

Hospital Docente Clínico Quirúrgico "10 de Octubre"

Enfermedades hepáticas y manifestaciones osteomioarticulares

Dres. Hierro González Alfredo *, **López Mantecón Ana Marta ****, **Guibert Toledano Marlene *****, **Zayas Hernández Damaris ******.

* *Especialista de primer grado en M.G.I y Gastroenterología. Asistente del Dpto. de Clínica. H.D.C.Q. 10 de Octubre.*

** *Especialista de primer grado en M.G.I. y Reumatología. H.D.C.Q. 10 de Octubre.*

*** *Especialista de segundo grado en Reumatología. Profesora auxiliar del departamento de clínica del H.D.C.Q. 10 de Octubre*

**** *Residente de 2do año de Reumatología.H.D.C.Q. 10 de Octubre.*

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas extrahepáticas son frecuentes en las enfermedades hepáticas agudas y crónicas. La mayoría de las veces coexisten con las manifestaciones clínicas propias de la hepatopatía, pero pueden presentarse meses y hasta años antes de que se manifieste la enfermedad hepática o bien aparecer una vez resuelta la misma. Los síntomas y signos extrahepáticos pueden presentarse de forma irrelevante o en otras ocasiones las alteraciones funcionales hepáticas comprometen el funcionamiento de otros órganos dando lugar a cuadros clínicos graves. En el presente artículo se analizarán las características y trascendencia de las manifestaciones osteomioarticulares más frecuentes asociadas a las principales hepatopatías agudas y crónicas.

DESARROLLO

MANIFESTACIONES OSTEOMIOARTICULARES ASOCIADAS A HEPATOPATIAS AGUDAS.

La hepatitis aguda es una entidad que se caracteriza por la inflamación aguda con necrosis del parénquima hepático. Su origen es múltiple: infeccioso, alcohólico, por fármacos y tóxicos, metabólico y autoinmune. De forma general comparten características comunes en cuanto a la sintomatología (1).

La hepatitis viral aguda es una enfermedad infecciosa del hígado, causada por varios virus que se caracteriza por necrosis aguda de los hepatocitos e inflamación.

El cuadro clínico presenta un amplio espectro que va desde formas inaparentes hasta casos de insuficiencia hepática. Las manifestaciones extrahepáticas asociadas son frecuentes y no sue-

len tener relación con la gravedad ni con el tiempo de evolución de las mismas. A pesar de la diversidad de agentes etiológicos, el síndrome clínico es similar, no es posible determinar el agente causal ni por las manifestaciones clínicas ni por los resultados de las pruebas bioquímicas. A pesar de todo esto existen algunas peculiaridades para cada virus que deben analizarse por separado (1,2).

HEPATITIS A

Entre las manifestaciones extrahepáticas, las artralgias y el rash cutáneo son las más frecuentes, presentándose en el 14% y el 11% de los casos respectivamente (3,4,5). Con menor frecuencia se presentan manifestaciones relacionadas con enfermedad por depósito de inmunocomplejos, dados por afectación de las extremidades inferiores y los glúteos donde se depositan inmunocomplejos IgM anti-virus de la hepatitis A (VHA) y complemento en el endotelio vascular. Casos de artritis con vasculitis cutánea se han asociado a crioglobulinemia, pero estas formas de presentación son excepcionales y se han descrito en el segundo periodo de las formas bifásicas o en las formas colestácicas (1,2).

HEPATITIS B

Las manifestaciones extrahepáticas generalmente son debidas al depósito de inmunocomplejos formados por antígenos del virus B (VHB) y sus anticuerpos correspondientes, con una frecuencia superior a la que ocurre en otras hepatitis, entre ellas las artralgias de pequeñas articulaciones de los dedos de las manos y radio carpianas. En raras ocasiones se presentan verdaderas artritis, ocurriendo en el 1% de los casos con hepatitis por virus B agudas. El síndrome poli articular puede ser el primer síntoma y a veces la única manifestación de la enfermedad (4,6).

La artritis y la urticaria pueden preceder en días o semanas al ictero o pueden persistir por semanas después del mismo, a veces están limitadas al periodo prodrómico y en los pacientes que

desarrollan hepatitis crónica activa o son portadores crónicos de esta viremia pueden ocurrir artralgias y artritis.(3)

El síndrome de la enfermedad del suero se manifiesta por urticaria que suele ser la manifestación predominante y puede acompañarse de poliartralgias, artralgias migratorias a veces intensas, que afectan fundamentalmente las articulaciones radiocarpianas, codo, rodillas y tibiotarsianas, fiebre, artritis, proteinuria y hematuria. Los cambios cutáneos pueden convertirse en vasculíticos (púrpura) y preceder a la aparición del ictero (2,4,7)

En la fase de convalecencia o poco después, algunos pacientes pueden presentar una vasculitis necrotizante de características similares a la de la panarteritis nodosa. Esta complicación debe sospecharse cuando en una hepatitis aguda aparece púrpura, anemia, leucocitosis y síntomas órgano específicos (dolor abdominal, artritis, hematuria, hipertensión arterial o síndromes neurológicos). Estas lesiones no guardan relación con la gravedad o duración de la hepatitis (3,4).

Las mialgias son frecuentes en la fase prodrómica de la hepatitis y cursan con enzimas musculares normales por lo que se excluye la miositis como causa de las mismas (4).

Se han descrito casos de pleuritis, pericarditis y de ascitis exudativa en el curso de la hepatitis B, detectándose la presencia de antígeno de superficie de la hepatitis por virus B en los exudados. Algunos casos de pleuritis cursan simultáneamente con artritis, lo que sugiere la naturaleza autoinmune de tales complicaciones (4).

Las complicaciones neurológicas tales como las neuritis periféricas, polirradiculitis, síndrome de Guillain Barre y encefalitis son excepcionales (2,4).

HEPATITIS C.

La característica más importante es su poca expresividad clínica. El 75% de los casos adopta la forma anictérica y otro grupo importante de pacientes adopta la forma inaparente, no obstante se sabe que puede ser responsable de formas

graves de hepatitis, principalmente cuando está asociado a otros virus hepatotrópicos (2).

El 80% de los casos evoluciona a la cronicidad y de ellos un 20% a la cirrosis hepática, a la que pueden llegar después de 10 años de una hepatitis postransfusional (1).

HEPATITIS D.

La infección por este virus tiene un comportamiento clínico particular: la necesidad de la presencia del virus de la hepatitis B para desarrollar la infección por el virus Delta, esto hace que las manifestaciones extrahepáticas sean las mismas que se presentan en el curso de la hepatitis por virus B (8).

HEPATITIS E.

Se comporta clínica y bioquímicamente de forma similar a la hepatitis por virus A (2).

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

La insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) es un síndrome de mal pronóstico que se produce como consecuencia de un déficit súbito de las funciones hepáticas en ausencia de hepatopatía previa y que se caracteriza por tener un curso rápido (inferior a ocho semanas), encefalopatía hepática, una tasa de protrombina inferior al 40% y fallo multiorgánico. No se recogen en la literatura revisada manifestaciones ostiomioarticulares (4).

HEPATITIS AGUDAS POR TÓXICOS Y FÁRMACOS

Las hepatitis agudas por tóxicos representan entre un 2% y 5% de las enfermedades hepáticas, un 10% de los ingresos hospitalarios por hepatitis aguda y del 20% a 50% de las hepatitis fulminantes (1).

La clínica puede ser leve e inespecífica, similar a la de una hepatitis aguda vírica, o tan grave como una hepatitis de curso fulminante (1).

Manifestaciones osteomioarticulares asociadas a hepatopatías crónicas

La hepatitis crónica es una enfermedad producida por diversos agentes patógenos que se caracteriza por procesos inflamatorios y de necrosis celular del tejido hepático durante un período de tiempo superior a los seis meses. La causa más común es la infección por los virus de la hepatitis B o C. Otras causas son la hepatitis autoinmune, la hepatitis medicamentosa y la hepatitis criptogénica.

Se acepta que procesos como la hepatopatía alcohólica, enfermedades de la vía biliar (como la cirrosis biliar primaria) y enfermedades metabólicas (como la enfermedad de Wilson, la hemocromatosis, el déficit de alfa-1-antitripsina), aun cumpliendo las características anteriormente mencionadas, presentan peculiaridades que las hacen específicas (8).

Desde el descubrimiento del VHC en 1988, la incidencia de hepatitis crónicas de etiología desconocida se han reducido de forma drástica. Sin embargo, siguen existiendo pacientes con alteraciones analíticas e histológicas compatibles con hepatitis crónica en los cuales no es posible identificar el agente causal (8).

La sospecha de la existencia de una agente vírico responsable de estas hepatitis crónicas ha hecho de su búsqueda una labor apasionante. Así pues, se han aislado nuevos virus hasta el momento desconocidos a los cuales se ha pretendido atribuir la génesis de estas hepatitis. Dos de estos virus aislados han sido denominados; virus de la hepatitis G (VHG) y TT (TTV). Como en el caso del VHG, no ha sido posible relacionar la presencia de TTV y lesión hepática en los pacientes infectados, así como tampoco se ha podido demostrar su replicación en el parénquima hepático (8).

En el momento actual se están destinando muchos recursos a la búsqueda de nuevos agentes víricos presumiblemente responsables de hepatitis crónicas criptogénicas.

Clínicamente, las hepatitis crónicas se com-

portan de forma asintomática en la mayoría de casos, presentándose en otros una sintomatología inespecífica como astenia o dolor en el hipocondrio derecho. La exploración física tampoco aporta información excepto en fases muy avanzadas. Sólo en algunos casos, generalmente en la hepatitis autoinmune, y con menos frecuencia en hepatitis crónicas de otra etiología, aparecen manifestaciones propias de enfermedad hepática como ictericia, que pueden asociarse a manifestaciones sistémicas como artralgiás, fiebre, lesiones cutáneas, tiroiditis o fibrosis pulmonar (8).

La evolución de la hepatitis crónica viral se produce generalmente a muy largo plazo desde el momento de la infección y puede ser la misma independientemente del agente causal, consistiendo en la instauración de una cirrosis hepática y la posterior aparición de las complicaciones inherentes a la misma (8).

Las manifestaciones extrahepáticas en el contexto de las hepatitis víricas crónicas aparecen fundamentalmente como consecuencia de depósito de inmunocomplejos o fenómenos de inducción de autoinmunidad, aunque la afectación vírica tisular directa también ha sido implicada en algunas manifestaciones (4).

HEPATITIS CRÓNICA B

En los pacientes que desarrollan hepatitis crónica activa o son portadores crónicos de esta viremia pueden ocurrir artralgiás y artritis.(3)

Los pacientes con poliarteritis nodosa presentan positividad de VHB en el 30%-70% de casos. La enfermedad inicial se presenta con eosinofilia, hipertensión, dolor abdominal, fiebre, rash, poliartrosis, poliartralgiás, y progresa hasta afectar riñones, tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central y periférico como parte de una enfermedad multisistémica, caracterizada por una vasculitis necrotizante difusa de vasos de mediano tamaño. El diagnóstico se realiza teniendo en cuenta los elementos clínicos descritos y mediante biopsia cutánea o renal o arteriografía. No existe relación entre la gravedad y el grado de afecta-

ción hepática (frecuentemente quiescente). Es probable una tendencia progresiva a la mejoría si el paciente sobrevive a los primeros años de la vasculitis, por lo que se ha sugerido que la poliarteritis nodosa sería un fenómeno de las fases iniciales de la infección por VHB. La poliarteritis nodosa se induce fundamentalmente por un mecanismo de depósito de inmunocomplejos (9).

El tratamiento tradicional se ha realizado con corticoides e inmunosupresores, con el consiguiente riesgo de exacerbación de la enfermedad vírica. Pero los resultados son, en general, malos. La combinación de tratamiento con corticoides, plasmaféresis e interferón o vidarabina parece prometedora. Son necesarios estudios que contemplen el papel de la medicación antiviral (4).

La crioglobulinemia mixta esencial se encuentra claramente más relacionada con la infección crónica por el VHC, aunque existe una asociación leve con el VHB (4).

HEPATITIS CRÓNICA C

La prevalencia de manifestaciones reumáticas en pacientes con hepatitis C es del 6%, aunque no existen trabajos amplios al respecto. Se han descrito mialgiás, artralgiás, artritis reumatoide, poliartrosis intermitente de grandes y pequeñas articulaciones, así como brotes de eritema nodoso.(10)

Algunos autores sugieren que la artropatía en el curso de una hepatitis C se incluya en el diagnóstico diferencial de cualquier poliartrosis con alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas. Se desconoce si la artropatía y la hepatopatía siguen un curso paralelo o independiente en su evolución. Otros consideran que este virus podría ser el factor desencadenante de la aparición de Artritis Reumatoide en pacientes genéticamente predispuestos (HLA DR4 positivo). Demostraron por Inmunobloting que el 6% de las Artritis Reumatoides tenían infección por HVC, atribuyendo el aumento del factor reumatoide en la hepatitis por virus C a la inducción por el virus de anticuerpos IgG y llegan a sugerir la conveniencia

de realizar estudios serológicos para el HVC en los casos con factor reumatoideo positivo sin causa aparente. (11)

La infección crónica por el VHC se ha relacionado claramente con el desarrollo de fenómenos de autoinmunidad. La crioglobulinemia mixta esencial y las glomerulonefritis membranoproliferativa y membranosa son las enfermedades más frecuentemente relacionadas con la hepatitis C (12).

El HVC es agente etiológico de numerosos casos de Crioglobulinemia Mixta con manifestaciones de vasculitis cutánea, artralgias, debilidad y glomerulonefritis. Los auto-anticuerpos más frecuentemente encontrados son los Anti Nucleares (ANA) y Anti Tiroideos (ATA) cuyos títulos generalmente son más bajos que en las Hepatitis Autoinmune.

La hepatitis por VHC es mucho más frecuente en pacientes con glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa que en la población general (13). La mayoría de los pacientes con glomerulonefritis asociada a VHC presentan un cuadro de crioglobulinemia mixta esencial, caracterizado además por vasculitis, púrpura, y artralgias. Existe una alta prevalencia de positividad para el VHC en pacientes con crioglobulinemia mixta esencial (20%-90%) y los antígenos o el ARN del virus pueden ser detectados en los crioprecipitados procedentes de los pacientes. Sin embargo un 30%-40% no presentan crioglobulinas en el momento de la presentación clínica, a pesar de tener marcadores de infección activa por VHC (14). La patogenia de la crioglobulinemia mixta esencial en el contexto de la infección por VHC no está clara, aunque se ha relacionado con la interacción entre antígenos víricos, anticuerpos y el factor reumatoide (15). Estas manifestaciones no se relacionan con un serotipo concreto.

La terapia con interferón es eficaz en el tratamiento de la crioglobulinemia y de la glomerulonefritis asociada o no a la misma, siempre y cuando se consiga la eliminación del VHC con supresión del

ARN. El índice de respuesta es semejante al de pacientes sin crioglobulinemia. Desafortunadamente, en este contexto de crioglobulinemia y/o glomerulonefritis la terapia con interferón puede dar lugar a efectos secundarios con exacerbación de la vasculitis o de la nefropatía (10,11,16).

Otros cuadros de asociación más controvertida son: la glomerulonefritis membranosa, artralgias, polimiositis, úlceras corneales de Mooren, síndrome de Sjögren (en muchos de estos pacientes se ha hallado el virus en la saliva y alteraciones en las glándulas salivales y lagrimales), vasculitis leucocitoclástica, líquen plano, porfiria cutánea tarda, poliarteritis nodosa, síndrome de Guillain-Barré, infarto cerebral, coma, mononeuritis múltiple, neuropatía periférica, paresia de nervios craneales, tiroiditis de Hashimoto y linfoma no Hodgkin (4, 17,18).

Se han descrito casos de miositis inflamatoria en pacientes infestados por VHC (17)

Las artralgias no son infrecuentes en los pacientes con infección crónica por VHC, y deben alertar al clínico para descartar una crioglobulinemia (3).

El interferón alfa es el tratamiento de elección en todos los casos de hepatitis crónica vírica causada por el virus de la hepatitis B, C o D. En la actualidad se ha demostrado que el tratamiento con terapias combinadas que asocian interferón con otros fármacos antivirales presenta mejores resultados.

Un motivo frecuente de consulta por parte del paciente en tratamiento con interferón está relacionado con los múltiples efectos secundarios inherentes al producto. En la mayoría de los casos, la administración del interferón se acompaña, a las pocas horas de la primera dosis, de un cuadro pseudogripal caracterizado por fiebre (que puede ser alta), escalofríos, artromialgias generalizadas, cefalea y dolor retroocular. Dichos síntomas desaparecen tras las primeras dosis en un período de tiempo comprendido entre los primeros diez o quince días del inicio del tratamiento. Posteriormente, y ya durante todo el tratamiento, el paciente puede presentar sintomatología

inespecífica, predominando en la práctica la astenia. Otros síntomas frecuentes son mialgias, cefaleas, caída de cabello, anorexia y pérdida de peso, falta de concentración e irritabilidad. Algunos de estos efectos secundarios son dosis-dependiente y, lógicamente, la distinta dosificación empleada en cada una de las hepatitis víricas crónicas puede modificar la intensidad de estos síntomas (8).

HEPATITIS AUTOINMUNE

La hepatitis autoinmune comienza en el 25% de las ocasiones como un brote agudo de necrosis hepática indistinguible de cualquier hepatitis aguda de otra etiología. Es más frecuente en mujeres, existiendo dos picos de máxima incidencia: en la juventud y en la menopausia. Deberá sospecharse en aquellos casos negativos para los distintos agentes víricos, sin consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos y con un alto nivel de gammaglobulinas y positividad para los anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso o anti-LKM.(1)

Es posible encontrar trastornos extrahepáticos tanto en el tipo I como en el tipo II de hepatitis autoinmune.

Los trastornos extrahepáticos más comunes asociados a la hepatitis autoinmune de tipo I son la tiroiditis, la enfermedad de Graves, la colitis ulcerosa y la artritis reumatoide (19). Otras afecciones que han sido descritas incluyen uveítis, enfermedad celíaca, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, paniculitis de Weber-Christian y síndrome de CREST (3,4).

Manifestaciones osteomioarticulares de la cirrosis hepática y de las colestasis crónicas intrahepáticas

Los pacientes con cirrosis hepática presentan un gran número de manifestaciones en otros órganos y sistemas que son debidas tanto a las alteraciones de las diversas funciones hepáticas como a la presencia de hipertensión portal. Además, en muchos casos el consumo de alcohol desempeña un papel importante en la aparición de

dichas alteraciones sistémicas y en ocasiones es difícil discernir si éstas son debidas al consumo crónico de alcohol o a la hepatopatía per se. En el caso de las colestasis crónicas intrahepáticas (fundamentalmente cirrosis biliar primaria [CBP] y colangitis esclerosante primaria [CEP]) muchas de las manifestaciones extrahepáticas son debidas a la asociación con otras enfermedades de tipo autoinmune(4)

Los problemas articulares son especialmente frecuentes en la CBP donde pueden adoptar numerosos patrones: artritis erosiva, condrocalcinosis, osteoartropatía hipertrófica, entre el cuatro y cincuenta por ciento de los pacientes. (3). En la misma entidad pueden presentarse síntomas propios de alguna de las numerosas enfermedades de etiología autoinmune con las que se ha demostrado una asociación más o menos clara: polimiositis/dermatomiositis, esclerodermia y síndrome "CREST", síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, enfermedad celíaca y otro gran número de patologías cuya enumeración sería excesivamente prolija (4).

Mención especial por su frecuencia y relevancia merece el efecto de las enfermedades hepáticas sobre el metabolismo óseo. La osteoporosis es un problema frecuente en las hepatopatías crónicas que no se halla limitado a las colestasis prolongadas. Su origen es multifactorial y se encuentran implicados tanto la malabsorción intestinal de calcio y vitamina D, como alteraciones en los mecanismos de recambio óseo inducidos por distintos mediadores, así como por diversos agravantes como el tratamiento corticoide prolongado en el caso de las hepatitis autoinmunes. En las colestasis crónicas debe recordarse la posible existencia de déficits de vitaminas liposolubles, así como la presencia de un síntoma en ocasiones extremadamente incapacitante como el prurito(4).

ENFERMEDADES GENÉTICAS

Las enfermedades genéticas más frecuentes y clínicamente importantes que conducen a disfunción hepática en adultos son la enfermedad

de Wilson, la hemocromatosis hereditaria y la deficiencia de alfa 1-antitripsina

ENFERMEDAD DE WILSON.

Aunque relativamente rara, la enfermedad de Wilson es una de las más frecuentes enfermedades hereditarias del hígado. Es producto de un trastorno autosómico recesivo del transporte de cobre causado por una mutación en el cromosoma 13q 14.3 (20). Un descenso en los niveles de ceruloplasmina sérica que es la principal proteína de transporte del cobre en sangre, es un rasgo característico de la enfermedad (20).

Las manifestaciones clínicas pueden variar desde cuadros graves de cirrosis hepática hasta serios trastornos neurológicos, e incluso, la combinación de ambos, siendo la forma hepática la más frecuente (21).

Las manifestaciones osteomioarticulares ocurren en el 25 al 50% de los casos, entre ellas las más frecuentes son los dolores articulares, como resultado de la osteoporosis, fracturas patológicas, osteomalacia, desmielinización y ostiocondritis disecante, cuya causa es desconocida, la condrocalcinosis, hiperlaxitud articular y artrosis (13,21,22).

Se afecta fundamentalmente el esqueleto axial y las grandes articulaciones, aunque en ocasiones afecta las metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. Su severidad es independiente del grado de afectación neurológico, hepático o renal (12,13).

Su etiopatogenia no es bien conocida, se han encontrado condrocalcinosis y al microscopio, cristales de calcio en el líquido sinovial, en el sinovio y en el cartílago. Teóricamente se relaciona el daño tisular que produce el cobre mediado por oxígeno derivado de los radicales libres (12)

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA (HCH)

Es una enfermedad genética de sobrecarga parenquimatosa de hierro causada por un exceso de la absorción del hierro en el tracto

gastrointestinal. Su depósito en hígado, corazón, páncreas e hipófisis puede conducir a lesión tisular, pérdida de la función y carcinoma hepatocelular (19). Es heredada de una forma autosómica recesiva con una frecuencia del gen de aproximadamente el 6% y una prevalencia estimada de la enfermedad de 1:300 (23,24).

Al comienzo de la enfermedad el hierro se acumula en varios tejidos y produce fatiga, dolor abdominal, artralgias e impotencia. Con la sobrecarga de hierro continua y progresiva, se puede desarrollar diabetes, cirrosis, cardiomiopatías y artritis (3,22,23).

El daño articular puede ocurrir del 20% al 50% de los casos y es de tipo degenerativo. La edad de comienzo se encuentra entre los 26 y 70 años con predominio a los 50, es más frecuente en el sexo masculino y pueden preceder el diagnóstico.

Las articulaciones más afectadas son las metacarpofalángicas y muñecas, pero también las interfalángicas proximales y distales, donde se detectan cambios similares a la osteoartritis desde el punto de vista radiológico o también similares a la condrocalcinosis porque la acompaña en un 50% de los casos pudiéndose encontrar calcificaciones cartilaginosas de la sínfisis del pubis, el ligamento triangular de las muñecas así como de hombros, caderas y rodillas. Se observan depósitos de hemosiderina en las células de revestimiento sinovial (tipo B) y en los condrocitos (25).

DEFICIENCIA DE ALFA 1-ANTITRIPSINA.

Desde su descubrimiento en 1963, ha sido reconocida como la enfermedad genética más común en infantes y niños y como causa de cirrosis y enfermedad hepática descompensada en adultos. La deficiencia afecta entre 1 en 1,600 y 1 en 2,800 bebés nacidos en los Estados Unidos y Europa del norte (26).

La alfa 1-antitripsina es un inhibidor de la proteasa sérica, es producida principalmente en el hígado e inhibe la tripsina, la elastasa neutrofilica,

la colagenasa y la quimi tripsina.

La ictericia persistente en el recién nacido, es la forma de presentación más frecuente de la enfermedad, sin embargo el diagnóstico muchas veces no se realiza hasta la adolescencia o la adultez, momento en el cual puede cursar con dolor abdominal, hepatomegalia o hemorragias varicosas (26. En la adultez no solo se presenta con un cuadro de enfisema pulmonar, sino como hepatitis crónica, cirrosis criptogénica o carcinoma hepatocelular, cuyas manifestaciones ostiomioarticulares son las propias de dichas enfermedades ya descritas en este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1)- Guilera Sarda M. Terapeutica en las enfermedades hepáticas. Hepatitis aguda. Medicina Integral 2000;35(10):437-441.
- 2)- Arus E. Clínica y terapia de las hepatitis virales: En: Bases moleculares para el estudio de las hepatitis virales. Padrón GJ, Arus E, Guillén NG, Jameel Sh, Kamili MS, Marrocco C. La Habana:Elfos Scientiae 1998;43-69.
- 3) CHI ZC, Ma SZ. Rheumatologiz manifestations of hepatic diseases. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2003;2(1):32-7
- 4)-Quintero Carrion E, Sánchez del Rio A, Pardo Balteiro A. Manifestaciones sistemicas de las enfermedades hepáticas. Medicine 2000;(8)11
- 5)-Terault NA, Wright TL. Viral hepatitis A through G: En: Gastrointestinal and Liver Disease. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH., Philadelphia, WB Saunders 1998; 1.129.
- 6)-Weiss TD, Tsai CC, Baldassarre AR, Zucner J. Skin lesions in viral hepatitis. Am J Med 1978;64:269-273.
- 7)- Sarkany I, Graham-Brown RAC. The hepatobiliary system and the skin. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM Austen KF, eds. Dermatology in General medicine, (4^a ed.). New York:McGraw-Hill,1993;2.029-2.045.
- 8)-Ampurdanés SM. Terapéutica en las enfermedades hepáticas. Hepatitis crónica. Medicina Integral 2000;35(10)442-449
- 9)- Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Sanvaget F, Jarrousse B, Lertholar O, et al. Polyarteritis nodosa related hepatitis B virus. A prospective study with long-terms observation of 41 patients. Medicine (Baltimore) 1995; 74: 238-253.
- 10) Vassilopoulos D, Calabrese LH. Rheumatic manifestations of hepatitis C infection .Curr Rheumatol Rep 2003;5 (3) :200-4
- 11) Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Kessel A, Naschitz JE, Zuckerman E. The case for hepatitis C arthritis . Semin Arthritis Rheum 2004;33 (6):375-87
- 12)- Pawlotsky JM, Benyahia M, Andre C, Thung SN, Dikman S, D'Agati V, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. Hepatology 1994; 19: 841-848.
- 13). García-Valdecasas J, Cerezo J, Bernai C, García F, Cerezo S, Umana WO, et al Epidemiology of hepatitis C virus infection in patients with renal disease. J Am Soc Nephrol 1994;5;186-192.
- 14)- Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, Mellor J, Ben Yahia MB, Andre C, et al Extra-hepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. Ann Intern Med 1995; 122: 169-173.
- 15)- Agnello V, Chung RT, Kaplan Lm. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. N Engl J Med 1992; 327: 1.490-1.495.
- 16)- Cresta P, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Vitour D, Poynard T, et al. Response to interferon alpha treatment and disappearance of cryoglobulinaemia in patients infected by hepatitis C virus. Gut 1999; 45: 122-128.
- 17) Wanchu a, Chawla Y, Dhiman RK, Sud A, Bambery P. Paucity of anti-hepatitis C virus antibodies in the serum of Indian patients witch Sjogren's Syndrome and inflamatory myositis. Indian J Pathol microbiol 2003; 46 (2): 191-3
- 18) Taga M, et al. A case of Sjogren "s Syndrome associated with chronic hepatitis C and sarcoidosis. Nihom Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2003;26

(6) : 336-40

19)- Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Genetic predispositions for the immunologic features of chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993; 18: 816-823.

20)- Kalinsky H, Funes A, Zeldin A, Pel-Or Y, Korostishevky M, Gershoni-Baruch R, et al. Novel ATP7B mutation causing Wilson's disease in several israeli ethnic groups. *Hum Mutat* 1998; 11:145-151.

21)- Guerrero FJ. Enfermedad de Wilson. *Hepatology* 2002; 23:643-644.

22)- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like-gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet* 1996;113:399-408.

23)- Adams PC, Chakrabarti S. Genotypic/

phenotypic correlations in genetic hemochromatosis: evolution of diagnostic criteria. *Gastroenterology* 1998;113:319-23.

24)- Oliva R, Sánchez M, Bruguera M, Rodés J. Utilidad clínica de la detección de mutaciones del gen HFE en la hemocromatosis. *Gastroenterología y Hepatología* 2000. Vol 23;9:433-435

25)- Primer on the Rheumatic diseases. Atlanta, Arthritis foundation,2001.

26)- A Cosmea E Ojedab J Torradoc A Carrerac A Castiellad E Zapatae. Alteraciones hepáticas por déficit de alfa-1-antitripsina en adultos. Estudio de 5 pacientes y análisis de los casos publicados en la bibliografía española. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 251 - 256