

Hiperplasia nodular regenerativa del hígado secundaria a uso de azatioprina por trasplante renal previo, tratado con trasplante combinado hepático y renal

Álvaro Urzúa M.¹, Julián Cordero O.¹, Jorge Morales B.²,
Erwin Buckel G.³, Luis Contreras M.⁴ y Javier Brahm B.^{1,3}

¹Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile
²Unidad de Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
³Unidad de Trasplante, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
⁴Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

Conflicto de intereses
Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 13 de noviembre de 2012
Aceptado: 15 de febrero de 2013

Correspondencia a:
Dr. Javier Brahm B.
Hospital Clínico
Universidad de Chile
Sección de Gastroenterología
Departamento de Medicina Interna.
Santos Dumont
999, Independencia,
Santiago, Chile.
E-mail: jbrahm@redclinicauchile.cl

Combined hepatic and renal transplant after nodular regenerative hyperplasia of the liver secondary to azathioprine in renal transplant patient

Nodular regenerative hyperplasia is an uncommon condition, characterized by the presence of regenerative nodules with minimal or absence of fibrosis, which can lead to non-cirrhotic portal hypertension. There are numerous diseases, conditions and drugs that can cause it. Thiopurines, a group of immunosuppressors used in transplanted patients, has been linked to this entity. We report a case of a renal transplant woman, who has been on chronic therapy with azathioprine and that develops portal hypertension and end-stage renal disease, undergoing combined hepatic and renal transplant. Histological examination of the explanted liver was compatible with nodular regenerative hyperplasia. How azathioprine causes this entity is unknown, but endothelial vascular damage in a dose-dependent manner is postulated as the main mechanism. To our knowledge, this is the first case report of a renal transplant patient who develops nodular regenerative hyperplasia of the liver in association with azathioprine, and undergoes combined hepatic and renal transplant, with a favorable outcome 5 years post procedure.

Key words: Nodular regenerative hyperplasia of the liver, azathioprine, liver transplantation, renal transplantation.

Introducción

La hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado es una condición infrecuente, caracterizada por transformación difusa del parénquima hepático, el cual es reemplazado por nódulos con ausencia o mínima fibrosis¹. Es considerada habitualmente un proceso benigno, que se presenta con mayor prevalencia posterior a los 60 años. Forma parte de las afecciones hepáticas que causan hipertensión portal no cirrótica (HPNC) de origen intrahepático².

Existen diversas enfermedades, condiciones y medicamentos asociados al desarrollo de esta entidad, existiendo consenso en que la mayor parte se asocia a daño vascular, siendo la trombofilia o hipercoagulabilidad un evento central, reconocido hasta en 50% de los pacientes³. Esto conduce a venopatía portal secundaria a trombosis u obstrucción, en el contexto de hipercoagulabilidad o daño endotelial (incluido el generado por autoinmunidad)².

Histológicamente se caracteriza por la presencia de múltiples nódulos de 1 a 2 mm de diámetro que comprometen el hígado en forma difusa. Los nódulos están separados por zonas de atrofia con condensación

de las fibras de reticulina sin presencia de fibrosis en tinciones tricrómicas. En ocasiones el cambio es sutil y sólo es demostrado con tinción de retículo, la que debe ser hecha en forma rutinaria en biopsias hepáticas para descartar esta entidad.

La historia natural de la enfermedad es habitualmente benigna, siendo la mayoría de los casos de progresión lenta o incluso permaneciendo asintomáticos. El pronóstico habitualmente lo determina la progresión de la hipertensión portal, la que en general es menos agresiva que en casos asociados a cirrosis, con una sobrevida que puede llegar a 90% a los 5 años^{2,4}.

Dentro de los medicamentos asociados a esta entidad se encuentran las tiopurinas, grupo de inmunosupresores utilizados en múltiples enfermedades autoinmunes y como terapia de inmunosupresión en el trasplante de diversos órganos, incluido el renal⁵.

Presentamos el caso de una paciente trasplantada renal que recibió azatioprina durante 10 años y que desarrolla un cuadro de hipertensión portal moderada, con leve compromiso de la función hepática, que evoluciona además, con deterioro progresivo de la función renal, requiriendo de un doble trasplante hepático y renal.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 50 años, de sexo femenino, con antecedente de trasplante renal en 1987 secundario a glomerulonefritis crónica, usuaria de azatioprina durante 10 años, suspendida por sospecha de daño hepático. También con antecedente de diabetes *mellitus* tipo 2, en tratamiento con insulina. Es referida desde nefrología a hepatología debido a elementos de hipertensión portal y esplenomegalia.

No presenta en la historia clínica antecedente de ingesta de alcohol. Relata cinco transfusiones. En los antecedentes familiares destaca una probable neoplasia hepática en su padre, desconociéndose si tenía cirrosis. Al momento del primer control se encontraba en tratamiento con tacrolimus 2 mg, prednisona 5 mg, insulina NPH, omeprazol 20 mg, propranolol, candesartán y cefradina.

Al examen físico, en primer control, se detectó palidez leve e ictericia mínima. Al examen abdominal no había hepatomegalia, pero sí evidente e importante esplenomegalia, sin masas abdominales. Sin edema de extremidades inferiores.

De la analítica sanguínea destacaba: pancitopenia, con hematocrito 34%, leucocitos 2780 y plaquetas 60.400/mm³. Bilirrubina total 0,8 mg/dL; GOT 11 UI/L (VN<15 UI/L), GPT 14 UI/L (VN<17 UI/L), FA 162 UI/L (VN<170 UI/L), GGT 102 UI/L (VN<55 UI/L), protrombina 65%, albúmina 4,2 g/dL; creatinina 2,1 mg/dL y nitrógeno ureico 31 mg/dL. Ecografía abdominal: esplenomegalia 19-20 cm, hígado normal, sin ascitis. Tomografía computada de hígado: aspecto de daño hepático crónico, esplenomegalia 20 cm, dilatación de vena porta y esplénica y sin ascitis. HBsAg y Anti VHC negativos, anticuerpos anti-nucleares, anticuerpos anti músculo liso, anticuerpos anti LKM-1 y anticuerpos antimitocondriales negativos. Ferritina 107 (VN 12-150), con saturación de transferrina de 25%. Endoscopia digestiva alta con várices esofágicas grado II-III.

Se complementa estudio con angiorresonancia que muestra signos de daño hepático crónico con hígado disminuido de tamaño, nodular y heterogéneo. Aumento de tamaño del caudado, esplenomegalia, trombosis parcial de la vena esplénica y ausencia de ascitis. Además, signos de daño renal crónico.

En analítica de control, la protrombina se mantiene entre 45 y 60% y las plaquetas aproximadamente en 60.000/mm³, por lo que se define no realizar biopsia transyugular. Inicialmente se había planteado uso de TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) para manejo de la hipertensión portal, pero posteriormente se desestima en vista de que no había otras indicaciones que apoyaran su uso como ascitis refractaria o hemorragia digestiva variceal no controlada con ligaduras.

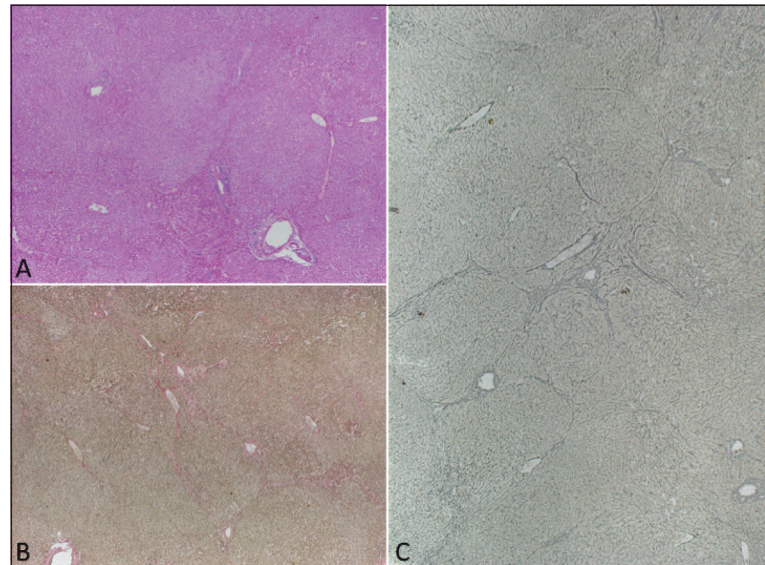


Figura 1: A. Biopsia hepática con hepatocitos dispuestos en patrón nodular en tinción de rutina (HE 40X); B. Ausencia de fibrosis perinodular en tinción tricrómica (Van Gieson 40X) y C. Aspecto nodular por condensación de fibras reticulares demostrado en tinción de retículo (40X).

El hallazgo de hipertensión portal con poco compromiso de la función hepática hace plantear la posibilidad de una HNR o enfermedad veno oclusiva secundaria al uso de azatioprina.

Debido a la progresión de falla renal se define trasplante renal en una paciente con hipertensión portal. La hipertensión portal de origen no cirrótico secundaria a azatioprina, habitualmente progresa aunque se haya suspendido el fármaco, sobre todo en los casos en que suspendido el fármaco no se observa reversibilidad⁵, situación observada en nuestra paciente. Sabiendo que, a pesar de suspendido el fármaco, la enfermedad iba a avanzar y tomando en cuenta la edad de la paciente (sobrevida considerable), el riesgo asociado a una futura cirugía de trasplante, y sus co-morbilidades, se decide enlistar para doble trasplante hepático y renal, el que se realiza en junio de 2006 con buena evolución posterior. La biopsia del hígado explantado muestra hiperplasia nodular difusa con hepatocitos que se disponen en trabéculas discretamente engrosadas, observando sinusoides dilatados y comprimidos en algunos nódulos (Figura 1A). Además, septos fibrovasculares finos que se extienden de espacios porta al parénquima, sin conectarse con otros espacios. Había ausencia de fibrosis en tinción tricrómica (Figura 1B). La tinción de retículo confirma lo descrito (Figura 1C). Todos estos hallazgos son compatibles con hiperplasia nodular regenerativa y signos de cirrosis septal incompleta.

La paciente ha evolucionado estable, con función renal y hepática conservada, por más de 5 años post trasplante.

Casos Clínicos

Discusión

La azatioprina es un fármaco conocidamente ligado a efectos adversos a nivel hepático⁵⁻⁷. Se ha establecido como causante de HNR inicialmente en trasplantados renales^{5,7}, reportándose además, casos en pacientes con miastenia gravis⁸, esclerosis múltiple⁹, trasplantados hepáticos³ y más importante en los últimos años, en portadores de enfermedad inflamatoria intestinal (EII)^{10,11}.

En el trasplantado renal, la azatioprina no sólo genera HNR, sino que también se han descrito otras entidades como la peliosis hepática¹², hepatitis colestásica⁶, hipertensión portal idiopática (fibrosis portal no cirrótica)¹³ y enfermedad veno-oclusiva del hígado (conocida actualmente como síndrome de obstrucción sinusoidal)¹⁴. Las dos últimas entidades son difíciles de diferenciar de la HNR, ya que ambas son causa, al igual que la HNR, de hipertensión portal no cirrótica y se presentan en usuarios de azatioprina. Además, se han reportado casos en que coexisten la HNR y la enfermedad veno-oclusiva. Se ha postulado que en trasplantados renales, no sólo la azatioprina generaría HNR, sino que otros factores como infección por citomegalovirus, uso crónico de esteroides o el trasplante mismo facilitarían su aparición^{5,15}. Algunos apoyan esta teoría basados en el hecho de que la HNR en trasplantados renales en general tiene una historia natural con peor pronóstico que en otros casos^{5,16,17}. Pero al parecer, es la azatioprina la que condiciona una HNR de comportamiento más agresivo en cuanto a sus complicaciones, como se observa en estudios en HNR en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal¹¹, por lo que es difícil plantear que haya algo más que la azatioprina como generador de HNR en el trasplantado renal.

El mecanismo por el cual la azatioprina genera o facilita la aparición de HNR no es claro, pero se postula al daño endotelial como el evento primordial aparentemente a nivel sinusoidal¹⁸, siendo los 6-tioguanin-nucleótidos, metabolitos de azatioprina, los probables causantes¹⁹. No es claro tampoco, si este efecto es dosis-dependiente, habiendo estudios y reportes al respecto, con resultados contradictorios^{11,19}, aunque en general reconociendo que con tiempo más prolongado de exposición, mayor es el riesgo, como ocurre en nuestro caso (10 años de exposición). La experiencia con la 6-tioguanina, tiopurina utilizada hasta hace algunos años para tratamiento de rescate en EII (retirada de muchos países precisamente por su alto riesgo de HNR), orientan a que probablemente el daño es dosis-dependiente según los niveles de 6-tioguanin-nucleótidos²⁰, aunque no todos demuestran la asociación¹¹. En esta misma línea, se ha planteado también que en pacientes con polimorfismos de la tiopurin-metiltransferasa, enzima clave en la gene-

ración de metabolitos tóxicos de las tiopurinas, hay más riesgo de HNR debido a aumento de los niveles de estos metabolitos¹⁹.

Como se mencionó previamente, la HNR tiene globalmente un pronóstico bastante benigno, siendo no más de 40 los casos en que se ha necesitado trasplante hepático, principalmente por complicaciones secundarias a la hipertensión portal^{2,3}. Sin embargo, el caso de la HNR secundaria a azatioprina es distinto, ya que es más agresiva en cuanto a su historia natural^{5,17}, como ocurrió con la paciente de nuestro caso, existiendo sólo algunos reportes de reversibilidad con la suspensión del medicamento¹⁰. A pesar de esto, sólo existe un caso¹⁶ mencionado previamente en la literatura de una paciente trasplantada renal usuaria de azatioprina, que requirió trasplante combinado hepático y renal (debido a rechazo de injerto previo). En ese reporte el compromiso hepático es atribuido a HNR, pero al analizar el caso, está claro que hay otros factores o daños a nivel hepático como el antecedente de serología para virus C y biopsia previa con hemosiderosis, por lo que el daño no se puede atribuir sólo a azatioprina¹⁶.

Por lo tanto, nuestro caso corresponde al primer reporte de un paciente trasplantado renal con antecedente de uso de azatioprina, que debido a disfunción renal progresiva y presencia de hipertensión portal de origen no cirrótica, es sometida a doble trasplante hepático y renal, confirmándose la HNR como causa de la hipertensión portal, y que ha evolucionado satisfactoriamente más de 5 años post trasplante. A través de este reporte se ilustra la importancia de sospechar este diagnóstico en pacientes usuarios de azatioprina que debutan con hipertensión portal.

Resumen

La hiperplasia nodular regenerativa es una entidad infrecuente, que se caracteriza por la presencia de nódulos hepáticos con ausencia o mínima fibrosis y que puede llevar a hipertensión portal de origen no cirrótico. Existen diversas enfermedades, condiciones y medicamentos que la causan, destacando entre estos últimos las tiopurinas, inmunosupresores utilizados habitualmente en trasplantados. Se presenta el caso de una paciente trasplantada renal usuaria crónica de azatioprina, que desarrolla hipertensión portal además de deterioro de la función renal, requiriendo de un doble trasplante hepático y renal, destacando en la biopsia del explante hallazgos histológicos compatibles con hiperplasia nodular regenerativa. Los mecanismos de daño por azatioprina en esta entidad son desconocidos, pero se postula al daño endotelial dosis-dependiente como principal causa. La revisión de la literatura demuestra que este caso corresponde al primero de hiperplasia nodular regenerativa secun-

daría a azatioprina en trasplantado renal, que requiere de doble trasplante hepático y renal con evolución favorable hasta 5 años post trasplante.

Palabras clave: Hiperplasia nodular regenerativa del hígado, azatioprina, trasplante hepático, trasplante renal.

Referencias

- 1.- Steiner PE. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Am J Pathol* 1959; 35: 943-53.
- 2.- Krasinskas AM, Egtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl* 2005; 11: 627-34.
- 3.- Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranet JF, Lebrec D, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002; 51: 275-80.
- 4.- Morris JM, Oien KA, McMahon M, Forrest EH, Morris J, Stanley AJ, et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: survival and associated features in a UK case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1001-5.
- 5.- Buffet C, Cantarovich M, Pelletier G, Fabre M, Martin E, Charpentier B, et al. Three cases of nodular regenerative hyperplasia of the liver following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 327-30.
- 6.- Sparberg M, Simon N, del Greco F. Intrahepatic cholestasis due to azathioprine. *Gastroenterology* 1969; 57: 439-41.
- 7.- Jones MC, Best PV, Catto GR. Is nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with azathioprine therapy after renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 331-3.
- 8.- Fonseca V, Havard CW. Portal hypertension secondary to azathioprine in myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 1988; 64: 950-2.
- 9.- Mion F, Napoleon B, Berger F, Chevallier M, Bonvoisin S, Descos L. Azathioprine induced liver disease: nodular regenerative hyperplasia of the liver and perivenous fibrosis in a patient treated for multiple sclerosis. *Gut* 1991; 32: 715-7.
- 10.- Seiderer J, Zech CJ, Diebold J, Schoenberg SO, Brand S, Tillack C, et al. Nodular regenerative hyperplasia: a reversible entity associated with azathioprine therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 553-5.
- 11.- Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, Marteau P, Reinisch W, Laharie D, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007; 56: 1404-9.
- 12.- Degott C, Rueff B, Kreis H, Duboust A, Potet F, Benhamou JP. Peliosis hepatis in recipients of renal transplants. *Gut* 1978; 19: 748-53.
- 13.- Nataf C, Feldmann G, Lebrec D, Degott C, Descamps JM, Rueff B, et al. Idiopathic portal hypertension (perisinusoidal fibrosis) after renal transplantation. *Gut* 1979; 20: 531-7.
- 14.- Hola K, Brahm J, Alvo M, Coterá A, Passalacqua W, Smok G. Enfermedad venooclusiva hepática asociada a terapia con azatioprina en un paciente trasplantado renal. *Rev Med Chile* 1996; 124: 1489-91.
- 15.- Mourad G, Bories P, Berthelemy C, Barneon G, Michel H, Mion C. Peliosis hepatis and nodular regenerative hyperplasia of the liver in renal transplants. Is cytomegalovirus the cause of this severe disease? *Transplant Proc* 1987; 19: 3697-8.
- 16.- Elariny HA, Mizrahi SS, Hayes DH, Boudreaux JP, Hussey JL, Farr GH Jr. Nodular regenerative hyperplasia: a controversial indication for orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1994; 7: 309-13.
- 17.- Morales JM, Prieto C, Colina F, Mestre MJ, López I, Pérez-Sola A, et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in renal transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 3694-6.
- 18.- Haboubi NY, Ali HH, Whitwell HL, Ackrill P. Role of endothelial cell injury in the spectrum of azathioprine-induced liver disease after renal transplant: light microscopy and ultrastructural observations. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 256-61.
- 19.- De Boer NK, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Nodular regenerative hyperplasia and thiopurines: the case for level-dependent toxicity. *Liver Transpl* 2005; 11: 1300-1.
- 20.- Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H, Abreu MT, Papadakis KA, Tran T, et al. 6-thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125: 298-303.