



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

Seminario Central - Caso n° 253

21 de julio de 2011

Mujer de 40 años con lesiones cutáneas, laboratorio de colestasis y aumento de enzimas musculares

Presenta: **Dra. Valeria Pussetto**Discute: **Dr. Rodolfo Navarrete**Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**Editan: **Dr. Diego Bértola, Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi**

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual: comienza con cuadro de un mes de evolución caracterizado por dolor lumbar continuo, de intensidad moderada, que cede con analgésicos comunes.

Del mismo tiempo refiere vómitos intermitentes de contenido bilioso, hiporexia no selectiva y astenia. Además presenta sensación febril, mialgias, artralgias generalizadas y edema violáceo bipalpebral bilateral. Por dicho cuadro consulta a varias ocasiones a servicio de emergencias, donde se le administran analgésicos. De 15 días presenta coluria e hipocolia.

De 48 horas refiere fiebre y dolor abdominal en flanco izquierdo de tipo continuo, no irradiado, de baja intensidad.

Antecedentes personales:

Hernioplastia inguinal.

Gesta 6, partos 5, cesárea 1.

Examen Físico:

Paciente vigil, orientada en tiempo, espacio y persona. Mal estado general.

Signos vitales: PA: 95/50 mmHg, FC: 80 lpm, FR: 18 rpm, T°: 35.9 °C

Cabeza y cuello: Conjuntivas rosadas, escleras blancas. Edema violáceo bipalpebral bilateral (Imagen 1). Pupilas isocóricas reactivas y simétricas. Movimientos oculares extrínsecos completos. Agudeza visual conservada. Puntos sinusales negativos. Orofaringe congestiva con lesiones vesiculares. Mucosas semihúmedas. No se palpan adenopatías.

Tórax: Diámetro anteroposterior normal, sin cicartices. Lesiones papulares eritemato-costrosas en región anterior de tórax (en "V" de escote) acompañadas de lesiones de rascado (Imagen 2).

Mamas turgentes si secreción por pezón, sin nódulos ni depresiones. Puño percusión negativa bilateral.

Ap. cardiovascular: Ruidos normofonéticos. No se auscultan R3, R4 ni soplos.

Ap. Respiratorio: Respiración costoabdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Vibraciones vocales conservadas. Sonoridad conservada. Murmullo vesicular conservado, con escasos rales bibasales.

Abdomen: Plano, ruidos hidroaéreos conservados. Blando, depresible, indoloro. Sin visceromegalias. Timpanismo conservado.

Miembros: Tono, trefismo, pulsos, fuerza y temperatura conservados. Sin edemas ni adenopatías. Lesiones papulares eritemato-costrosas pruriginosas en dorso de ambas manos y en superficie extensora de ambos codos (Imagen 3 y 4).

Neurológico: Funciones superiores conservadas. Signos meníngeos negativos. Pares craneales conservados. Sensibilidad y motilidad activa conservadas. Babinsky negativo bilateral.

Genitales: Vulva e introito sin lesiones, se constata flujo vaginal blanquecino.

Laboratorio:

	Ingreso	Día 6	Día 13	Día 18
Hemoglobina (g/dL)	15	14	12.8	12.8
Hematocrito (%)	45	43	38	38
Leucocitos (cel/mm ³)	4100	4260	9940	8490
Plaquetas (cel/mm ³)	112000	128000	176000	122000
VES (mm/ 1 hora)	24			
Glicemia (mg/dL)	79	75	111	68
Uremia (mg/dL)	24	24	34	18
Cretinemia (mg/dL)	0.68	0.5	0.5	0.5
Natremia (mEq/L)	138	138	139	139
Potasemia (mEq/L)	3.4	3.5	4	3.4
Cloremia (mEq/L)	100	98	104	98
Bilirrubinemia (mg/dL)	1.28	0.9	0.45	0.4
TGO (UI/L)	1111	555	436	282
TGP (UI/L)	302	177	169	156
FAL(UI/L)	882	1424	697	832
Colinesterasa (UI/L)	3631	3298	2799	
GGT (UI/L)	766	1159	671	898
Amilasa (UI/L)	210	222	274	
LDH (UI/L)	789	726	733	591
CPK (UI/L)	227	401	137	60
TP (seg)	12	12.7	13.4	12
Tasa de protrombina	100	100	100	100

(%)				
KPTT (seg)	34	32	35	36
Albuminemia (g/L)	2.7	2.9		

Orina completa: ph 6, densidad 1020, proteínas 0,85 g/L. Sedimento: escasos leucocitos y células epiteliales, sin piocitos; cilindros granulados 2/campo, cilindros hialinos 2/campo.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal, FC: 93 lpm, AQRS +15°, onda P 0,11 seg, intervalo PR 0,08 seg, QRS 0,11 seg, segmento ST isonivelado.

Radiografía de tórax frente: Índice cardiorácico conservado, no se observan lesiones pleuroparenquimatosas, fondos de saco costofrénicos libres (Imagen 5).

Ecografía abdominal: Hígado de tamaño normal, con cierto grado de esteatosis. Vesícula biliar alitiásica. Páncreas aumentado de tamaño y de ecoestructura heterogénea a predominio de la cabeza.

TAC de abdomen: Bases pulmonares respetadas, sin derrame. Hígado, bazo, páncreas, riñones y glándulas suprarrenales sin alteraciones. Sin líquido libre intraabdominal. Sin neumoperitoneo.

Perfil Lipídico: Triglicéridos 176 mg/dL; Colesterol total 135 mg/dL; HDL 15 mg/dL.

Orina de 24 horas: Diuresis 820 ml. Proteinuria 0,72 g/L. Creatinuria 817 mg/día. Clearance de creatinina 95 ml/min.

Estudio del hierro: Ferremia 38,6 ug/dL, transferrina 286 ug/dL, porcentaje de saturación de transferrina 13,5%, ferritina 579 ng/mL.

Serologías para VHC, VHB y VIH: negativas.

VDRL: no reactiva.

Estudios hormonales: TSH: 0.36 µUI/mL (VN: 0,25-4,20), T4: 10.8 ug/dL (VN: 5,1-14,1), cortisol plasmático: 21,7 ug/dL (VN: 10-30)

Laboratorio inmunológico:

- Factor reumatoideo reactivo 1/80; Cualitativa 17 UI/L (VN: 4-1 UI/L).
- FAN no reactivo
- Ac. Anti DNA no reactivo
- Ac. Anti mitocondrial no reactivo
- Ac. Anti músculo liso no reactivo
- Ac. Ac Anti Jo-1 no reactivo
- Ac. Anti LKM no reactivo
- Ac. Anti RNP no reactivo
- Ac. Anti Sclero 70 no reactivo
- ANCA no reactivo
- Complemento: CH50 20 (VN: 25-50), C3 67 (VN: 103-145), C4 17 (VN: 20-50)

Proteinograma por electroforesis: Albúmina: 3,8 g/dL (VN: 3,9-4,7 g/dL), inmunoglobulinas: 2 g/dL (VN: 0,5-1,2 g/dL). Aumento policlonal de inmunoglobulinas.

Electromiografía: polineuropatía de miembros inferiores con patrón mielinopático leve.

Capilaroscopia: patrón esclerodermiforme moderado.

Punción biopsia hepática: presencia de granulomas. (Pendiente informe definitivo)

Cultivos microbiológicos:

- Urocultivo: se aísla E. Coli sensible a cotrimoxazol, ampicila-sulbactam y amoxicilina-acido clavulánico.
- Hemocultivos para bacteriología: negativos a la fecha.
- Urocultivo de control: negativo definitivo.
- Cultivo de material de biopsia hepática: bacteriológico negativo definitivo, baciloscopia negativa.
- Hemocultivos para micología: negativos a la fecha.

VEDA: Candidiasis esofágica. Gastropatía inflamatoria.

Fondo de ojo: sin alteraciones.

Marcadores tumorales: CEA 9,6 ng/ml (VN: 0.2 - 3,4), CA 125: 29 U/ml (VN: hasta 35), CA 19-9: 102 U/ml (VN: 0.6 - 39).

Evolución:

Se realiza inicialmente tratamiento con ivermectina interpretando a las lesiones cutáneas en las manos como posible cuadro de escabiosis, sin evidenciarse respuesta clínica.

Presentó síntomas urinarios bajos con asilamiento de E. Coli en urocultivo, por lo que realizó tratamiento con amoxicilina-clavulánico por 5 días.

En el 10° día de internación ingresa a UTI por cuadro de hipotensión que no revierte con infusión de cristaloides, requiriendo inotrópicos durante 72 horas, sin necesidad de asistencia mecánica respiratoria. Comenzó tratamiento con vancomicina (que se suspendió a las 48 horas por presentar hemocultivos negativos) y cefepime completando 10 días de tratamiento, interpretandose el cuadro como neumonía intrahospitalaria.

A las 72 horas reingresa a sala general, donde evoluciona afebril y normotensa. Se constata en VEDA lesiones compatibles con candidiasis esofágica por lo que realiza tratamiento con fluconazol vía oral.

El paciente decide el alta voluntaria, continuando controles por consultorio externo.

Estudios Pendientes:

- Informe de biopsia hepática.
- Informe de biopsia de lesiones cutáneas.

- Cultivo micológico de biopsia hepática.
- Ecografía transvaginal.
- Senografía.

Imágenes del caso clínico



Cabeza y cuello: Edema violáceo bupalpebral bilateral.



Tórax: Lesiones papulares eritemato-costrosas en región anterior de tórax (en "V" de escote) acompañadas de lesiones de rascado.



Miembros: Lesiones papulares eritemato-costrosas pruriginosas en superficie extensora de ambos codos.



Miembros: Lesiones papulares eritemato-costrosas pruriginosas en dorso de ambas manos.



Radiografía de tórax frente: Índice cardiorácico conservado, no se observan lesiones pleuroparenquimatosas, fondos de saco costofrénicos libres.

Discusión del caso clínico

Voy a discutir el caso de una mujer de 40 años que presenta como problemas principales:

- Enzimas musculares aumentadas asociado a mialgias y lesiones en piel.
- Síndrome colestásico asociado a granulomas hepáticos.

Como objetivos de mi discusión me propongo responder a dos interrogantes:

1. ¿Estos problemas se deben a una misma enfermedad, o es una asociación de patologías coexistentes?
2. ¿Se justifica comenzar un tratamiento empírico?

Comenzaré hablando de la asociación entre patologías musculares y lesiones en piel. Las **miopatías** son un síndrome que se caracteriza por la presencia de enzimas musculares aumentadas (TGO, TGP, CPK, Aldolasa) asociado a mialgias y/o debilidad. Dentro de las posibles etiologías causantes se describen causas infecciosas, inflamatorias, drogas, enfermedad de motoneurona, distrofias, metabólicas, rabdomiólisis, endócrinas e iatrogénicas. Debido al cuadro clínico que presenta nuestra paciente, voy a descartar varias de estas etiologías, dejando como posibles causas las inflamatorias e infecciosas. Dentro de las patologías inflamatorias se encuentran la dermatomiositis, polimiositis, miopatías por cuerpos de inclusión y sarcoidosis. Con respecto a las causas infecciosas, se encuentran las toxas bacterianas, víricas, mycobacterium tuberculosis y hongos. Ahora bien, ¿cuáles de estas causas de miopatías pueden presentarse con lesiones cutáneas como las de nuestra paciente? La sarcoidosis, histoplasmosis, candidiasis o mycobacterium tuberculosis pueden asociarse con lesiones en piel, pero ninguna de ellas con las características de las lesiones en nuestra paciente.

Analizando **las lesiones en piel** de nuestra paciente, podemos observar que son compatibles con eritema heliotropo, pápulas de Gottron y eritema en escote

fotosensible. Estas lesiones pueden ser confundidas con prpías del lupus eritematoso sistémico, pero esta patología no presenta dos características presentes en nuestra paciente como son el prurito y la miopatía. Por lo tanto, teniendo en cuenta la asociación de lesiones cutáneas típicas y miopatías considero que estamos frente a un cuadro producido por miopatías inflamatorias idiopáticas. Dentro de estas, se encuentran la dermatomiositis, polimiositis y miopatía por cuerpos de inclusión. Existen criterios diagnósticos bien definidos para definir a estas patologías, los cuales incluyen: debilidad muscular proximal, aumento de enzimas musculares, electromiografía y biopsia muscular compatible con miopatías y asociación con lesiones en piel. Nuestra paciente presenta lesiones en piel y aumento de enzimas musculares, por lo tanto lo hace un diagnóstico posible.

La dermatomiositis se caracteriza por presentarse en mujeres de 40 años, con un comienzo subagudo, cursando con complemento consumido. Las mialgias no son tan frecuentes, pero pueden presentarse hasta en un 30 % de los casos.

Nuestra paciente, si bien presenta lesiones cutáneas patognomónicas, no presenta manifestaciones musculares típicas por lo que no puede ser diagnosticada estrictamente como dermatomiositis. Debido a ello la Academia Americana de Dermatología en el año 2006 analizó a una serie de pacientes que no presentaban todos los criterios para miopatías inflamatorias, pero que presentaban lesiones en piel y enzimas musculares aumentadas, observando que en un seguimiento a 10 años la mayoría de pacientes presentaron debilidad muscular reuniendo los criterios diagnósticos necesarios. Además la asociación con neoplasias y enfermedad pulmonar intersticial fue similar tanto en los pacientes con presentación clásica como en los pacientes sin todos los criterios.

Con respecto al tratamiento de estas patologías, se las puede dividir en dos pilares. Por un lado, el manejo de las manifestaciones cutáneas, principalmente el tratamiento sintomático del prurito y la fotosensibilidad. El prurito suele ser invalidante para el paciente causando irritabilidad e insomnio. Para el tratamiento se aconseja el uso de soluciones tópicas, como el alcanfor, mentol, corticoides tópicos y clorhidrato de pramoxina. La fotosensibilidad debe prevenirse con protectores solares.

Tales síntomas son refractarios en un alto porcentaje de los casos, resultando ambas medidas poco eficaces. Por lo tanto, tanto en estos casos como o en quienes presenten desde el comienzo afectación muscular, debe comenzarse con tratamiento sistémico. De elección, se utilizan los corticoides en dosis de 1 mg/kg durante cuatro semanas, para luego disminuir la dosis hasta cumplir doce meses de tratamiento. El objetivo de esta terapia es mejorar la debilidad, las

lesiones cutáneas e incluso prevenir las manifestaciones extramusculares.

Como otro problema, nuestra paciente presenta síndrome de **colestasis** asociada a granulomas en la biopsia hepática.

La colestasis se define como el aumento de las enzimas GGT, FAL y 5-nucleotidasa, asociado o no a hiperbilirrubinemia y transaminasas elevadas. El cuadro clínico cursa además, con una serie de síntomas y signos inespecíficos como son las náuseas, vómitos, dolor abdominal, coluria y fiebre. El estudio de colestasis debe comenzarse con la realización de una ecografía abdominal. Esta dividiría las causas de este cuadro en trastornos extrahepáticos y trastornos intrahepáticos. Nuestra paciente presentaba vía biliar extrahepática normal, por lo tanto voy a considerar solo las colestasis intrahepáticas. La forma de dividir las es muy arbitraria, pero una de ellas es la diferenciación entre:

- Colestasis colangiocelular: cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP), ductopenia idiopática del adulto, drogas, infecciones, enfermedad asociada a rechazo de trasplante y hepatitis autoinmune.
- Colestasis hepatocelular: sepsis, endotoxinas, hepatitis alcohólica, hepatitis no-alcohólica, infiltraciones malignas, sarcoidosis, síndrome veno-oclusivo.

El siguiente paso en el estudio de la colestasis radica en solicitar los auto-anticuerpos AMA y ANA, para descartar el diagnóstico a hepatitis autoinmune o CBP. Como ya sabemos, en nuestra paciente estos auto-anticuerpos son negativos, por lo tanto se debe seguir investigando la causa, siendo necesaria la realización de una biopsia hepática. En ella pueden observarse tres patrones diferentes:

- Compromiso de los conductos biliares: CBP, CEP, inducida por drogas, hepatitis autoinmune, sarcoidosis.

- Conductos hepáticos indemnes pero con la presencia de granulomas, nódulos de regeneración o dilatación sinusoidal: CEP, colangitis esclerosante secundaria (CES), sarcoidosis e infecciones.

- Mínimas anomalías hepáticas: estrógenos, sepsis, nutrición parenteral, neoplasias.

Como nuestra paciente presentaba conductos biliares indemnes y un cuadro clínico no compatible se descartan CBS, CES, colestasis inducida por drogas, asociada a hepatitis autoinmune, sepsis y nutrición parenteral. Por lo tanto, quedan como posibles diagnósticos la CEP, sarcoidosis, infecciones y las neoplasias.

El último paso en el estudio sistemático de las colestasis es la realización de una colangiografía, la cual se puede realizar mediante una colangiopancreatografía-retrograda-endoscópica (CPRE), o por una conlangiopancreatografía por RMI (CP-RMI). La primera es mucho más específica y sensible pero se asocia a más efectos adversos. Por lo tanto, es aconsejable comenzar con la realización de

una CP-RMI.
Analizaré por separado cada una de las sospechas diagnósticas mencionadas.

Colangitis esclerosante primaria:

Es más frecuente en hombres, de aproximadamente 40 años, y en más del 80% de los casos se asocia a enfermedad intestinal inflamatoria. Los síntomas son inespecíficos, ya que se presenta con vómitos, náuseas, dolor en hipocondrio derecho, pérdida de peso y fiebre. Los datos de laboratorios no difieren en relación a otros síndromes de colestasis, y pueden cursar con valores positivos de ANA, AMA y ANCA-atípico. En cuanto a la biopsia, no presenta lesiones patognomónicas, y la ausencia de lesiones no descarta el diagnóstico ya que al presentar lesiones no uniformes la aguja de biopsia puede caer en un sitio sin alteraciones. La presencia de granulomas es un hallazgo frecuente. Para el diagnóstico, el patrón de oro es la colangiografía, en la que se pueden observar lesiones típicas como por ejemplo el "patrón en cuentas".

Nuestra paciente presenta varias coincidencias con esta enfermedad, pero es necesario la realización de un estudio contrastado para apoyar el diagnóstico.

Sarcoidosis:

Es una patología poco frecuente, con una edad promedio de presentación de 10 a 40 años. Un dato importante es que el 50 % de los pacientes cursa con manifestaciones pulmonares. La afectación gastrointestinal es muy baja (1%), y dentro de ésta, la afectación hepática es la más frecuente. Para el diagnóstico es fundamental que la biopsia presente granulomas no caseificantes, que pueden tener o no aumento de la enzima de conversión de angiotensina en su interior. Además deben estar presentes las adenopatías hiliares bilaterales o intersticiopatía pulmonar y, fundamentalmente debe excluirse la tuberculosis. Por todo lo dicho, lo considero un diagnóstico poco probable.

Linfomas:

La colestasis en una manifestación muy poco usual y se presenta con mayor frecuencia en la variante Hodgkin. En un estudio realizado sobre 421 pacientes con linfoma Hodgkin se observó que solo 6 de ellos (1,4%) presentaron afectación hepática, de ellos: 6 se presentaron con fiebre, 4 con ictericia y en la biopsia hepática 4 presentaron células típicas (Reed-Sternberg).

Por todos estos datos considero una patología poco frecuente, pero que debe ser descartada.

Infecciones

Es extensa la lista de infecciones que pueden producir colestasis, pero debido a el cuadro clínico y la

epidemiología de nuestra zona voy a describir solo tres:

Tuberculosis

La tuberculosis miliar del hígado es la más común (50-80%) y esta es una de las causas más frecuentes de granulomatosis hepática asociada a colestasis. La forma de llegada al hígado es en la mayoría de los pacientes por vía hematogena a través del pulmón, aunque un pequeño porcentaje accede al hígado a partir de tuberculosis intestinal. Puede presentarse de tres maneras:

-Forma miliar, formando parte de la TB miliar generalizada.

-Enfermedad granulomatosa (hepatitis tuberculosa), cursando con fiebre de origen desconocido, biopsia con

granulomas caseificantes y mejora con anti-bacilares.

-TB hepática localizada, con y sin participación de los conductos biliares.

Las manifestaciones clínicas típicas son fiebre, pérdida de peso y hepatomegalia. En la biopsia lo más frecuente de encontrar es granulomas caseificantes, aunque en algunas series de casos se han observado hasta un 50% de granulomas no-caseificantes con diagnóstico posterior por BAAR. Para el diagnóstico certero de tuberculosis es necesario granulomas caseificante y/o cultivo (+) para M. tuberculosis y/o tinción (+) para BAAR y/o PCR (+), esta con una especificidad cercana al 89%.

Histoplasmosis

Es una patología propia de los HIV (+). La forma clínica más común se caracteriza por un cuadro febril con hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías en el 25% de los casos y lesiones cutáneas y/o pulmonares. La lesión granulomatosa en hígado son raras (8%). El daño hepático se sospecha por el aumento significativo de la FAL y el aumento variable de las transaminasas. En la ecografía el hallazgo más frecuente son las adenopatías retroperitoneales.

Brucelosis

Es una infección zoonótica, con sintomatología inespecífica como mialgias, artralgias, astenia, fiebre prolongada (ondulante). El principal sitio de afección es el sistema osteo-articular (sacroileitis), seguido por el genito-urinario. Más raramente afecta SNC y ojo. La afección hepática es rara (1%) y generalmente forma abscesos hepáticos.

Hepatitis granulomatosa idiopática

Según las distintas series su incidencia varía entre 5-37%. Puede presentarse en el contexto de un hallazgo o formando parte de un proceso sistémico con fiebre, mialgias, astenia, hepatomegalia, esplenomegalia y artralgias. Para su diagnóstico deben excluirse otras causas. Es importante remarcar que en un gran porcentaje (25%) de estos pacientes a largo plazo se diagnostica tuberculosis o sarcoidosis. El tratamiento

consiste en la administración de corticoides y/o metotrexate.

Con respecto al primer interrogante planteado al inicio de mi discusión, en el cual me pregunto si estamos frente a una única enfermedad o frente una asociación de patologías coexistente, considero por un lado que la miopatía asociada a lesiones típicas en piel más complemento consumido e inicio subagudo son suficientes para realizar el diagnóstico de dermatomiositis. Por otro lado no encuentro una clara asociación entre esto y el trastorno hepático. Por lo tanto a la asociación de colestasis, granulomas y candidiasis esofágica (como signo de inmunodepresión) los voy a tomar como un trastorno particular que puede estar asociado o no a la dermatomiositis. Considerando como posibles etiologías a la colangitis esclerosante primaria, linfoma, sarcoidosis, tuberculosis y hepatitis granulomatosa idiopática. En cuanto a cómo continuar el estudio de nuestra paciente, considero como primer paso a la realización de una CP-RMI. Esta nos va a ayudar a visualizar el páncreas y a ver lesiones típicas de CEP. En el caso de que sea negativa, como segundo paso considero la realización de una TAC de tórax. Este último estudio junto con inmunomarcación de la biopsia hepática, me ayudaría a confirmar o descartar la posibilidad de un linfoma. Por otro lado podría visualizar la presencia de adenopatías hiliares y/o de intersticiopatías. Además considero fundamental sacar un máximo provecho a la biopsia hepática, mediante tinciones que permitan visualizar lesiones típicas de TBC, sumado a la realización de PCR en los granulomas de la biopsia hepática.

Por último, en caso que sea todo negativo, consideraría fuertemente el diagnóstico de hepatitis granulomatosa idiopática habiendo descartado el consumo de drogas o hierbas medicinales. Con respecto al tratamiento de la dermatomiositis comenzaría con las medidas locales como son anti-pruriginosas y fotoprotección. No realizaría tratamiento aun con corticoides ya que quisiera descartar patologías infecciosas. Recomendaría realizar todas medidas de screening para la búsqueda de cáncer asociados a dermatomiositis como son ovario, pulmón, páncreas, cuello de útero y linfomas. Con respecto al segundo interrogante, es decir si se justifica comenzar con tratamiento empírico, considero que esta conducta no sería la apropiada, ya que la paciente se encuentra en buen estado general, el tiempo hasta la realización de los estudios pendientes es relativamente corto, y la realización de corticoides podría reactivar una infección latente por tuberculosis.

Bibliografía

1. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. Gerami P, Schope

- JM, mcdonald L, Walling HW, Sontheimer RD J Am Acad Dermatol. 2006;54(4):597
2. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). Presentation of six new cases and review of the literature. Euwer RL, Sontheimer RD J Am Acad Dermatol. 1991;24(6 Pt 1):959.
3. Dermatopolymyositis and other connective tissue diseases: a review of 105 cases. Tymms KE, Webb J. J Rheumatol. 1985;12(6):1140.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975; 292:403.
5. Stertz, O. Polymyositis. BerlKlinWochenschr 1916; 53:489
6. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. N Engl J Med. 1992;326(6):363.
7. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Ann Intern Med. 2001;134(12):1087.
8. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TA. J Rheumatol. 1990;17(10):1329.
9. The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review. Iorizzo LJ 3rd, Jorizzo JL J Am Acad Dermatol. 2008;59(1):99.
10. Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:776-782
11. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. N Engl J Med 1996;335:909-918.
12. Chazouille`res O, Housset C. Intrahepatic cholestasis. In: Rode's J, editor. Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice. Oxford: Blackwell; 2007. P. 1481-1500
13. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med 1995; 332:924
14. Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. Hepatology 1999; 30:325
15. Kadin ME, Donaldson SS, Dorfman RF. Isolated granulomas in Hodgkin's disease. N Engl J Med 1970; 283:859.
16. Malignant lymphoma obscured by concomitant extensive epithelioid granulomas: report of three cases with similar clinicopathologic features. AU Braylan RC, Long JC, Jaffe ES, Greco FA, Orr SL, Berard CW SO Cancer. 1977;39(3):1146.
17. Disseminated gastrointestinal sarcoidosis. Case report and review of the literature. Sprague R, Harper P, McClain S, Trainer T, Beeken W. Gastroenterology. 1984;87(2):421.
18. Sharma, A, Kadakia, J, Sharma, O. Gastrointestinal sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 1992; 6:442.
19. Complications associated with Brucella melitensis infection: a study of 530 cases. Colomenero JD, Reguera JM, Martos

- F, Sánchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, Martín-Farfán A, Juárez C. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(4):195
20. Hepatosplenic abscesses due to *Brucellamelitensis*: report of a case involving a child and review of the literature. AU Vallejo JG, Stevens AM, Dutton RV, Kaplan SL. *SOClin Infect Dis*. 996;22(3):485.
 21. Sartin J, Walker R. Granulomatous hepatitis: a retrospective review of 88 cases at the Mayo clinic. *Mayo ClinProc* 1991;66:914-8.
 22. Zoutman D, Ralph E, Frei J. Granulomatous hepatitis and fever of unknown origin an 11-year experience of 23 cases with three years follow-up. *J ClinGastroenterol* 1991;13:69-75.