

Hipertensión portal de origen no cirrótico. Presentación de caso clínico

Portal hypertension noncirrhotic. Case report

Víctor Marulanda, MD,¹ Omar Yecid Lizarazo, MD.²

RESUMEN

La hipertensión portal se caracteriza por un aumento de la presión de la vena porta (>10 mmHg) y puede ser resultado de una cirrosis del hígado o enfermedad no cirrótica. La hipertensión portal de origen no cirrótico (HPNC) como es llamada generalmente, es un grupo heterogéneo de patologías con etiología intra o extrahepática. En la mayoría de los casos existe una lesión de tipo vascular y se clasifican de acuerdo al sitio donde se produce la obstrucción en "prehepática", "hepática" y "posthepática". La causa "hepática" de la HPNC puede subdividirse en "presinusoidal", "sinusoidal" y "postsinusoidal".

Palabras clave

Hipertensión portal, cirrosis hepática, várices esofágicas.

SUMMARY

Portal hypertension is characterized by an increase in portal pressure (> 10 mm Hg), and could be a result of cirrhosis of the liver or noncirrhotic diseases. Noncirrhotic portal hypertension (HCPH), as it generally is termed, is a heterogeneous group of disease that is due to intrahepatic or extrahepatic etiologies. In general, the lesions in HCPH are vascular in nature and can be classified based on the site of resistance to blood flow as "prehepatic", "hepatic", and "posthepatic". The "hepatic" causes of HCPH can be subdivided into "presinusoidal", "sinusoidal", and "postsinusoidal".

Key words

Portal hypertension, hepatic cirrhosis, esophageal varicose.

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Paciente de 19 años de edad de origen y procedencia de la ciudad de Bogotá, ocupación estudiante quien presenta un cuadro clínico de aproximadamente 4 años de evolución que se caracteriza por episodio súbito de ictericia, coluria, acolia, prurito intenso y pérdida de peso no cuantificada.

ANTECEDENTES MÉDICO-QUIRÚRGICOS

Médicos: Varicela infancia; *quirúrgicos:* niega; *traumáticos:* niega; *tóxico-alérgicos:* niega ingesta de alcohol,

medicamentos hepatotóxicos o naturistas; *familiares:* niega antecedentes de hepatopatías; *inmunológicos:* hepatitis B esquema completo.

REVISIÓN POR SISTEMAS

- Niega hematemesis, melanemesis o melenas.
- No alteración en el volumen urinario.
- No distensión abdominal.
- No alteración del estado de conciencia.

¹ Especialista en Gastroenterología. Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

² Residente segundo año Gastroenterología. Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 12-08-08/ Fecha aceptado: 02-10-08

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD ACTUAL

Marzo de 2003: se inicia estudio de síndrome icterico

ALT: 908 U/L, AST: 954 U/L, cuadro hemático:
leucocitos: 5900 /CC, neutrófilos: 44%, linfocitos: 49%, hemoglobina: 12 gr/dl, plaquetas: 325.000/CC

AgsHB: negativo

Anti HB: positivo más de 500 mUI/ml

Hepatitis C: no reactivo, IGM HVA: negativo.

Se descarta hepatitis viral.

Agosto de 2003:

Ferritina: 32,9 ng/ml.

Ceruloplasmina: 20,1 mg/ml N

Electroforesis de proteínas: albumina: 46%, A1: 2,2%, A2: 5%, B1: 5,6%, B2: 4,4%, G: 36,8%.

RLN ALB/GLOB: 0,85.

AMA: Negativo (menor de 1/20)

ASMA: Positivo 1/160 IFI

ANA: Positivo 1/1280 patrón homogéneo

ALT: 331 U/L, AST: 751 U/L

- Se descarta hemocromatosis y enfermedad de Wilson.
- Se hace diagnóstico de hepatitis autoinmune.
- Se inicia tratamiento con prednisolona 50 mg día y Azatioprina 50 mg día.
- SS biopsia hepática, doppler venoso portal y cita de control 2 meses.

Diciembre de 2003: Ingresa paciente con doppler venoso normal sin datos de hipertensión portal, ecografía: con proceso inflamatorio hepático, PT: 24,7, INR: 1,73, BT: 4,4, D: 2,7, AST: 80, ALT: 100, FA: 333.

Se solicita valoración por cirugía general para realización de biopsia hepática por cuña y se reservan crioprecipitados. Se realiza biopsia hepática el día 16 de diciembre de 2003: Resección en cuña del hígado con evidencia de hígado macronodular.

Enero de 2004, reporte de biopsia hepática: hepatitis crónica con actividad necroinflamatoria de

moderada a severa (Score 11/18) en fase cirrótica (Score 6/6) de etiología compatible con hepatitis autoinmune.

Continúa manejo con prednisona 50 mg día y azatioprina 50 mg día; se cita nuevamente a control médico con orden de transaminasas, tiempo de protrombina, bilirrubinas y proteínas en 6 meses.

Noviembre de 2006: continúa tratamiento con prednisolona 60 mg y azatioprina 75 mg día.

Control de laboratorios: AST: 169, ALT: 42, Plaquetas: 182.000/CC

En septiembre de 2005 se logra suspensión de prednisona y recibe tratamiento con azatioprina 50 mg al día (tabla 1).

Enero de 2007: hepatitis autoinmune tipo 1 en remisión lograda con azatioprina 1,5 mg/kg y biopsia hepática en fase cirrótica Child A, con persistencia de trombocitopenia.

Se solicita TAC abdominal y endoscopia de vías digestivas altas para descartar hiperesplenismo y várices esofágicas, vacunación para neumococo, perfil hepático completo, tamizaje para hepatocarcinoma.

Febrero de 2007: endoscopia de vías digestivas altas: várices esofágicas grandes.

Cuadro hemático: con trombocitopenia, albúmina y globulinas normales. Sin datos de encefalopatía o ascitis. Continúa tratamiento con azatioprina 50 mg al día, se adiciona propranolol.

Se solicita TAC abdominal de tres fases, doppler portal y gamagrafía hepato-portoesplénica como parte de estudio de hipertensión portal.

Reporte de TAC abdominal con presencia de esplenomegalia como único hallazgo positivo.

Ecodoppler portal: alteración de la ecogenicidad hepática en relación con cambios de cirrosis, esplenomegalia. Hallazgos de hipertensión portal, descarta trombosis de las suprahepáticas.

Gamagrafía hepato-portoesplénica: anormal con signos indirectos de cirrosis y esplenomegalia.

Se sospecha cuadro de hipertensión portal no cirrótica, toxicidad por azatioprina, por lo que se solicita nueva biopsia hepática.

Tabla 1. Resumen de paraclínicos.

Parámetro/fecha	Marzo de 2003	Agosto de 2003	Noviembre 2006
ALT U/L	908		42
AST U/L	954		169
Recuento de leucocitos/CC	5.900		
% Neutrófilos	44		
% Linfocitos	49		
Hemoglobina GR/DL	12		
Recuento de plaquetas/CC	325.000		182.000
AgsHEPB	Negativo		
AC AsHEPB mUI/ml	500		
Elisa para hepatitis C	Negativo		
IgM para hepatitis A	Negativo		
Ferritina ng/ml	32,9		
Ceruloplasmina mg/ml	20,1		
Electroforesis de proteínas	ALB: 46%, A1: 2,2%, A2: 5%, B1:5,6%, B2: 4,4%, G: 36,8% Relación ALB/GLOB 0,85		
AMA	Negativo menor 1/20		
ASMA IFI	Positivo 1/160		
ANAS	Positivo 1/1280 Homogéneo		
TP segundos		24,7	
INR		1,73	
Bilirrubina total MG/DL		4,4	
Bilirrubina directa MG/DL		2,7	
Fosfatasa alcalina U/L		333	

Noviembre de 2007: biopsia hepática por cuña: nódulos hepáticos bien definidos por la coloración de retículo, el parénquima hepático cercano muestra atrofia, en las triadas portales se evidencia infiltrado

linfocitario, hay cambios de peliosis. A la coloración de Tri crómico no hay fibrosis. No hay depósito de hierro.

Los cambios sugieren hiperplasia nodular difusa. Paciente con hepatitis autoinmune tipo 1 en tratamiento con azatioprina y sospecha de toxicidad medicamentosa. Se suspende azatioprina, seguimiento de perfil hepático y betabloqueador.

HIPERTENSIÓN PORTAL DE ORIGEN NO CIRRÓTICO

La hipertensión portal de origen no cirrótico (HPNC) es un grupo heterogéneo de patologías con etiología intra y extrahepáticas. En la mayoría de los casos existe una lesión de tipo vascular, y se clasifican de acuerdo al sitio donde se produce la obstrucción, en prehepática, hepática y posthepática (tabla 2).

Tabla 2. Causas de la hipertensión portal.

Causas prehepáticas
<ul style="list-style-type: none"> • Trombosis portal • Trombosis esplénica • Fístula arteriovenosa esplácnica • Esplenomegalia
Causas presinusoidales
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis portal no cirrótica • Fibrosis idiopática • Schistosomiasis • Sarcoidosis • CBP o secundaria • Peliosis hepática • Fístula hepática arterioportal • Mielofibrosis • Tóxicos y medicamentos • Transformación nodular parcial
Causas sinusoidales
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis alcohólica • Hipervitaminosis A • Fibrosis septal incompleta • Hiperplasia nodular regenerativa • Hepatotoxicidad por MTX • Sífilis secundaria
Causas postsinusoidales
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad veno oclusiva • Trombosis de venas hepáticas

Dentro de las causas de origen sinusoidal se encuentra la hiperplasia nodular regenerativa, la que es una condición rara caracterizada por la transformación difusa del parénquima normal del hígado en nódulo

los pequeños, regeneradores con poco o ninguna fibrosis. Un sistema de clasificación propuesto por Wanless, en 1901, proporcionó criterios histológicos para el diagnóstico de HNR.

Éstos incluyen la presencia de nódulos de menos de 3 mm de diámetro no rodeados por fibrosis (los nódulos se clasificaron de 0-3 basados en el grado de nodularidad notadas en todos los campos de la biopsia), y la presencia de septos fibrosos (clasificaron 0-3). Los especímenes de biopsia que encontraron los criterios de 3 en nodularidad y 0-1 en septos fibrosos fueron clasificados como hiperplasia nodular regenerativa. La HNR, como se ha relatado, en asociación con otras enfermedades sistémicas incluye desórdenes reumatológicos, trastornos vasculares, y desórdenes mieloproliferativos, así como ciertas drogas.

La hiperplasia nodular regenerativa puede tener un curso prolongado y asintomático a no ser que sea complicado por la hipertensión portal y sus secuelas, incluyendo sangrado variceal, ascitis, y esplenomegalia.

EPIDEMIOLOGÍA

La hiperplasia nodular regenerativa del hígado fue descrita como “adenomatosis miliar hepatocelular” por Ranstrom en 1953 en un paciente con artritis reumatoidea, neutropenia, y esplenomegalia (síndrome de Felty). Esta lesión posteriormente fue llamada hiperplasia nodular regenerativa por Steiner, quien describió nódulos de hígado regeneradores en un paciente con falla cardíaca congestiva y tuberculosis. Varios casos desde entonces han sido relatados en la literatura, y la mayoría han sido asociados con enfermedades sistémicas crónicas.

Un estudio grande de 2.500 autopsias consecutivas por Wanless, en 1901, reveló que la HNR estuvo presente en 64 pacientes (2,6%). De estos 64 casos, la mayoría fue asociada con trastornos sistémicos. Wanless también notó que la HNR fue diagnosticado en el 5,3% de los pacientes que tenían más de 80 años, probablemente reflejando el predominio más alto de enfermedad sistémica en una población anciana. Sin embargo, más de 20 casos de HNR también han sido descritos en niños, y dos casos han

sido relatados en el hígado de fetos tanto machos como hembras. Hubo tres casos familiares de hiperplasia nodular regenerativa relatada en la literatura.

PATOLOGÍA

Por el examen grueso del hígado, el parénquima muestra una transformación difusa en los nódulos de 1-3 mm. A diferencia de la cirrosis, no hay ninguna fibrosis que separe nódulos. Aunque nódulos mayores de 15 mm han sido descritos, con frecuencia son más pequeños cuando son examinados al microscopio. Estas células pueden ser grandes y tener núcleos hipertróficos. Entre los nódulos, el hepatocito es pequeño y atrófico.

La inmunohistoquímica muestra tinción positiva para alpha-1-antitripsina también en las áreas periportales.

La fibrosis típica de enfermedad hepática crónica no está presente, aunque puede haber algún grado de fibrosis periportal o fibrosis perisinusoidal. Con frecuencia es asociado con las áreas atróficas.

Las venas centrales pueden mostrar cambios veno oclusivos o pueden ser comprimidas. La dilatación sinusoidal puede ser vista en las áreas de atrofia hepatocelular. Hay por lo general poca o ninguna inflamación o colestasis, y conductos biliares normales y las arterias fácilmente pueden ser identificadas.

En las biopsias de aguja del hígado, los cambios de regeneración y atrofia pueden ser muy sutiles en las tinciones de hematoxilina-eosina. Por lo tanto, cualquier “normal”, en particular aquellos pacientes con la hipertensión portal, deberían ser investigados usando tinción de reticulina. Atención especial sobre la arquitectura portal y las venas centrales, porque la HNR por lo general está relacionada con subyacente lesión vascular.

ETIOLOGÍA

Se ha sugerido que la transformación nodular del hígado es una consecuencia de alteraciones en el flujo sanguíneo. Morfológicamente, las anomalías de

las venas portales y/o centrales con frecuencia son observadas, y muchas drogas que son asociadas con HNR también causan otros tipos de lesión vascular. Varios estudios de autopsia y la serie de casos han mostrado que las regiones atróficas entre los nódulos son asociados con cambios obliterantes de las venas portales, conduciendo a disminución del flujo sanguíneo en el acino. Áreas nodulares, como se cree, son una respuesta hipertrófica al flujo de sangre normal o ligeramente aumentado. Esto fue demostrado por Wanless en su informe de un hombre de 37 años con trastorno de tejido conectivo.

El paciente fue diagnosticado con HNR después de presentar hematemesis debido a várices esofágicas que se desarrollaron por hipertensión portal que no fue asociada con cirrosis. Sus enfermedades subyacentes fueron tratadas, pero él murió 4 años más tarde por sangrado recurrente masivo por várices.

Las drogas también han sido asociadas con el desarrollo de HNR. La azatioprina, un análogo de las purinas, es la medicina más comúnmente asociada.

Pacientes que recibieron esta medicación para enfermedad inflamatoria intestinal también, como se ha relatado, desarrollaban HNR. La tioguanina ha sido implicada en el daño vascular con fibrosis temprana y el depósito de colágeno en el espacio de Disse. En un estudio hecho por Breen, en 65 pacientes con trasplante de hígado, dos pacientes con mutación de la tiopurin metiltransferasa desarrollaron HNR, sugiriendo que los polimorfismos en genes que codifican la tiopurin metiltransferasa pueden ser vinculados al desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa, probablemente por el metabolismo de la droga.

Cinco casos de HNR han sido asociados con el síndrome tóxico de aceite en 1981, en España del norte. La ingestión de aceite de oliva contaminado causó un síndrome caracterizado por mialgias, infiltrados pulmonares y eosinofilia. Más de 20.000 personas fueron afectadas, y más de 300 muertes han sido relatadas. Un número grande de estos pacientes ha desarrollado enfermedades crónicas, incluyendo neuropatías, diabetes mellitus, hipotiroidismo y obesidad. La HNR fue notada en un promedio de 2,5 años después del consumo del aceite adulterado.

Estos pacientes tenían una combinación de hepatomegalia, ictericia, elevación de aminotransferasas, y síntomas de hipertensión portal.

La HNR también ocurría en los casos de las anomalías congénitas de la vena porta. Sólo 17 casos de ausencia congénita de la vena porta han sido relatados en la literatura. De estos, cuatro casos han relatado el desarrollo de HNR del hígado. El examen microscópico de especímenes de biopsia de hígado muestra una ausencia de venas portales. Esto es compatible con la teoría en la cual la destrucción de venas portales conduce a HNR. Otras anomalías vasculares como defectos atriales septales, defectos septales ventriculares, la unión anormal de venas pulmonares, y otras anomalías congénitas son relatadas en niños diagnosticados con HNR, reforzando el argumento que HNR puede ser el resultado de lesiones microcirculatorias.

La asociación de HNR con enfermedades sistémicas ya ha sido hablada. Muchas de estas enfermedades implican un proceso vasculítico incluyendo la poliarteritis nodosa y la artritis reumatoidea. Algunos estudios de estos casos sugieren que la inflamación aguda y crónica de arterias intrahepáticas conduzca a la destrucción secundaria portal y la trombosis de las venas portales adyacentes, que pueden causar HNR.

Múltiples informes han descrito una asociación entre HNR y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, una condición asociada con la trombosis venosa y arterial, trombocitopenia, y pérdida de embarazo recurrente en mujeres. Más de 10 casos de pacientes con histología confirmaron HNR y pruebas para el síndrome primario o secundario han sido descritas en la literatura.

La mayoría de estos pacientes se presentan con enzimas hepáticas elevadas o signos o síntomas de hipertensión portal como sangrado, varicela y/o hepatosplenomegalia.

La patogénesis probable de HNR en asociación con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, como se cree, es por la pequeña oclusión vascular que es resultado de coagulopatía asociada con el síndrome, conduciendo a la perfusión desigual hepática y nodularidad subsecuente y a hipertensión portal.

HALLAZGOS CLÍNICOS

La HNR puede permanecer sintomática por mucho tiempo. Los parámetros de laboratorios incluyendo las aminotransferasas, albúmina, tiempo de protrombina, INR y los niveles de bilirrubinas son por lo general normales. Aproximadamente el 25% de casos relatados en la literatura presentan una fosfatasa alcalina elevada. El abuso de alcohol, la hepatitis viral y los marcadores de enfermedad hepática crónica son típicamente ausentes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hiperplasia nodular regenerativa es hecho por la biopsia hepática (biopsia de aguja o la biopsia de cuña abierta). Esto debe ser realizado en el contexto clínico adecuado, por lo general como una evaluación de hipertensión portal inexplicada no asociada con la cirrosis. La hipertensión portal sólo puede ser descubierta después de un episodio de sangrado gastroesofágico variceal o el desarrollo de trombocitopenia progresiva sin una causa de origen hematológico.

La cirrosis tiene que ser excluida, así como otras causas de enfermedad hepática crónica. En la teoría, como lo sugerido por Wanless, la hipertensión portal debería ser presinusoidal en su naturaleza.

Sin embargo, en la práctica, dos grupos han evaluado la presión portal en un pequeño número de pacientes con HNR y han encontrado que ellos eran más compatibles con una hipertensión sinusoidal portal, es posible que en las etapas posteriores de esta enfermedad, la nodularidad difusa pueda comprimir las sinusoides, causando la hipertensión sinusoidal portal similar a lo visto en la cirrosis. La tomografía y la resonancia nuclear magnética pueden ayudar a caracterizar varias lesiones nodulares del hígado. Sin embargo, la evaluación histológica es el único método de hacer un diagnóstico definitivo de HNR y excluir condiciones como el carcinoma hepatocelular y la cirrosis. En el caso de biopsia con aguja, la medida de la aguja es una consideración importante. Nódulos regeneradores pueden ser omitidos si la aguja es demasiado estrecha, una tinción de reticu-

lina es a menudo esencial para visualizar los cambios de hiperplasia y atrofia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como las imágenes diagnósticas se han mejorado durante los años recientes, la detección de lesiones de hígado nodulares se ha hecho más frecuente. La resonancia nuclear magnética y la tomografía están siendo cada vez más empleadas para evaluar la enfermedad de hígado, y las anormalidades deberían ser consideradas en términos de un diagnóstico completo diferencial.

De vez en cuando, HNR y la cirrosis pueden ser difíciles de distinguir, en particular por razones clínicas y de imagenología. Sin embargo, es importante diferenciar entre las causas de hipertensión portal que son o no son asociadas con la cirrosis, porque el pronóstico y opciones de tratamiento son infinitamente diferentes.

La hiperplasia nodular regenerativa, una entidad distinta con un espectro de los desórdenes benignos nodulares del hígado, debe ser diferenciada de otros trastornos nodulares del hígado, incluyendo adenoma hepático, hiperplasia nodular focal, la transformación parcial nodular, el nódulo regenerador, la cirrosis incompleta y la cirrosis.

Histológicamente, pacientes con hipertensión portal no asociada a cirrosis pueden presentar HNR con esclerosis hepatoportal, destrucción central venosa, dilatación sinusoidal, o alguna combinación de estas lesiones. El patólogo debería tener cuidado de excluirlas, ya que pueden ser sutiles.

HISTORIA NATURAL

Hay pocos datos disponibles sobre el pronóstico a largo plazo y el resultado de pacientes con HNR. La literatura aparece acentuar casos sintomáticos, porque muchos pacientes presentan, con pruebas dramáticas de hipertensión portal, hemorragia digestiva por várices esofágicas, hepatoesplenomegalia o enzimas elevadas. Sin embargo, como se ha evidenciado en el estudio de autopsia publicado por Wanless, sólo 64 casos de HNR fueron descubiertos en 2.500

autopsias consecutivas (el 2,6 %). Uno de estos 64 pacientes fue diagnosticado con HNR antes de la muerte.

Por lo tanto, la historia natural de hiperplasia nodular regenerativa es probablemente mucho más indolente que lo evidente en la literatura. Unos casos de descompresión quirúrgica de hipertensión portal con shunt portosistémico han sido intentados con algún éxito; sin embargo, recurrencia de trombosis y hemorragia recurrente varicosa han sido notadas en una minoría de estos casos. Casos raros de insuficiencia renal y hepática que hacen necesario trasplante de hígado y renal también han sido relatados. NRH también ocurría después del trasplante de hígado. No se conoce si la HNR es revertida si la causa supuesta es quitada, como podría ocurrir con la parada de una medicina. Esto es una posibilidad intrigante dada la literatura reciente que sugiere la inversión de fibrosis.

TRATAMIENTO

El direccionamiento de los pacientes con HNR es tratar el desorden subyacente, de ser identificado, y las complicaciones de hipertensión portal. Considerando la naturaleza rara de HNR, hay literatura escasa sobre la historia natural de esta enfermedad, y las estrategias de tratamiento son basadas en la experiencia.

El tratamiento inicial debería ser dirigido en la identificación de un agente etiológico y retirarlo de ser posible. El tratamiento más allá de esto depende de la presentación del paciente. Un concepto fundamental es que la función sintética del hígado es generalmente intacta en la HNR, a pesar del potencial para el desarrollo de hipertensión significativa portal. El trasplante de hígado no es por lo tanto una terapia convencional para HNR. El acercamiento al paciente con las complicaciones de hipertensión portal como consecuencia de HNR puede ser dividido en soluciones cortas y a largo plazo.

La aproximación inmediata al sangrado variceal y ascitis en el paciente con HNR no se diferencia del de cualquier otro paciente con sangrado variceal

o ascitis. El tratamiento durable debería revertir la hipertensión portal en HNR con un shunt portosistémico.

Así, un abordaje quirúrgico podría ser preferible a un TIPS en HNR. La experiencia con el trasplante de hígado ortotópico en HNR es muy limitada.

Finalmente, hay informes de casos de carcinoma hepatocelular que ocurre en HNR. Hay motivos teóricos de por qué la HNR podría ser un factor de riesgo para el carcinoma hepatocelular, no hay ningún acuerdo general en términos de si esto es así, tampoco hay un acuerdo general en términos de selección. Si el carcinoma hepatocelular ocurre es tratado según métodos estándar.

CONCLUSIONES

La hiperplasia nodular regenerativa, como se cree, es una respuesta hiperproliferativa a venopatía obstructiva a su entrada con la resultante perfusión desigual del parénquima hepático. La HNR debería ser incluida en el diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan la hipertensión inexplicada portal. El hepatólogo debería tener un alto índice de sospecha en pacientes con enfermedades sistémicas conocidas para ser asociado con HNR o en los que han tenido una exposición a drogas que han sido relacionadas con HNR. La biopsia de hígado es esencial para el diagnóstico, y actualmente el pilar de tratamiento es la dirección del trastorno subyacente y el control de la hipertensión portal.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Arnott ID, Ghosh S. Portal hypertension in the presence of minimal liver damage in Crohn's disease on long-term azathioprine: possible endothelial cell injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 569-573.
2. Breen DP, Marinaki AM, Arenas M, Hayes PC. Pharmacogenetic association with adverse drug reactions to azathioprine immunosuppressive therapy following liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 826-833.

3. Croquelois A, Blindenbacher A, Terracciano L, Wang X, Langer I, Radtke F, et al. Inducible inactivation of Notch1 causes nodular regenerative hyperplasia in mice. *Hepatology* 2005; 41: 487-496.
4. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990; 11: 787-797.
5. Wanless IR, Peterson P, Das A, Boitnott JK, Moore GW, Bernier V. Hepatic vascular disease and portal hypertension in polycythemia vera and agnogenic myeloid metaplasia: a clinicopathological study of 145 patients examined at autopsy. *Hepatology* 1990; 12: 1166-1174.