

# HEPATOPATÍA CRÓNICA EN ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Rodrigo Vázquez Frias M.D.<sup>1</sup>

## RESUMEN

Las enfermedades de la colágena son desórdenes mediados inmunológicamente, caracterizados por compromiso de múltiples órganos. Dentro de éstos pacientes, el incremento de las aminotransferasas es un fenómeno común. No están bien descritas las características del daño ni el significado de la movilización de las aminotransferasas, ya sea en forma transitoria o intermitente, debido a que habitualmente éstos pacientes no son monitoreados desde el punto de vista del funcionamiento hepático y en consecuencia no son completamente estudiados. Se han descrito una variedad de alteraciones hepáticas asociadas a las collagenopatías como la arteritis y congestión hepática, así como también cambios asociados al uso de medicamentos hepatotóxicos, como son el hígado graso e inflamación inespecífica. En algunos casos se han asociado a enfermedades hepáticas bien definidas como la cirrosis biliar primaria, hiperplasia nodular regenerativa del hígado, obliteración de la vena portal, hepatitis autoinmune e infecciosa por virus B y C. También se han descrito desórdenes vasculares como el síndrome de Budd-Chiari. Aunque las enfermedades reumatológicas-

*Palabras claves: Collagenopatías, Hepatopatía crónica, Lupus eritematoso sistémico, Artritis reumatoide juvenil, Síndrome de Sjögren, Esclerodermia, Dermatomiositis juvenil, Hepatitis C, Síndrome antifosfolípido, Hepatopatía en la niñez*

---

<sup>1</sup> Médico Adscrito al Departamento de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Instituto Nacional de Salud, SSA. México. Doctores, Delegación: Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D.F. rova@ yahoo.com

Recibido para publicación: enero 15, 2009  
Aceptado para publicación: julio 15, 2009

son raras en la población general pediátrica, se deberá de sospechar compromiso hepático en todo paciente con enfermedades reumatológicas.

## SUMMARY

Collagen diseases are immunologically mediated disorders characterized by multiple organ involvement. Among patients with collagen diseases, increased serum liver enzymes are a relatively common phenomenon. Liver involvement in patients with connective tissue diseases has been documented but is generally considered rare. Until now, there haven't been well characterized neither the liver involvement nor the meaning of pathologic and intermittent rise of serum liver enzymes in the rheumatologic diseases. Previous treatment with potentially hepatotoxic drugs or coincident viral hepatitis has usually been implicated as the main causes of liver disease in these patients. Although hepatic steatosis and abnormal results on biochemical liver function tests are the most common hepatic abnormalities associated with connective tissue diseases, other less frequent abnormalities have been noted, such as nodular regenerative hyperplasia, portal vein obliteration with portal hypertension, features of primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and rarely portal fibrosis with abnormal lobular architecture. Vascular disorders of the liver also have been described, such as Budd-Chiari syndrome. Although are rare in general pediatric population, we should consider liver involvement in all patient with rheumatologic diseases.

*Key words: Collagen diseases, Liver, Chronic liver disease, Systemic lupus erythematosus, Rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, Scleroderma, Dermatomyositis, Hepatitis C virus, Antiphospholipid antibody syndrome, Liver involvement in childhood*

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de la colágena son desórdenes mediados inmunológicamente, caracterizados por compromiso de múltiples órganos. Ejemplos de éste tipo de enfermedades es el lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren, esclerodermia y dermatomiositis juvenil (DMJ). Dentro de éstos pacientes, el incremento de las aminotransferasas es un fenómeno común<sup>1</sup>. Sin embargo, no están bien descritas las características del daño ni el significado de la movilización de las aminotransferasas, ya sea en forma transitoria o intermitente, debido a que habitualmente estos pacientes no son monitorizados desde el punto de vista del funcionamiento hepático y en consecuencia no son completamente estudiados. Se han descrito una variedad de alteraciones hepáticas asociadas a las colagenopatías como la arteritis y congestión hepática, así como también cambios asociados al uso de medicamentos hepatotóxicos, como son el hígado graso e inflamación inespecífica<sup>2,3</sup>. En algunos casos se han asociado a enfermedades hepáticas bien definidas como la cirrosis biliar primaria, hiperplasia nodular regenerativa del hígado, obliteración de la vena portal, hepatitis autoinmune e infecciosa por virus B y C<sup>1</sup>. También se han descrito desórdenes vasculares como el síndrome de Budd-Chiari. Actualmente no se conoce la frecuencia real con la que se presenta la afección hepática en éste grupo de enfermedades, y aunque se ha referido que es rara, quizá esté subdiagnosticada<sup>3</sup>. La etiología de éste daño hepático se ha atribuido al tratamiento con medicamentos hepatotóxicos, así como a infecciones virales concomitantes, sin embargo, cuando se excluyen éstas posibles causas, queda aún la duda si la afectación hepática es primaria a su padecimiento de base o existe una enfermedad de sobreposición, la cual pudiera explicarse por la naturaleza autoinmune de éste tipo de enfermedades. Existen algunos

reportes en donde después de varios años de evolución de la enfermedad reumatológica, se hacen manifiestos síntomas clínicos y alteraciones en las pruebas de laboratorio de hepatopatía crónica sin que nadie los hubiera sospechado previamente. Además la mayoría de éstos reportes son en pacientes adultos, por lo que la información en pacientes pediátricos es muy poca<sup>3</sup>.

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Es una enfermedad multisistémica que afecta riñón, piel, sistema nervioso, músculo-esquelético, cardiovascular y hematológico. Aunque no está incluido en los criterios diagnósticos, se encuentra compromiso hepático entre el 25% y 50% de los casos, manifestado por ictericia, hepatomegalia o alteraciones en el perfil hepático (elevación de aminotransferasas o fosfatasa alcalina)<sup>4</sup>. Sin embargo, un estudio retrospectivo mostró que sólo el 2.5% de 200 adultos con LES, con Ha-LES suelen acompañarse de sintomatología propia del LES con anormalidad del perfil hepático, probablemente secundario a un mejor control de la enfermedad<sup>5</sup>. La mayoría de los estudios del hígado en LES han sido de población adulta y es poco lo que se sabe en la población pediátrica, aunque se describe que en ésta población las anormalidades de las enzimas hepáticas se ven hasta en un 25% de los pacientes<sup>6</sup>. En algunos casos la afección hepática suele ser la primera manifestación del LES<sup>7</sup>. La elevación de las aminotransferasas y de la fosfatasa alcalina suele ser leve (menor de cuatro veces el límite superior normal)<sup>8</sup>. Histológicamente, los hallazgos más comúnmente encontrados son infiltración grasa y atrofia y necrosis de las células hepáticas centrales, sin embargo, se puede observar infiltrado inflamatorio de predominio en el lobulillo hepático<sup>1,8,9</sup>. Además de los hallazgos encontrados a nivel hepático, se ha documentado hiperplasia nodular, hepatitis granulomatosa, hipertensión portal idiopática, manifestaciones

de cirrosis biliar primaria, desórdenes vasculares, incluyendo Budd-Chiari e infartos hepáticos<sup>10</sup>. También se ha descrito, hasta en el 10% de pacientes con LES en una serie, la presencia de síndrome hemofagocítico, el cual está caracterizado por la proliferación benigna de células mononucleares y cuya manifestación clínica incluye fiebre, citopenias, linfadenopatía y disfunción hepática<sup>11</sup>. Se puede presentar ascitis hasta en un 11% de los pacientes con LES, secundario a inflamación peritoneal y no necesariamente a hipertensión portal<sup>10</sup>. Mackay et al.<sup>12</sup>, fue el primero en establecer una diferencia entre lo que él denominó lupus hepático y la hepatitis lupoide, refiriéndose en esta última a lo que actualmente se conoce como hepatitis autoinmune (HAI). La HAI y la hepatitis asociada a LES (Ha-LES) comparten mecanismos patogénicos y manifestaciones de autoinmunidad, tales como artralgias, hipergammaglobulinemia y la presencia de autoanticuerpos como anticuerpos antinucleares (ANA), anti músculo liso (AML) y anticardiolipina<sup>13</sup>. Sin embargo, existen ciertos criterios que nos permiten diferenciarlas. Los pacientes con Ha-LES suelen acompañarse de sintomatología propia del LES, tal como eritema malar, pericarditis, pleuritis y otras manifestaciones hematológicas como leucopenia y anemia hemolítica, aunque éstas últimas se pueden presentar en la HAI con cirrosis como resultado de hiperesplenismo secundario a hipertensión porta<sup>3</sup>. La HAI se caracteriza por necrosis y un infiltrado linfoideo y de células plasmáticas prominente en el área periportal y en la interfase, que rompe la placa limitante, en ocasiones asociado con actividad inflamatoria en el lobulillo hepático y con presencia de pseudorosetas<sup>14</sup>. En la Ha-LES la inflamación está caracterizada por un leve infiltrado linfoide, casi siempre confinada al lobulillo hepático y ocasionalmente a nivel portal<sup>13</sup>. A pesar de que los hallazgos histológicos en la HAI son característicos, no excluyen la posibilidad de

Ha-LES<sup>15</sup>. En cuanto a los autoanticuerpos, los ANA se encuentran frecuentemente en ambas entidades y hasta una cuarta parte de ambas enfermedades presentan anticuerpos anticardiolipina, sin que éstos permitan establecer una diferenciación. Los AML son más frecuentemente encontrados en la HAI y el anticuerpo anti-P ribosomal está usualmente presente en la Ha-LES, no así en la HAI<sup>16-18</sup>. Otra diferencia se encuentra en la inmunofluorescencia para anti DNA doble cadena en el ensayo de Crithidia luciliae, el cual es negativo en el 98% de los pacientes con HAI, siendo positivo en el 80% a 90% de los Ha-LES<sup>3,15,16</sup>. La presencia de anticuerpos antimicrosomales y anti-tiroglobulina pueden ser indicadores de Ha-LES<sup>6</sup>. La importancia de establecer la diferencia entre HAI y Ha-LES radica en que el tratamiento varía y las complicaciones son diferentes, ya que la HAI puede llevar a enfermedad hepática terminal<sup>13,16</sup>. Debido a que en un mismo paciente, tanto adulto como pediátrico, puede presentarse enfermedad por sobreposición, es decir, coexistir HAI y Ha-LES, se recomienda que en todo paciente con HAI se realice un tamizaje para LES<sup>5,14</sup>. Existen reportes de que ésta asociación es más frecuente en LES juvenil con respecto a adultos, y se sugiere que los niños que se presentan con HAI están en riesgo de desarrollar LES<sup>6</sup>. El LES neonatal es una enfermedad autoinmune infrecuente, cuya principal característica clínica es la afectación cardíaca, específicamente bloqueo cardíaco congénito y lesiones cutáneas. Éstos pacientes pueden presentar compromiso hepatobiliar hasta en el 10% de los casos, en algunos casos con fenotipo de enfermedad por almacenamiento de hierro y posiblemente esté subdiagnosticado y sea mayor la proporción de esta afectación hepatobiliar<sup>19</sup>.

## DERMATOMIOSITIS JUVENIL

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es una enfermedad del tejido conectivo que involucra una

miopatía (músculo estriado) inflamatoria crónica caracterizada por paresia persistente y progresiva de los músculos proximales e inflamación de la piel. Se denomina polimiositis cuando hay ausencia de lesión dérmica y es rara en pediatría. La dermatomiositis juvenil presenta dos características distintivas que son la vasculitis y la calcinosis. Se presenta primordialmente entre los 5 y 14 años de edad, con un predominio en las mujeres a razón de 2:120. Se caracteriza por lesiones dérmicas (eritema en heliótropo), edema periorbitario, teleangiectasias capilares palpebrales. Además existen lesiones eritematosas hipertróficas en las superficies óseas y en la piel de los nudillos (signo de Göttron). Las manifestaciones sistémicas incluyen disfagia, neumonitis intersticial, broncoaspiración y manifestaciones cardíacas. La artritis es común en las articulaciones grandes y pequeñas, además de mialgias, paresia de las cinturas pélvica y escapular, así como gran debilidad de los músculos del cuello. En casi la mitad de los niños se presenta taquicardia, por compromiso cardíaco. Pueden presentarse alteraciones gastrointestinales caracterizadas por dificultad para la deglución, masticación, expulsión de secreciones, así como úlceras, perforaciones y hemorragias del tubo digestivo. En cuanto a las pruebas de laboratorio suelen estar incrementadas la velocidad de sedimentación globular y la concentración de gammaglobulinas, pero los datos más específicos son el aumento de las creatinin-fosfoquinasa (CPK), aldolasa, alaninoaminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y deshidrogenasa láctica (DHL)<sup>20</sup>. Al igual que en otras colagenopatías, en la dermatomiositis, el compromiso hepático no ha sido reportado como una manifestación frecuente y no suele sospecharse éste, ya que la dermatomiositis es la enfermedad de tejido conectivo que más frecuentemente presenta elevación de aminotransferasas y ésta forma parte del espectro normal de la enfermedad. Se ha

reportado en biopsias hepáticas de pacientes adultos con dermatomiositis la presencia de hígado graso, congestión hepática, cirrosis biliar primaria y arteritis<sup>1</sup>. Existen algunos casos reportados en la literatura, todos ellos en población adulta, que sugieren asociación entre DMJ con infección por virus de hepatitis C (VHC), aunque por el momento no existe evidencia directa de que la infección por VHC DM<sup>21</sup>.

## **ESCLERODERMIA**

El espectro de la esclerodermia incluye tanto formas localizadas de la enfermedad, que son las más frecuentes en la edad pediátrica, formas generalizadas, también llamada esclerosis sistémica, pseudoesclerodermia y otras como la enfermedad injerto contra huésped o secundaria a medicamentos y toxinas<sup>46</sup>. La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica que involucra piel, pulmón, corazón, tracto gastrointestinal, riñón y sistema músculo-esquelético. Tiene tres manifestaciones principales que son fibrosis de los tejidos, vasculopatía de pequeños vasos sanguíneos y una respuesta autoinmune asociada con autoanticuerpos específicos. El síndrome CREST (Calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción Esofágica, esclerodactilia y Telangiectasia) es una forma de esclerodermia limitada<sup>3,10</sup>. El compromiso hepático es considerado raro, pero hay reportes de que se presenta hasta en el 8.8% de los pacientes<sup>23,24</sup>. La cirrosis biliar primaria es la afección hepática más comúnmente encontrada en pacientes con esclerodermia, y los pacientes con cirrosis biliar primaria presentan manifestaciones clínicas de esclerodermia hasta en un 18%<sup>4</sup>. Se ha reportado además la presencia de hígado graso y congestión hepática<sup>1</sup>. La hiperplasia nodular regenerativa se observa de forma poco frecuente en pacientes con esclerodermia, y que pudiera corresponder a un estadio temprano de cirrosis biliar primaria. Existen observaciones aisladas de hipertensión

portal idiopática, ruptura espontánea del hígado, infarto masivo hepático con necrosis masiva y obstrucción ductal hepática secundaria a vasculitis. Hay reportes de sobreposición de esclerodermia con HAI<sup>25</sup>. Todos los reportes de hepatopatía asociada a esclerosis múltiple están referidos en pacientes adultos, no así en edad pediátrica<sup>26,27</sup>.

## ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL

El término de artritis reumatoide juvenil (ARJ) se utiliza para describir la condición de sinovitis crónica de la infancia, que se presenta antes de los 16 años, con una duración mínima de la artritis (definida como inflamación o dolor y limitación de una articulación) de 6 semanas, y que se divide en 3 subtipos: sistémica, poliarticular y oligoarticular. En el caso de la forma sistémica se presenta hepatomegalia y esplenomegalia como una de las manifestaciones extraarticulares, así como incremento de las aminotransferasas<sup>28</sup>. La hepatomegalia tiende a disminuir conforme la enfermedad es tratada y suele acompañarse de un incremento leve de las aminotransferasas<sup>29</sup>. La biopsia hepática muestra colección de células inflamatorias periportales no específicas e hiperplasia de las células de Kupffer<sup>29</sup>. Se ha reportado presencia de hígado graso y congestión hepática<sup>1</sup>. Al igual que en otras enfermedades del tejido conectivo, se puede presentar hepatopatía secundaria al uso de medicamentos. Hasta el 60% de los niños que reciben terapia prolongada con salicilatos, presentan incremento de las aminotransferasas. El ácido acetilsalicílico causa daño hepático reversible dosis-dependiente y usualmente es asintomática y solo cursa con elevación discreta de las aminotransferasas y la biopsia muestra una hepatitis focal no específica. Otros antiinflamatorios no esteroideos causan en menor frecuencia hepatotoxicidad y de menor intensidad<sup>29</sup>. El uso de metotrexate se ha relacionado con dos formas de toxicidad, una elevación benigna

aguda y transitoria de las aminotransferasas y fibrosis hepática que puede progresar a cirrosis. La biopsia hepática es necesaria para establecer el grado de la misma. Estudios en adultos han demostrado que el uso de metotrexate por tiempo prolongado es seguro, específicamente cuando la dosis acumulada es baja. Sin embargo, de forma ocasional, los pacientes pueden desarrollar lesión hepática. Las manifestaciones histopatológicas que se observaron fueron gran variabilidad en el tamaño del núcleo, hígado graso, lipogranulomas, hiperplasia de las células de Kupffer y fibrosis periportal<sup>30</sup>. La frecuencia de anomalías bioquímicas y el índice de masa corporal parecen ser factores de riesgo para el incremento de lesión hepática<sup>31</sup>. La hepatomegalia persistente con un evolución prolongada de la ARJ debe hacer sospechar de amiloidosis secundaria<sup>29</sup>. Se ha reportado asociación de ARJ con Budd-Chiari<sup>32</sup>. Existen reportes de sobreposición de ARJ y HAI, así como con colangitis autoinmune<sup>33-35</sup>. El síndrome de Felty, caracterizado por artritis reumatoide, esplenomegalia y leucopenia, se encuentra asociado con hepatomegalia y ligera elevación de las aminotransferasas y fosfatasa alcalina. La lesión inicial parece ser obliteración de las vénulas portales lo que ocasiona hipertensión porta. El daño hepático puede progresar a hiperplasia nodular regenerativa, fibrosis del tracto porta<sup>14,36</sup>. Se puede presentar síndrome de activación macrófagica asociada a ARJ, al igual que a muchas otras enfermedades del tejido conectivo durante la niñez, como LES, DMJ y enfermedad de Kawasaki. Es una enfermedad sistémica grave que pertenece a un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por linfocitosis hemofagocítica. Se caracteriza clínicamente por fiebre alta que no remite, síndrome purpúrico, sangrado de mucosas, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, compromiso del sistema nervioso central (irritabilidad, cefalea, crisis convulsivas, coma), ocasionalmente falla pulmonar, compromiso cardíaco (miocardiopatía dilatada,

derrame pericárdico) e compromiso renal (hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico)<sup>37</sup>.

## **SÍNDROME DE SJÖGREN**

Consiste en queratoconjuntivitis, xerostomía, hipertrofia de las glándulas salivales y autoanticuerpos. También cursan con fenómeno de Raynaud, aclorhidria, alopecia, esplenomegalia y leucopenia. El compromiso hepático en éste síndrome era considerado raro, sin embargo, hasta un 14% de los pacientes pediátricos tienen una enfermedad hepática subclínica<sup>38</sup>. La presencia de anticuerpos antimitocondriales es frecuente y aquellos pacientes que los presentan desarrollan lesiones que se parecen a cirrosis biliar primaria, inclusive en pacientes con niveles de aminotransferasas normales, lo que parece indicar que los AAM, son un indicador de hepatopatía en éstos pacientes<sup>10,29,39</sup>. Existen reportes de asociación entre el síndrome de Sjögren y hepatitis granulomatosa en pacientes adultos<sup>40</sup>.

## **SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO**

El síndrome antifosfolípido (SAAF) está caracterizado por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico) en asociación con síntomas que incluyen trombosis venosa/arterial, trombocitopenia y/o pérdidas fetales recurrentes<sup>41</sup>. Las manifestaciones hepáticas en SAF son diversas, generalmente relacionadas con eventos trombóticos. La principal manifestación de compromiso hepático en el SAAF es el síndrome de Budd-Chiari, causado principalmente por obstrucción de la vena hepática o de la vena cava inferior. Otras complicaciones hepáticas son la hiperplasia nodular regenerativa, enfermedad veno-oclusiva, infarto hepático, oclusión de las venas hepáticas pequeñas, cirrosis biliar e hipertensión portal<sup>42</sup>. En los últimos 10 años se ha descrito la asociación

entre SAAF y hepatitis autoinmune (HAI) casos, todos ellos en adultos. En un alto porcentaje de pacientes con HAI, a diferencia de otras hepatopatías, se ha documentado la presencia de anticuerpos anticardiolipinas, sin embargo, no se puede establecer el diagnóstico de SAAF ya que no presentan evento trombótico asociado<sup>43</sup>.

## **ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO E INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C**

Existe una prevalencia importante de manifestaciones autoinmunes en pacientes con infección por VHC. Hasta un 70% de los pacientes presentan autoanticuerpos y cursan con manifestaciones clínicas de autoinmunidad entre el 20% y 30%. Al parecer el VHC participa como disparador de la enfermedad autoinmune al inducir disfunción de la respuesta humoral y/o celular de la inmunidad. Una disfunción predominantemente humoral permite la formación de crioglobulinas, autoanticuerpos y la formación y depósito de complejos inmunes con la consecuente glomerulonefritis o vasculitis. Una disfunción mixta (humoral y celular) lleva a manifestaciones de tiroiditis, LES o artritis reumatoide; mientras que una disfunción predominantemente celular en respuesta a la infección por VHC puede manifestarse por DMJ, síndrome de Sjögren, HAI e incluso progresar a neoplasias hematológicas de bajo grado<sup>1,44-48</sup>. Las asociaciones autoinmunes reportadas con infección por VHC justifican su consideración en el diagnóstico diferencial de los pacientes con enfermedades reumáticas. La importancia en la detección de autoinmunidad asociada a VHC está fundamentada en las secuelas que tiene la infección crónica por VHC tales como cirrosis, carcinoma hepatocelular y neoplasias hematológicas, así como la potencial exacerbación de la infección de VHC por la inmunosupresión de la enfermedad auto- inmune

y la elección de la intervención terapéutica<sup>47</sup>. En conclusión, aunque las enfermedades de la colágena son raras en la población general pediátrica y mucho más aún el compromiso hepático, se deberá sospechar éste en todo paciente con enfermedades reumatológicas y realizar estudios dirigidos a detectar a tiempo alteraciones hepáticas concomitantes, con el objetivo de ofrecer, en aquellos que así lo ameriten, un tratamiento específico. Se deberá tener la sospecha y descartar la infección por virus hepatótrofos, en especial virus de hepatitis C, en todo paciente con enfermedades del tejido conectivo.

## Referencias

1. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, Nakajima M, Watanabe S, Kitami N, et al. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver* 2000; 20: 366–373
2. Matsumoto T. A pathologic study of hepatic lesions in patients with collagen diseases. *Kanzo* 1998; 39: 218–220
3. Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 345–349
4. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 123–129
5. Fox RA, Reichlin MW, Reichlin M, Isenberg DA. Liver function abnormalities in SLE (abstract). *Br J Rheumatol* 1997; 36 (Suppl): S10
6. Irving KS, Sen D, Tahir H, Pilkington C, Isenberg DA. A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with systemic lupus erythematosus—a retrospective review of cases. *Rheumatology* 2007; 46: 1171–1173
7. Lu MCh, Li KJ, Hsieh SCh, Wu ChH, Yu ChL. Lupus-related advanced liver involvement as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 471–475
8. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1980; 69: 187–194
9. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD. The liver in SLE. *Q J Med* 1984; 211: 401–409
10. Malnick S, Melzer E, Sokolowski N, Basevitz A. The involvement of the Liver in Systemic Diseases. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 69–80
11. Tsuji T, Ohno S, Ishigatsubo Y. Liver manifestations in systemic lupus erythematosus: high incidence of hemophagocytic syndrome. *J Rheum* 2002; 29: 1576
12. Mackay IR, Taft LJ, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1959; 1: 65–69
13. Leggett BA. The liver in systemic lupus erythematosus. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 84–88
14. Usta Y, Gurakan F, Akcoren Z, Ozen S. An overlap syndrome involving autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus in childhood. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2764–2767
15. Van Hoek B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 1996; 48: 244–253
16. Gurian LE, Rogoff TM, Ware AJ, Jordan RE, Combes B, Gilliam JN. The immunologic diagnosis of chronic active “autoimmune” hepatitis: distinction from systemic lupus erythematosus. *Hepatology* 1985; 5: 397–402
17. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorder. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682–698
18. Hulseley M, Goldstein R, Scully L, Surbeck W, Reichlin M. Anti-ribosomal P antibodies in systemic lupus erythematosus: a case control study correlating hepatic and renal disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 74: 252–256
19. Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP. Hepatobiliary Disease in Neonatal Lupus: Prevalence and Clinical Characteristics in Cases Enrolled in a National Registry. *Pediatrics* 2002; 109: 1–4. DOI: 10.1542/peds.109.1.e11
20. Ladrón de Guevara SG. Dermatomiositis Juvenil. En: Navales CX. Temas de pediatría. Asociación Mexicana de Pediatría, A.C.: Medicina Interna. McGraw-Hill Interamericana. México D.F. 2002: 249–251
21. Toshikuni N, Torigoe R, Mitsunaga M, Omoto A, Nakashima K. Dermatomyositis associated with hepatocellular carcinoma in an elderly female patient with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1641–1644
22. Murray KJ, Laxer RM. Scleroderma in children and adolescents. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28: 603–624
23. Bartholomew LIG, Cain JC, Winkelmann RK, Baggenstoss AH. Chronic disease of the liver with systemic scleroderma. *Am J Dig Dis* 1964; 9: 43–55
24. D’Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969; 46: 428–440

25. Marie I, Levesque H, Tranvouez JL, Francois A, Riachi G, Cailleux N, et al. Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis: a new overlap syndrome? *Rheumatology* 2001; 40: 102-106
26. Foeldvari I, Zhavania M, Birdi N, Cuttica RJ, de Oliveira SHF, Dent PB, et al. Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 556-559
27. Foeldvari I. Systemic sclerosis in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (Suppl 3): iii28-iii29
28. Carbajal RL, Cruz OF. Artritis Reumatoide Juvenil. En: Novales CX. *Temas de pediatría. Asociación Mexicana de Pediatría, A.C.: Medicina Interna. McGraw-Hill Interamericana. México D.F. 2002: 185-214*
29. Farrell MK, Bucuvalas JC. Systemic Disease and the liver. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (ed.). *Liver Disease in Children. Third edition. EUA; Cambridge University Press, 2007: 897-927*
30. Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 381-391
31. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH. The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1999; 134: 47-52
32. Mitchell MC, Boitnott JK, Kaufman S, Cameron JL, Maddrey WC. Budd-Chiari syndrome: etiology, diagnosis and management. *Medicine* 1982; 61: 199-218
33. Fathalla BM, Goldsmith DP, Pascasio JM, Baldrige A. Development of autoimmune hepatitis in a child with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis during therapy with etanercept. *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 297-298
34. Nobili V, Devito R, Comparcola D, Cortis E, Sartorelli MR, Marcellini M. Juvenile idiopathic arthritis associated with autoimmune hepatitis type 2. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 157-158
35. Koga Y, Kuromaru R, Takada H, Hara T. Juvenile idiopathic arthritis associated with autoimmune thyroid disorders and autoimmune colangitis. *Rheumatology* 2001; 40: 942-943
36. Thorne C, Urowitz MD, Wanless I. Liver disease in Felty's syndrome. *Am J Med* 1982; 73: 35-40
37. Cortis E, Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Pædiatrica* 2006; 95 (Suppl 452): 38-41
38. Kaplan MJ, Ike RW. The liver is a common non-exocrine target in primary Sjögren's syndrome: A retrospective review. *BMC Gastroenterol.* 2002; 2: 21
39. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994; 338: 745-748
40. Miller EB, Shichmanter R, Friedman JA, Sokolowski N. Granulomatous Hepatitis and Sjogren 's syndrome: An Association. *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 36: 153-158
41. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309e11
42. Utham I, Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2007; 46: 1641-47
43. Liaskos Ch, Rigopoulou E, Zachou K, Giorgiadou S, Gatselis N, Papamihali R, et al. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin antibodies in patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Autoimm* 2005; 24: 251-260
44. McMurray RW. Hepatitis C-associated autoimmune disorders. *Rheumat Dis Clin N Am* 1998; 24: 363-374
45. Ramos-Casals M, Loustand-Ratti V, De Vita S, Zehner M, Bosch JA, Toussirot E, et al. Sjögren Syndrome Associated With Hepatitis C Virus A Multicenter Analysis of 137 Cases. *Medicine* 2005; 84: 81- 89
46. Chkravarty EF. Viral infection and reactivation in autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2949-2957
47. Ramos-Casals M, Muñoz S, Zerón PB. Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome: trigger or mimic? *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 869-884
48. Ferri S, Muratori L, Lenzi M, Granito A, Bianchi FB, Vergani D. HCV and autoimmunity. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1678-1685