver and Systemic Disease*, Churchill Livingstone, 1<sup>st</sup> edition, 1997.
4. Kirino Y, Takeno M, Iwasaki M. Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia. *Arthritis Research and Therapy* 2005; 7: R616.
5. Kojima H, Uemura M, Sakurai S, et al. Clinical features of liver disturbance in rheumatoid diseases: clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance, *Journal of Gastroenterology* 2002; 37: 617.
6. Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW, Manns M, et al. Autoimmunity and liver disease. *Hepatology* 1990; 12: 354.
7. Mills PR, Sturrock RD. Clinical associations between arthritis and liver disease. *Annals of Rheumatic Diseases* 1982; 41: 295.
8. Miller MH, Littlejohn GO, Davidson A, et al. Clinical significance of the anticentromere antibody. *Rheumatology* 1987; 26: 17.
9. Rau R, Pfenninger K, Boni A. Liver function tests and liver biopsies in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases* 1975; 34: 198.
10. Walker NJ, Zurier RB. Liver abnormalities in rheumatic diseases. *Clinics in Liver Disease* 2002; 6: 933.
11. Wanless IR. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1990; 11: 787.
12. Young ID, Segura J, Ford PM. The pathogenesis of nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with rheumatic vasculitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1992; 14: 127.
13. Youssef WI, Tavill A. Connective tissue diseases and the liver. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2002; 35: 345.