

Síndrome de Turner como causa de cirrosis hepática



Turner syndrome as a cause of liver cirrhosis

El síndrome de Turner se caracteriza por talla baja, disgenesia gonadal y unos hallazgos fenotípicos característicos asociados a monosomía parcial o total del cromosoma X¹. El espectro clínico es muy amplio y puede asociarse a hipotiroidismo, enfermedades autoinmunes, coartación de la aorta, valvulopatías, diabetes mellitus, etc. Es frecuente que presenten hipertransaminasemia, hecho que clásicamente se ha asociado a toxicidad por la terapia hormonal o a esteatosis hepática debido a los factores asociados; diabetes mellitus, dislipemia, etc. La presencia de cirrosis hepática en estas pacientes ha sido poco documentada.

Presentamos el caso de una mujer de 24 años que entre sus antecedentes destacó el diagnóstico a los 10 meses de síndrome de Turner a raíz de talla baja. A los 4 años por déficit de GH recibió tratamiento durante 12 años con hormona del crecimiento. Como anomalías asociadas presentó una tiroiditis de Hashimoto diagnosticada a los 7 años en tratamiento sustitutivo con levotiroxina y un síndrome de Gilbert. Se inició tratamiento con estrógenos a los 11 años y posteriormente con progesterona para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. En una analítica de seguimiento a los 21 años se le detectó una alteración del perfil hepático con hipertransaminasemia y colestasis leve (AST 43 U/l, ALT 40 U/l, GGT 139 U/l, FA 134 U/l, bilirrubina total 2,8 mg/dl y conjugada 0,8 mg/dl). Inicialmente se atribuyó a toxicidad por estradiol/norgestrel y se sustituyó por etinilestradiol/drospirenona y finalmente por persistencia de la alteración de la biología hepática se inició tratamiento con levonorgestrel/etinilestradiol. Al no haber mejoría en los parámetros de la biología hepática se remite a hepatología para valoración.

Durante la visita, la paciente no refiere consumo de alcohol, ni hábito tabáquico, ni toma de otros medicamentos diferentes de los previamente mencionados. La exploración física no presenta anomalías destacables. La paciente tiene un IMC 23,5 kg/m². Se realizó un estudio etiológico completo con serología para las hepatitis víricas negativo (HBsAg y Ac-VHC negativos), perfil de autoinmunidad negativo (Ac. anti-mitocondriales y M2, Ac. anti-LKM 1, ANA, Ac. anti-SLA y LC1, Ac. anti-gp210 y Ac. anti-células parietales). Se descartó la enfermedad de Wilson, la hemocromatosis y el déficit de alfa-1-antitripsina. También se hizo un test genético de celiaquía que fue negativo para todos los alelos. Se realizó un estudio metabólico que mostraba colesterol, triglicéridos, glucosa e insulina dentro de los parámetros normales. La ecografía hepática mostró un hígado heterogéneo con signos de hipertensión portal con hipertrofia del lóbulo caudado y una gran esplenomegalia de 184 mm sin ascitis (fig. 1). La biopsia hepática mostró la presencia de puentes de fibrosis que delimitaban macro y micro nódulos con leve actividad necro inflamatoria lobelar y esteatosis leve, que confirmó el diagnóstico de cirrosis hepática sin ninguna alteración que pudiese orientar sobre la etiología de la misma (fig. 2). La endoscopia digestiva alta no mostró varices esofágicas.

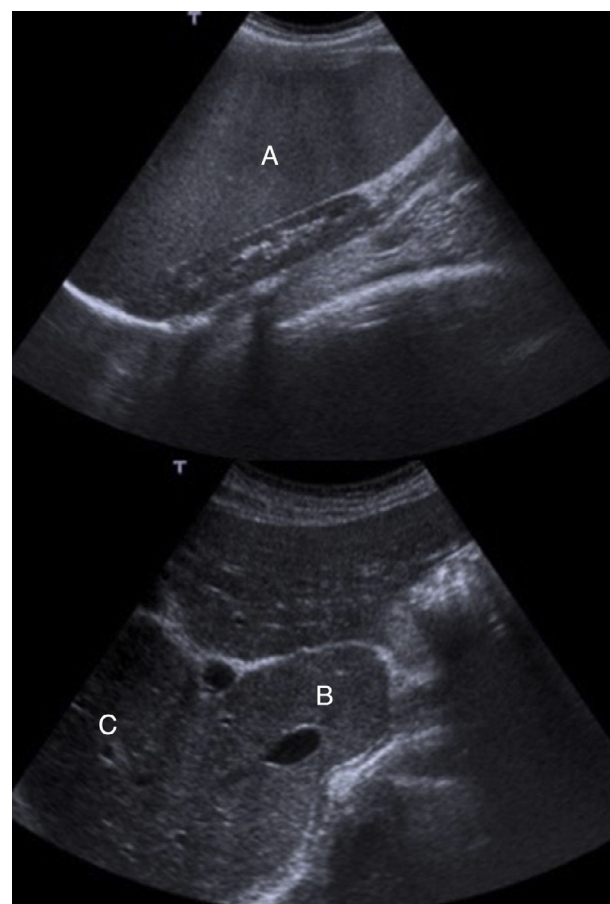


Figura 1 Ecografía hepática. En los cortes mostrados se aprecian los signos característicos de cirrosis hepática: A) Esplenomegalia de 184 mm; B) Hipertrofia del lóbulo caudado, y C) Hipotrofia del lóbulo hepático derecho.

Es frecuente que los pacientes con síndrome de Turner presenten alteraciones del perfil hepático por diferentes causas². Clásicamente, las alteraciones del perfil hepático se han atribuido a esteatosis hepática por la mayor

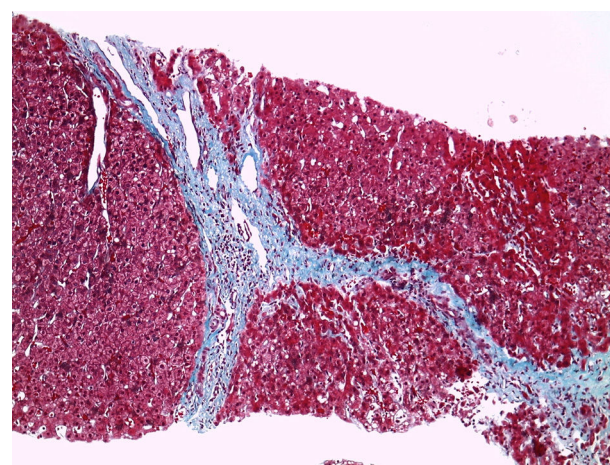


Figura 2 Corte de la biopsia hepática con tinción de tricrómico de Masson a $\times 100$ mostrando puentes de fibrosis.

incidencia de obesidad y de diabetes mellitus en estos pacientes y a toxicidad por el tratamiento con estrógenos³, si bien estos últimos no han demostrado ser causantes de toxicidad hepática^{4,5}.

Es conocido que la esteatohepatitis no alcohólica que evoluciona a cirrosis hepática hay una desaparición de la esteatosis hepática por lo se podría especular que este pudiera ser el origen de la cirrosis en nuestra paciente. Sin embargo, no presentó ningún factor asociado a la misma dado que no tiene sobrepeso, diabetes ni dislipemia.

En nuestra paciente se realizó directamente una biopsia hepática debido a los claros signos ecográficos de cirrosis. No obstante, es importante considerar la potencial utilidad de una elastografía de transición para evaluar la posible presencia de fibrosis hepática como método precoz de detección en los pacientes con síndrome de Turner.

En la actualidad, el síndrome de Turner se considera una causa poco frecuente y poco conocida de cirrosis hepática, sin embargo se ha descrito un riesgo 5 veces superior frente a la población general⁶. El mecanismo fisiopatológico que se postula en la etiopatogenia, cuando se han descartado otras causas de la misma, es por cambios en la microvascularización hepática que condiciona hipoxia tisular local, cambios fibróticos y atrofia asociado a la hipótesis de que esto se deba a la monosomía del cromosoma x. Según la distribución de las lesiones puede asociarse a hipertensión portal presinusoidal o sinusoidal^{2,5}.

En la literatura hay reportados 2 casos con cirrosis hepática establecida por síndrome de Turner en una mujer rusa y en otra israelí que no han podido ser analizados por estar en el idioma original. Sin embargo hay comunicados 4 trasplantes hepáticos en pacientes con síndrome de Turner⁷. En 2 de los explantes se describe venopatía obliterativa portal que probablemente en el conjunto de alteraciones de la microvascularización juegue un papel importante en el desarrollo de la cirrosis^{2,7}. En un tercer caso se describe atrofia hepática sin fibrosis asociada a hipotrofia del sistema venoso portal intrahepático, conocido como síndrome de Cruveilhier-Baumgarten, que cursa con hipertensión portal presinusoidal^{8,9}. Del cuarto caso no se dispone de información publicada sobre el explante se trata de una paciente con una sarcoidosis pulmonar y hallazgo de granulomas no caseificantes en la biopsia hepática¹⁰.

En conclusión, las pacientes con síndrome de Turner tienen mayor riesgo de presentar cirrosis hepática que la población general, por lo que a falta de más estudios se debería valorar hacer una monitorización hepática más estrecha sobre todo en aquellas con alteración de la biología hepática.

Bibliografía

1. Ríos Orbañanos I, Vela Desojo A, Martínez-Indart L, Grau Bolado G, Rodríguez Estevez A, Rica Echevarria I. Turner syndrome: From birth to adulthood. *Endocrinol Nutr.* 2015;62:499–506.
2. Roulot D. Liver involvement in Turner syndrome. *Liver Int.* 2013;33:24–30.
3. Larizza D, Locatelli M, Vitali L, Viganò C, Calcaterra V, Tinelli C, et al. Serum liver enzymes in Turner syndrome. *Eur J Pediatr.* 2000;159:143–8.
4. Thevenot T, Dhote R, Tulliez M, Baverel F, Permal S, Rabineau D, et al. Turner syndrome and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Ann Med Interne.* 1998;149:295–6.
5. Sylvén L, Hagenfeldt K, Bröndum-Nielsen K, von Schoultz B. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. *Acta Endocrinol.* 1991;125:359–65.
6. Roulot D, Degott C, Chazouillères O, Oberti F, Calès P, Carbonell N, et al. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology.* 2004;39:239–47.
7. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:147–58.
8. Kawabata S, Sakamoto S, Honda M, Hayashida S, Yamamoto H, Mikami Y, et al. Liver transplantation for a patient with Turner syndrome presenting severe portal hypertension: A case report and literature review. *Surg Case Reports.* 2016;2:68.
9. Aucejo F, Ibrahim Z, Hashimoto K, Quintini C, Kelly D, Vogt D, et al. Cruveilhier-Baumgarten disease in a patient with Turner syndrome: Case report of a rare indication for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:299–302.
10. Chintanaboina J, Shah PR, Riley TR. An unusual occurrence of hepatic granulomas and secondary sitosterolemia in turner syndrome. *Case Rep Med.* 2015;2015:186718.

Salvador Machlab^a, Mireia Miquel^{a,b}, Tania Voltà^a, Maria Rosa Escoda^c y Mercedes Vergara^{a,b,*}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Corporación Sanitaria Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

^b CIBERhed Instituto Carlos III, Madrid, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Corporación Sanitaria Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mvergara@tauli.cat (M. Vergara).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.05.014>
0210-5705/

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.