

## Enfermedades reumatológicas más frecuentes en pacientes con enfermedad hepática autoinmune en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre el 2008 al 2013, Lima, Perú

The most common rheumatic diseases in patients with autoimmune liver disease in the Hospital Arzobispo Loayza from 2008 -2013, Lima, Peru

Mileydy Paredes Millán<sup>1a</sup>, Nataly Juliana Chirinos Montes<sup>1a</sup>, Anthony Martinez Apaza<sup>1a</sup>, Adelina Lozano<sup>1b</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Alumno; <sup>b</sup> Médico Gastroenterólogo.

Recibido: 12-03-2014; Aprobado: 26 -06-2014

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar las enfermedades reumatológicas autoinmunes más frecuentes en pacientes con enfermedad hepática autoinmune en el Hospital Arzobispo Loayza (HAL) desde el 2008 - 2013. **Materiales y métodos:** Este estudio es descriptivo, retrospectivo y transversal donde se analizaron 125 historias clínicas, del servicio de Gastroenterología del Hospital Arzobispo Loayza (HAL), Lima, Perú. Solo 86 pacientes cumplían con los criterios diagnósticos de Enfermedad hepática autoinmune, de los cuales 46 tenían diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI), 39 cirrosis biliar primaria (CBP) y solo 1 Colangitis esclerosante primaria (CEP). Se buscó las características clínicas y de laboratorios más frecuentes en nuestro grupo de estudio y la frecuencia de casos en el HAL. **Resultados:** De los 46 pacientes con HAI, 16 (34,78%) tuvieron diagnóstico de enfermedad reumatológica autoinmune concomitante. De estos, 7 (15,22%) pacientes fueron diagnosticados con enfermedad de Sjogren (ES), 6 (13,04%) con Lupus eritematoso sistémico (LES) y 3 (6,52%) con Artritis Reumatoide (AR). Se encontró 39 pacientes con CBP, 18 (46,15%) presentaron una enfermedad reumatológica, de los cuales 12 (30,77%) tuvieron ES, 3 (7,69%) LES y 3 (7,69%) AR. Se halló 1 paciente con diagnóstico de CEP, mujer de 60 años la cual no tenía enfermedad reumática concurrente. **Conclusiones:** Nuestro estudio muestra que la ES es la enfermedad reumática más común en pacientes con HAI y CBP, seguido de LES y AR, esto nos lleva a buscar estas patologías en pacientes con enfermedad hepática autoinmune con sintomatología reumatológica y viceversa. **Palabras clave:** Hepatitis autoinmune; Cirrosis biliar primaria; Reumatología (fuente: DeCS BIREME).

### ABSTRACT

**Objective:** To identify the most common autoimmune rheumatic diseases in patients with autoimmune liver disease in the Hospital Arzobispo Loayza (HAL) from 2008 -2013. **Materials and methods:** This is a transversal and descriptive study, we analyzed 125 medical records, only 86 patients fulfill the diagnostic criteria for autoimmune liver disease, of whom 46 had diagnosis of autoimmune hepatitis(AIH), 39 primary biliary cirrhosis(PBC) and just 1 primary sclerosing cholangitis (PSC). In our study group we looked for the clinical and laboratory characteristics most common and the frequency of cases in the HAL. **Results:** Of the 46 patients with AIH, 16 (34.78%) were diagnosed with autoimmune rheumatic disease concurrence. Of these, 7 (15.22%) patients had Sjogren's Disease (SD), 6 (13.04%) had systemic lupus erythematosus (SLE) and 3 (6.52%) had rheumatoid arthritis (RA). We found 39 patients with PBC, 18 (46.15%) had other associated extrahepatic autoimmune disease, of whom 12 (30.77%) had SD, 3 (7.69%) SLE and 3 (7.69%) RA. One patient had the diagnosis of PSC, a sixty year old woman that had no concurrence with rheumatic disease. **Conclusions:** In our study was found that SD is the most common rheumatic disease in patients with AIH and PBC, followed by SLE and RA, this leads us to look for these diseases in patients with autoimmune liver disease with rheumatic symptoms and vice versa.

**Key words:** Hepatitis, autoimmune; Liver cirrhosis, biliary; Rheumatology (source: MeSH NLM).

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas de origen inmunológico constituyen luego de la enfermedad alcohólica y viral; una de las principales causas de hepatopatía crónica y cirrosis en el mundo<sup>(1)</sup>. Dentro de las enfermedades hepáticas de origen inmunológico están la hepatitis autoinmune (HAI), la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP)<sup>(2,3)</sup>. La presentación de estas enfermedades es heterogénea y tiene un curso variable. Las manifestaciones clínicas van desde pacientes asintomáticos, síntomas debilitantes hasta falla hepática fulminante<sup>(3,4)</sup>.

En Perú solo se encontró un estudio en relación a enfermedad hepática autoinmune. Hay evidencia de estudios previos<sup>(5,6)</sup>; donde se encuentra asociación de enfermedades hepáticas autoinmunes con enfermedades reumáticas como ES, LES y AR<sup>(7-11)</sup>. La enfermedad con mayor asociación con enfermedades reumáticas es la cirrosis biliar primaria.

El propósito de este estudio es determinar cuáles son las enfermedades reumáticas de origen inmunológico más frecuentes en los pacientes con enfermedad hepática autoinmune, atendidos en el HAL en un periodo de 6 años, así como la frecuencia de casos, las características clínicas y de laboratorio más comunes.

Citar como: Chirinos Montes NJ, Martinez Apaza A, Paredes Millán M, Lozano A. Enfermedades reumatológicas más frecuentes en pacientes con enfermedad hepática autoinmune en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre el 2008 al 2013, Lima, Perú. Rev Gastroenterol Peru. 2014;34(4):305-10.

**MATERIALES Y MÉTODOS**

Nuestro estudio es descriptivo, retrospectivo y transversal. El Departamento de Estadística nos proporcionó el número de historias clínicas de 193, que fueron registrados como enfermedad hepática autoinmune, en la hoja de registro diario de atención del Hospital Arzobispo Loayza - Unidad del Hígado entre los años 2008 al 2013, de los cuales se encuentran en archivos 125 historias clínicas, luego de revisarlas mediante una ficha de recolección, solo 86 pacientes cumplían con los criterios diagnósticos de Enfermedad hepática autoinmune, de los cuales 46 tenían el diagnóstico de HAI, 39 CBP y solo 1 tenía el diagnóstico de CEP; 39 pacientes fueron excluidos del estudio por no cumplir con todos los criterios diagnósticos para enfermedad hepática autoinmune, presentar historia clínica incompleta y/o presentar una hepatopatía de etiología no autoinmune.

De los 46 pacientes con HAI, 37 de ellos tenían biopsia compatible y cumplían los criterios diagnósticos, 9 pacientes no tuvieron biopsia, en los cuales se aplicó la puntuación de Hepatitis autoinmune del International Autoimmune Hepatitis Group, con lo cual se confirmó el diagnóstico <sup>(12)</sup>.

De los 39 pacientes con CBP, 29 (74,35%) tuvieron AMA (+) y características clínicas con un patrón colestásico. Los 10 pacientes con AMA (-) tuvieron biopsia compatible con CBP y patrón bioquímico de colestasis con características e IgG elevada con ANA positivo. Lo cual nos permite un diagnóstico compatible con CBP, AMA (-) que para algunos autores también lo denominan colangiopatía autoinmune <sup>(13)</sup>. Una vez diagnosticada la Enfermedad Hepática Autoinmune se buscó la presencia de alguna enfermedad de origen autoinmune reumatológica.

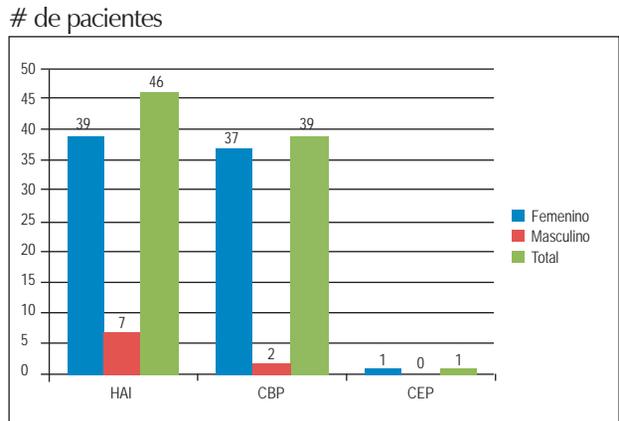
Además se buscó las características clínicas y de laboratorios más frecuentes en nuestro grupo de estudio y la frecuencia de casos en el HAL.

Luego de realizar la recolección de datos, esta información se transcribió en el programa Excel 2010, posteriormente se usó el STATA10 para analizar toda la información y se obtuvieron los resultados, que serán descritos posteriormente.

Durante la recolección de datos, se respetó en todo momento la confidencialidad de los pacientes, no se tomaron en cuenta los nombres o historia clínica y cada ficha tenía un código de registro que los diferenciaba.

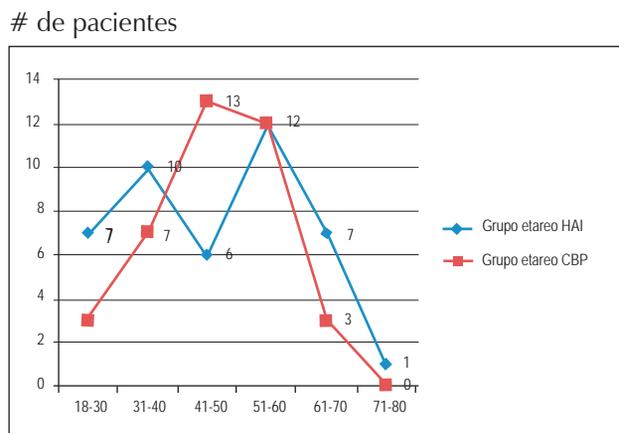
**RESULTADOS**

Se revisaron 86 historias de pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática autoinmune (Figura 1).



**Figura 1.** Frecuencia de casos de enfermedades hepáticas autoinmunes.

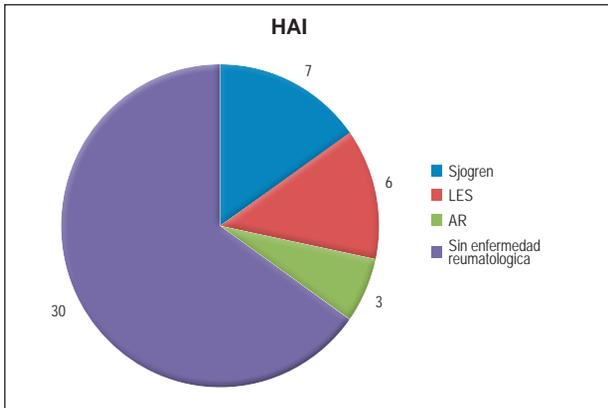
De los 46 pacientes con HAI, 39 (84,78%) fueron mujeres y 7 (15,22%) varones. Con un rango de edad de 18 a 76 años con una media de 46,74 años. La enfermedad era más frecuente entre los 51 a 60 años (Figuras 1 y 2).



**Figura 2.** Grupo etario en hepatitis autoinmune (HAI) y cirrosis biliar primaria (CBP).

Todos los pacientes fueron diagnosticados con los criterios del grupo internacional de hepatitis autoinmune, para lo cual se requiere la determinación de niveles de aminotransferasas séricas y de gammaglobulinas elevadas; detección de ANA y/o SMA, o en su ausencia, anti-LKM1; y examen histológico de biopsia hepática compatible. Nueve pacientes no contaban con histología, por lo que se aplicó el sistema de puntaje original revisado del grupo internacional de hepatitis autoinmune y se obtuvo un puntaje mayor a 15, que les otorga un diagnóstico definitivo de HAI <sup>(12)</sup>.

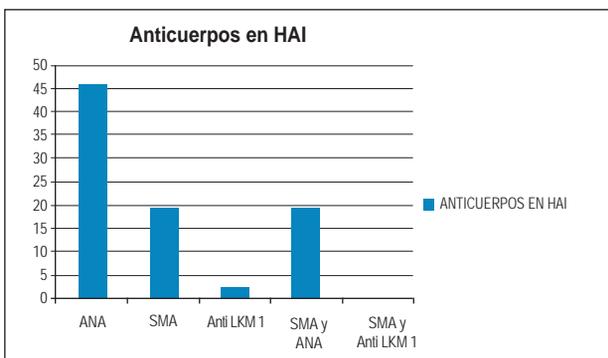
Del total de la población con hepatitis autoinmune, 16 (34,78%) pacientes tuvieron diagnóstico de enfermedad reumatológica autoinmune asociada. De estos, 7 (15,22%) fueron diagnosticados con ES, 6 (13,04%) LES y 3 (6,52%) AR. No se encontraron otras enfermedades reumatológicas (Figura 3).



**Figura 3.** Concurrencia de enfermedades reumáticas autoinmunes en hepatitis autoinmune (HAI).

Los síntomas más frecuentes fueron ictericia (45,65%), dolor abdominal (32,61%), hepatomegalia (13,04%), ascitis (13,04%). Entre los exámenes de laboratorio la elevación de las transaminasas e IgG en 97,83% fueron las alteraciones bioquímicas más frecuentes. Los resultados de análisis inmunológicos fueron: ANA(+) (100%), mientras que una menor proporción fue SMA(+) (41,30%) y anti LKM1(+) (4,35%), (Figura 4 y Tabla 1).

# de pacientes



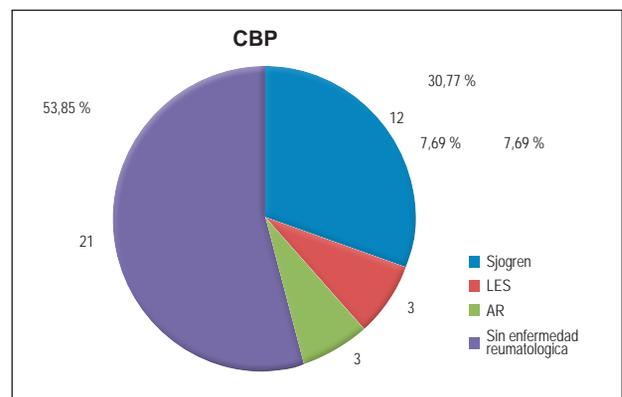
**Figura 4.** Frecuencia de anticuerpos en hepatitis autoinmune (HAI).

**Tabla 1.** Características clínicas más frecuentes en pacientes con hepatitis autoinmune.

Clínica	(N° de pacientes)	Frecuencia (%)
Ictericia	21	45,65
Dolor abdominal	15	32,61
Hepatomegalia	6	13,04
Ascitis	6	13,04
Anorexia	5	10,87
Fiebre	3	6,52
Fatiga	1	2,17

Se encontraron 39 (45,35%) pacientes con diagnóstico de CBP, de estos 37 (94,87%) fueron mujeres y 2 (5,13%) varones. Con un rango de edad de 27 a 68 años siendo más frecuente entre los 41 y 50 años (Figuras 1 y 2)

El diagnóstico de estos pacientes se realizó mediante: 1) Bioquímica de colestasis e histología positiva, con evidencia de colangitis destructiva crónica no supurativa. 2) Resultado de AMA positivo acompañado de histología compatible con CBP. 3) Presencia de AMA acompañada de características clínicas y curso clásico de CBP con bioquímica de colestasis, sin hallazgos histológicos (13). Luego de obtener la población de pacientes con CBP se encontró que 18 (46,15%) presentaban otra enfermedad autoinmune reumatológica coexistente, de los cuales 12 (30,77%) tenían ES, 3 (7,69%) LES y 3 (7,69%) AR (Figura 5).



**Figura 5.** Concurrencia de enfermedades reumáticas autoinmunes en cirrosis biliar primaria (CBP).

Dentro de las características clínicas más frecuentes están prurito, ictericia, fatiga y hepatoesplenomegalia. La elevación de la FA se vio en el 94,85% y AMA (+) en el 74,35%. (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características clínicas más frecuentes en pacientes con cirrosis biliar primaria.

Clínica	(N° de pacientes)	Frecuencia (%)
Prurito	22	56,41
Ictericia	21	53,85
Hepatomegalia	19	48,72
Esplenomegalia	19	48,72
Xantomas	16	41,03
Fatiga	15	38,46
Dolor Abdominal	10	25,64
Ascitis	4	10,26
Fiebre	3	7,69
Nauseas	2	5,13
Vómitos	1	2,56
Hematemesis	1	2,56

Se halló 1 paciente con diagnóstico de colangitis esclerosante primaria, mujer de 60 años la cual no tenía enfermedad reumática asociada.

Dentro de los criterios de diagnóstico de las enfermedades hepáticas autoinmunes estuvo la exclusión de las hepatitis virales y en todos los casos los marcadores para virus B y C de nuestros pacientes estudiados fueron negativos al igual que los antecedentes de ingesta de alcohol o drogas hepatotóxicas.

## DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en el HAL donde se evalúa la frecuencia de enfermedades reumatológicas autoinmunes en pacientes con enfermedad hepática autoinmune. Pocos estudios a nivel mundial se han realizado buscando asociación entre estas entidades, sin embargo; se ha visto que es frecuente ver coexistencia de enfermedad hepática autoinmune con algunas enfermedades como ES, LES y AR <sup>(14-16)</sup>.

La enfermedad autoinmune más estudiada y la que tiene mayor asociación es CBP, luego HAI. CEP no tiene asociación significativa con enfermedades reumáticas autoinmunes, pero tiene una gran asociación con enfermedades inflamatorias del intestino, cuyo origen también tiene un componente de origen inmunológico <sup>(2)</sup>.

En este estudio de 46 pacientes con HAI, las características demográficas respetaron los patrones observados en otras series encontrándose una neta predominancia femenina (84,78% vs 15,22%) con una relación de 5,5:1, así como un promedio de edad de 46,72 años (Figuras 1 y 2).

Todos los estudios encontrados a nivel mundial han tenido como población inicial pacientes con enfermedad reumática autoinmune, a diferencia del nuestro, que inicia con población hepática autoinmune en búsqueda de la enfermedad reumática autoinmune.

En un estudio que se realizó en México, de los 95 pacientes con ES se encontró 2 (2,10%) con HAI <sup>(16)</sup>, otro estudio americano mostró que de los 58 pacientes con ES, 1 (1,7%) tenía HAI <sup>(17)</sup>, Lindgren también reporta una prevalencia de esta enfermedad en 4% de los pacientes con ES <sup>(18)</sup>. Con respecto a HAI y LES, en Reino Unido se estudió 177 pacientes con LES, 4 (1,06%) tenían HAI y de 92 pacientes con LES juvenil, 9 (9,78%) presentaron HAI <sup>(18)</sup>, además se encontró un reporte de casos de 4 pacientes con LES juvenil y HAI concomitante <sup>(7)</sup>. Otro estudio en Sao Paulo describe 143 pacientes con HAI, 3 (2,09%) presentaron AR <sup>(11)</sup>. En 1975 se publica que pacientes con AR activa con frecuencia tienen hepato-esplenomegalia y características bioquímicas de enfermedad hepática, esto varía según el grado de

actividad de la enfermedad articular y la enzima más elevada es la fosfatasa alcalina <sup>(19,20)</sup>.

A diferencia de las series anteriormente referidas la ES es la enfermedad reumática más común en pacientes con HAI, seguido de LES y AR. Sería recomendable volver a validar nuestros resultados en evaluaciones prospectivas de pacientes con Hepatitis Autoinmune, dado que una de las limitantes de nuestro estudio es que es una revisión retrospectiva con datos tomados de historias clínicas.

CBP es una enfermedad colestásica crónica, lo que conduce a fibrosis progresiva del hígado y finalmente a la cirrosis. La mayoría de los casos se diagnostican en la actualidad en países desarrollados en pacientes asintomáticos <sup>(2)</sup>. En nuestro país, el diagnóstico sigue siendo en pacientes sintomáticos o que por hallazgo de laboratorio no tienen síntomas pero sí alteraciones de los datos bioquímicos o inmunológicos.

De nuestros 39 pacientes (45,35%) con diagnóstico de CBP, se encontró una relación de M:H de 18,5:1, teniendo como grupo etario más frecuente 41-50 y de 51 a 60 años y una media de 47,52 años, las mujeres se ven mayormente afectadas, con una relación mujer / varón de 9/1 <sup>(3)</sup>. La edad media de aparición de la enfermedad es de 50 años lo que coincide con nuestros datos. En nuestra serie de pacientes la predominancia es sexo femenino, en una proporción mayor a lo que la literatura señala probablemente porque tradicionalmente el HAL fue para pacientes del sexo femenino.

Luego de obtener la población de pacientes con CBP, se encontró que 18 pacientes (46,15%) presentaban otra enfermedad reumatológica autoinmune coexistente, de los cuales 12 tuvieron (30,77%), 3 LES (7,69%) y 3 AR (7,69%). En el estudio realizado en China en el 2013, se establece la frecuencia y características clínicas de enfermedades del tejido conectivo en una cohorte de pacientes con CBP, de los 322 pacientes, 150 (46,6%) tenían 1 o más enfermedad del tejido conectivo. La más común fue ES con 121 (36,2%) casos, 12 (3,7%) con LES y 9 (2,8%) con AR <sup>(21)</sup>. Reino Unido realiza una cohorte en el 2003 con 160 pacientes con CBP, 53% de estos tenían una condición autoinmune asociada. 38 (24%) tenían Fenómeno de Raynaud, 40 (25%) ES, 37 (23%) enfermedad tiroidea autoinmune, 27 (17%) AR, 2 (1%) LES <sup>(22)</sup>. USA en el 2005 enrola 1032 pacientes de 23 centros de referencia para enfermedad hepática y se encontró que 103 (10%) tenían AR, 102 (10%) ES, 27 (3%) LES <sup>(23)</sup>. En estos dos últimos estudios también se encuentran relación con esclerodermia, tiroiditis autoinmune, fenómeno de raynaud y polimiositis que no se hallaron en estos años estudiados.

Otro estudio grande realizado en Italia con una cohorte de 170 pacientes con CBP encuentran que

**Tabla 3.** Concurrencia de cirrosis biliar primaria (CBP) con enfermedades reumatológicas en cohortes realizadas en diferentes países <sup>(22-25)</sup>.

	Wang et al China 2013	Wall et al United Kingdom 2003	Marasii Et al Italia 2001	Gershwin et al USA 2005
CBP	322	160	170	1032
CTDs en CBP	150 (46,6%)	84 (53%)	62 (36,5%)	-
CBP SS	121 (37,6%)	40 (25%)	6 (3,5%)	102 (10%)
CBP LES	12 (3,7%)	2 (1,3%)	3 (1,8%)	27 (3%)
CBP AR	9 (2,8%)	27 (17%)	3 (1,8%)	103 (10%)

62 (36,5%) pacientes con enfermedad del tejido conectivo, la enfermedad más común fue esclerosis sistémica, 6 (3,5%) pacientes tuvieron ES, 3 (1,8%) LES al igual que AR <sup>(24)</sup>. Se ha encontrado estudios donde la concurrencia de CBP con AR es 1,7% - 5,5% <sup>(20,21, 25)</sup> (Tabla 3).

Según muestra la literatura existen variaciones en la frecuencia con las diferentes enfermedades autoinmunes asociadas, en relación a las diferentes áreas geográficas estudiadas. En nuestro estudio al igual que los otros hay una mayor frecuencia con ES. En esta enfermedad el lugar no exocrino más afectado es el hígado. Hay mayor frecuencia de afectación de este órgano cuando los pacientes presentan pruebas anormales pulmonares, renales y hematológicas <sup>(26)</sup>. Los valores de concurrencia encontrados se encuentran en los amplios rangos hallados en los diferentes países. Una de las limitantes de este estudio fue su evaluación retrospectiva que no nos permite evaluar la presencia de otras enfermedades autoinmunes no descritas, probablemente porque fueron asintomáticas y no se buscaron.

La enfermedad hepática autoinmune comparte predisposición genética, manifestaciones clínicas, marcadores serológicos, mecanismos patogénicos y terapias con las enfermedades reumáticas. Sin embargo, el compromiso hepático no se considera como una característica significativa en las enfermedades reumatológicas.

La presentación de estas enfermedades hepáticas es heterogénea y tiene un curso variable. Las manifestaciones clínicas van desde pacientes asintomáticos, síntomas debilitantes hasta falla hepática fulminante <sup>(3,6)</sup>. En estadios avanzados y no tratada la sobrevida es de 40% a los 6 meses después del diagnóstico y al menos, el 40% de los sobrevivientes desarrolla cirrosis. En nuestro estudio se obtuvo información de las características clínicas y de laboratorio más frecuentes en estas enfermedades. Si bien la mayoría de los pacientes con HAI fueron diagnosticados por tener solo elevación de enzimas hepáticas, en otros pacientes el diagnóstico se hizo en la

búsqueda de la etiología de la enfermedad crónica con manifestaciones de enfermedad progresiva como dolor abdominal, hepatomegalia y ascitis.

Por otro lado las características clínicas más frecuentes en pacientes con CBP fueron prurito, ictericia, hepato-esplenomegalia y fatiga los cuales también coinciden con los estudios realizados en esta población y son un claro indicio que el diagnóstico en la mayoría de los casos es en estadios avanzados de la enfermedad.

Las manifestaciones reumáticas pueden enmascarar aparición de la enfermedad hepática autoinmune y viceversa por lo que se debería buscar estas patologías si el paciente tiene alguna sintomatología. Se necesitan más estudios para determinar si existe evidencia de la presencia de una enfermedad concomitante y si la aparición combinada de estas puede proporcionar nuevos conocimientos en su etiopatogenia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dávalos M, Román R, Bustios C, Zumaeta E, Yabar A. [Hepatitis autoinmune: Formas clínicas y factores relacionados con la respuesta al tratamiento](#). Rev Gastroenterol Peru. 2004;24(4):305-13.
- Feld JJ, Heathcote EJ. [Epidemiology of autoimmune liver disease](#). J Gastroenterol Hepatol. 2003;18(10):1118-28.
- Krawitt EL. [Autoimmune hepatitis](#). N Engl J Med. 2006;354(1):54-66.
- Czaja AJ, Freese DK; American Association for the Study of Liver Disease. [Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis](#). Hepatology. 2002;36(2):479-97.
- Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U. [Primary biliary cirrhosis](#). Semin Immunopathol. 2009 Sep;31(3):283-307. doi: 10.1007/s00281-009-0164-5.
- Neuberger JM. Primary biliary cirrhosis. Medicine. 2007;35:79-82.
- Deen ME, Porta G, Fiorot FJ, Campos LM, Sallum AM, Silva CA. [Autoimmune hepatitis and juvenile systemic lupus erythematosus](#). Lupus. 2009 Jul;18(8):747-51. doi: 10.1177/0961203308100559.
- Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. [A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus](#). Rheumatology (Oxford). 1999 Oct;38(10):917-32.
- Czaja AJ. [Autoimmune liver disease and rheumatic manifestations](#). Curr Opin Rheumatol. 2007 Jan;19(1):74-80.

10. Abraham S, Begum S, Isenberg D. [Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases](#). *Ann Rheum Dis*. 2004 Feb;63(2):123-9.
11. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G, Caçado EL, Miura I, Pugliese R, et al. [Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background](#). *J Clin Gastroenterol*. 2008 Mar;42(3):300-5. doi: 10.1097/MCG.0b013e31802dbdfc.
12. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. [Diagnosis and management of autoimmune hepatitis](#). *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):2193-213. doi: 10.1002/hep.23584.
13. [Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis](#). *Hepatology Research*. 2014;44(Suppl. 1):71-90.
14. Hansen BU, Lindgren S, Eriksson S, Henricsson V, Larsson A, Manthorpe R, et al. [Clinical and immunological features of Sjogren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis with emphasis on focal sialadenitis](#). *Acta Med Scand*. 1988;224(6):611-9.
15. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. [Liver involvement in primary Sjogren's syndrome](#). *Br J Rheumatol*. 1994 Aug;33(8):745-8.
16. Montano-Loza AJ, Crispin-Acuna JC, Remes-Troche JM, Uribe M. [Abnormal hepatic biochemistries and clinical liver disease in patients with primary Sjogren's syndrome](#). *Ann Hepatol*. 2007 Jul-Sep;6(3):150-5.
17. Lindgren S, Manthorpe R, Eriksson S. [Autoimmune liver disease in patients with primary Sjogren's syndrome](#). *J Hepatol*. 1994 Mar;20(3):354-8.
18. 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 (Oxford)*. 2007 Jul;46(7):1171-3.
19. Ruderman EM, Crawford JM, Maier A, Liu JJ, Gravalles EM, Weinblatt ME. [Histologic liver abnormalities in an autopsy series of patients with rheumatoid arthritis](#). *Br J Rheumatol*. 1997 Feb;36(2):210-3.
20. Rau R, Pfenninger K, Boni A. [Liver function tests and liver biopsies in patients with rheumatoid arthritis](#). *Ann Rheum Dis*. 1975 April;34(2):198-9.
21. Wang L, Zhang FC, Chen H, Zhang X, Xu D, Li YZ, et al. [Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study](#). *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 21;19(31):5131-7. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5131.
22. Watt FE, James OF, Jones DE. [Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study](#). *QJM*. 2004 Jul;97(7):397-406.
23. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al. [Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients](#). *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1194-202.
24. Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Ferrari P. [Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients](#). *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11):1046-9.
25. Caramella C, Avouac J, Sogni P, Puéchal X, Kahan A, Allanore Y. [Association between rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis](#). *Joint Bone Spine*. 2007 May;74(3):279-81.
26. Kaplan MJ, Ike RW. [The liver is a common non-exocrine target in primary Sjogren's syndrome: a retrospective review](#). *BMC Gastroenterol*. 2002;2:21.

**Correspondencia:**

Paredes Millán Mileydy  
 Av. Cesar Vallejo 410. Urb. Lucyana, Carabayllo. Lima, Perú  
[mileydy.paredes@upch.pe](mailto:mileydy.paredes@upch.pe)