

Reporte de caso

HEMORRAGIA DIGESTIVA MAYOR SECUNDARIA A ESCLEROSIS SISTÉMICA CON COMPROMISO VISCERAL (HEPATITIS AUTOINMUNE Y ANGIECTASIAS DEL TUBO DIGESTIVO): PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Elias Daniel Olarte¹, Eliana Ureche², Jorge Eduardo Jiménez³, Liliana Correa-Pérez⁴

1. Medicina Interna – Cuidado crítico Clínica CAFAM CALLE 93–Clínica

2. Pediatría Colsanitas. Bogotá. Medicina Interna: Clínica CAFAM CALLE 93 Colombia Bogotá.

3. Médico Cirujano Universidad Libre; Servicio de Medicina Interna: Clínica CAFAM CALLE 93 Colombia Bogotá.

4. Medicina crítica y cuidado intensivo- Clínica Pediátrica Colsanitas. Bogotá- Hospital de Suba -Subred Norte. Bogotá

Es mucho más importante saber qué clase de paciente tiene una enfermedad que qué clase de enfermedad tiene un paciente.

William Osler (1849-1919).

RESUMEN

La hepatitis autoinmune es una enfermedad caracterizada por inflamación crónica del tejido hepatocelular predominantemente periportal (hepatitis de interfase) de características progresivas, que afecta principalmente a mujeres jóvenes, de etiología desconocida. Pudiendo esta presentarse de manera asintomática como hepatitis aguda o incluso como cirrosis hepática, siendo poco frecuente su aparición en combinación con otras enfermedades autoinmunes como la esclerosis sistémica; la cual se encuentra más comúnmente

Recibido: 14/08/2023

Aceptado: 10/05/2024

Correspondencia: elianaurecheg@hotmail.com

relacionada con la cirrosis biliar primaria. En este artículo se muestra el caso de una paciente femenina de 68 años, con antecedente de angiectasias gástricas, con diagnóstico reciente de esclerosis sistémica, sin manejo farmacológico; con hemorragia digestiva mayor en la cual se evidencian signos indirectos de hipertensión portal con presencia de anticuerpos antimúsculo liso positivos, asociado a la presencia de anticuerpos antinucleares positivos con patrón anticentrómero, haciéndose el diagnóstico de hepatitis autoinmune. Teniendo relevancia en el pronóstico, debido a la buena respuesta de esta enfermedad al uso temprano de esteroide para evitar la evolución a cirrosis hepática y siendo importante dentro del diagnóstico diferencial de la hemorragia digestiva y reconociendo las alternativas diagnósticas.

Palabras clave: Hepatitis Autoinmune; Esclerosis Sistémica; Cirrosis Hepática Biliar; Hemorragia Gastrointestinal

DOI: <https://doi.org/10.26852/01234250.662>

TRANSLATION TO ENGLISH: MAJOR DIGESTIVE HEMORRHAGE SECONDARY TO SYSTEMIC SCLEROSIS WITH VISCERAL INVOLVEMENT (AUTOIMMUNE HEPATITIS AND GASTROINTESTINAL ANGIOECTASIAS): A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis is a disease characterized by chronic inflammation of predominantly periportal hepatocellular tissue (interphase hepatitis) with progressive damage, mainly affecting young women of unknown aetiology. It may present asymptotically as acute hepatitis or even as liver cirrhosis, being rare its occurrence in combination with other autoimmune diseases such as systemic sclerosis; which is more commonly associated with primary biliary cirrhosis. This article presents the case of a 68-year-old female patient with a history of gastric angiectasis, with a recent diagnosis of systemic sclerosis, without pharmacological management; with major gastrointestinal hemorrhage in which there are evidence of indirect signs of portal hypertension with positive anti-smooth muscle antibodies, associated with the presence of positive anti-nuclear antibodies with anticentromere pattern, making the diagnosis of autoimmune hepatitis. Having relevance in the prognosis, due to the good response of this disease to the early use of steroids to prevent progression to liver cirrhosis and being important in the differential diagnosis of gastrointestinal hemorrhage and recognizing diagnostic alternatives.

Keywords: Hepatitis, Autoimmune; Scleroderma; Systemic; Liver Cirrhosis; Biliary, Gastrointestinal Hemorrhage

INTRODUCCIÓN

La esclerosis o esclerodermia sistémica es una enfermedad autoinmune multisistémica crónica que se caracteriza por fibrosis progresiva de la piel, órganos internos por producción de colágeno, disfunción vascular generalizada por vasculopatía fibroproliferativa y producción de auto anticuerpos (1) Presenta evolución clínica heterogénea con compromiso de diferentes sistemas que condicionan el curso clínico de la enfermedad y su pronóstico.

En cuanto al compromiso visceral el sistema más frecuentemente afectado es el tubo digestivo causando mayor morbilidad; tanto en su forma cutánea limitada como difusa reportado en la bibliografía una frecuencia que va del 50 al 93% (2-3). La manifestación hepatobiliar más frecuente es la colangitis (antes cirrosis) biliar primaria (CBP) en asociación a la esclerodermia. Cuadro fue descrito por primera vez en 1950 como síndrome de Reynolds a la presentación de **Calcinosis**, Síndrome de **Raynaud**, dismotilidad **Esofágica**, **eSclerodactilia** y **Telangiectasia** (CREST) y CBP, siendo la asociación de la hepatitis autoinmune poco frecuente con la esclerosis sistémica.

A continuación, se presenta un caso clínico de una paciente femenina con esclerosis sistémica más Síndrome Sjögren con compromiso digestivo por angiectasias y hepatitis autoinmune como causa de hemorragia digestiva, una asociación de baja frecuencia que requiere sospecha clínica y pruebas diagnósticas específicas, pero con terapia modificadora de enfermedad si se diagnóstica tempranamente, por otra parte se resalta la utilidad de las imágenes en particular del ultrasonido, tomografía y resonancia como parte de las estrategias diagnosticas que de forma conjunta con laboratorio clínico y patología en los escenarios de autoinmunidad lideran el algoritmo diagnóstico.

Caso clínico

Mujer de 68 años, raza blanca, antecedentes de hipertensión arterial, hipotiroidismo, sospecha clínica

de esclerodermia no confirmada, anemia crónica con relación a múltiples episodios de hemorragia gastrointestinal secundario a angiectasias gástricas. Consultado por nuevo episodios sangrado digestivo alto con melenas y astenia. Al examen físico, palidez mucocutánea, generalizada, engrosamiento de la piel con edemas y telangiectasias en ambas manos y dolor en hipocondrio derecho.

En paraclínicos de ingreso se documentó pancitopenia, anemia severa ferropénica (Leucocitos: 2770 x mm³ neutrófilos 42%; Hto:23%; Hb: 6gr/dl; VCM: 78fL plaquetas: 127.000 x mm³, Hierro sérico 14 vn: 37-145) con requerimiento transfusional de GR e hierro parenteral en distintas oportunidades.

Bioquímica: tgo:32 UI/L; tgp: 21 UI/Ll; Bilirrubina total: 0.7 mg/dl; fosfatasa alcalina 187 U/L (35-104); gama glutaril transferasa: 85 U/L (0- 42); albumina 3.2 gr/dl (3.5-5.2), tiempos de coagulación TP: 12.8seg; (9.7-12); PTT: 27.5seg (24-6-31.2) INR 1.2.

La Esofagogastroduodenoscopia (EGD) reportó múltiples lesiones rojizas arboriformes en región subcardial sin aparente sangrado activo, dos várices gástricas en tercio proximal de curvatura menor de 20 mm sin estigma de sangrado, antro distal con múltiples lesiones arboriformes sin sangrado activo con restos hemáticos.

Colonoscopia que evidencio diverticulosis no complicada de colon derecho, angiectasia de colon sigmoide y hemorroides internas grado II.

Por nuevos episodios de hemorragia gastrointestinal y hallazgos endoscópicos se decidió avanzar en estudios para búsqueda de sangrado digestivo con videocápsula endoscópica que reporto erosiones con angiectasias y estigmas de sangrado reciente antro distal, erosiones puntiformes con angiectasias escasas en duodeno y yeyuno proximal sin estigmas de sangrado, edema leve de válvula ileocecal con angiectasias aisladas sin sangrado.

Tac de tórax con dilatación tercio medio esófago, arteria pulmonar de 34 mm como signo indirecto de hipertensión pulmonar, con bronquiectasias y bronquioloectasias, sutiles cambios con relación a enfermedad intersticial (Imagen 1). Tac de abdomen

contrastado con hallazgos de hepatopatía crónica con escaso líquido libre intraabdominal (Imagen 2). Doppler hepático sin signos de hipertensión portal, pero sí aumento de IR (índice de resistencia) de la arteria hepática por compromiso intraparenquimatoso hepático (Imagen 3).

Colangiografía por Resonancia nuclear magnética con hallazgos hepáticos de cirrosis, sin presencia de dilatación / estenosis de la vía biliar ni intra o extra-hepática (Imagen 4).

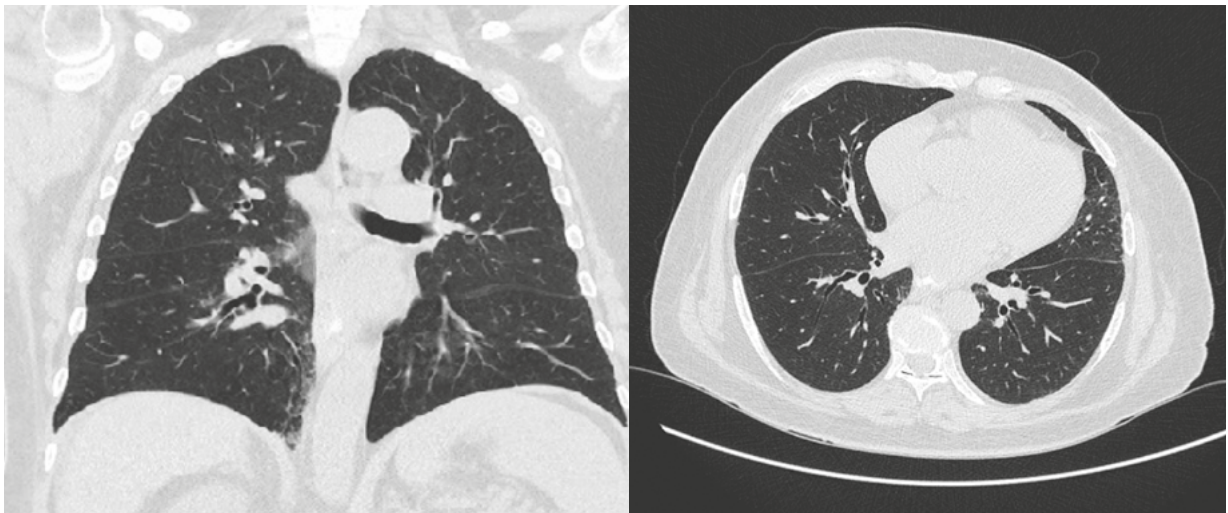


IMAGEN 1. Tomografía de tórax que muestra engrosamiento de las paredes bronquiales con bronquiectasias y bronquiloectasias y signos de fibrosis pulmonar.

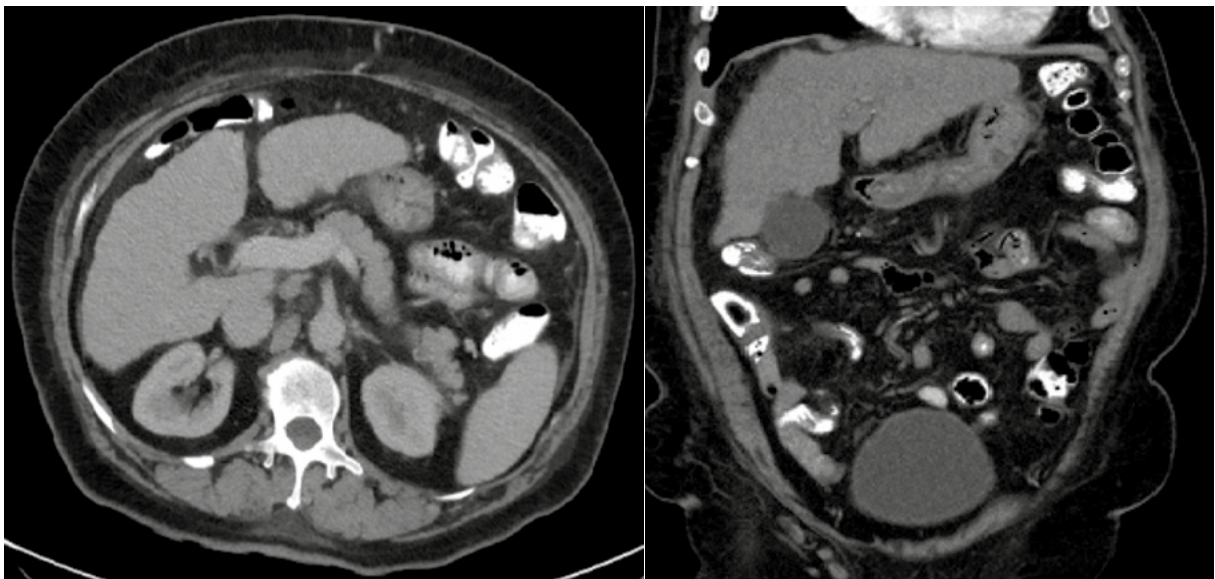


IMAGEN 2. Tomografía computada de abdomen con doble contraste que muestra hígado con contornos microlobulados, disminución asimétrica del tamaño del lóbulo derecho en relación por cambios por fibrosis.

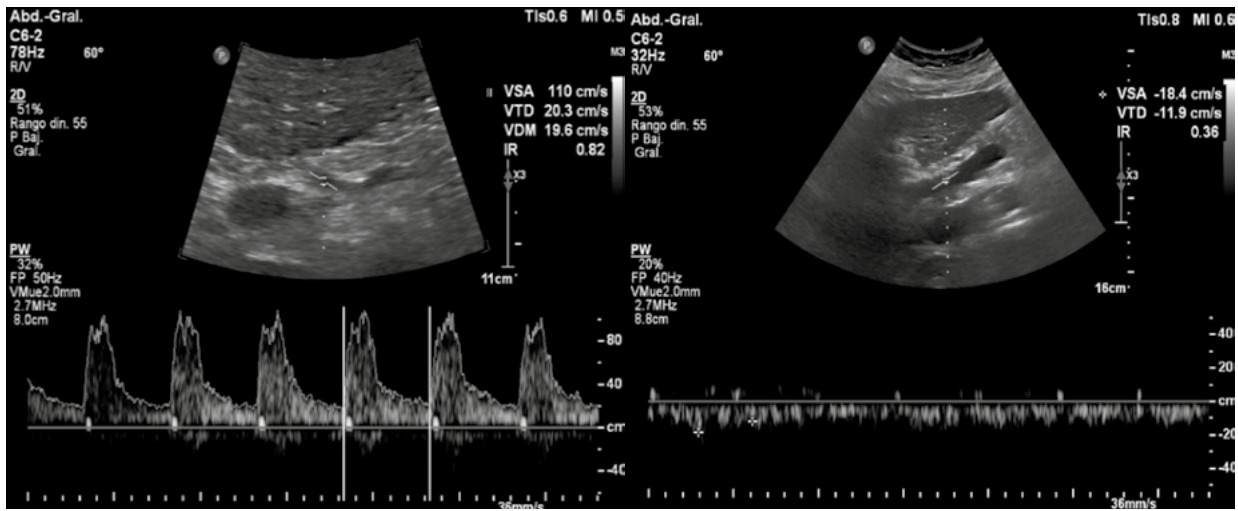


IMAGEN 3. A la izquierda Doppler arterial hepático con presencia de aumento en IR (Índice de resistencia) signo indirecto de fibrosis. A la derecha Doppler venoso vena porta con flujo amortiguado con pérdida de la fisicidad con las maniobras de inspiración y expiración, con flujo hepatopeto, con velocidad pico sistólica: 18.4 cm/seg.

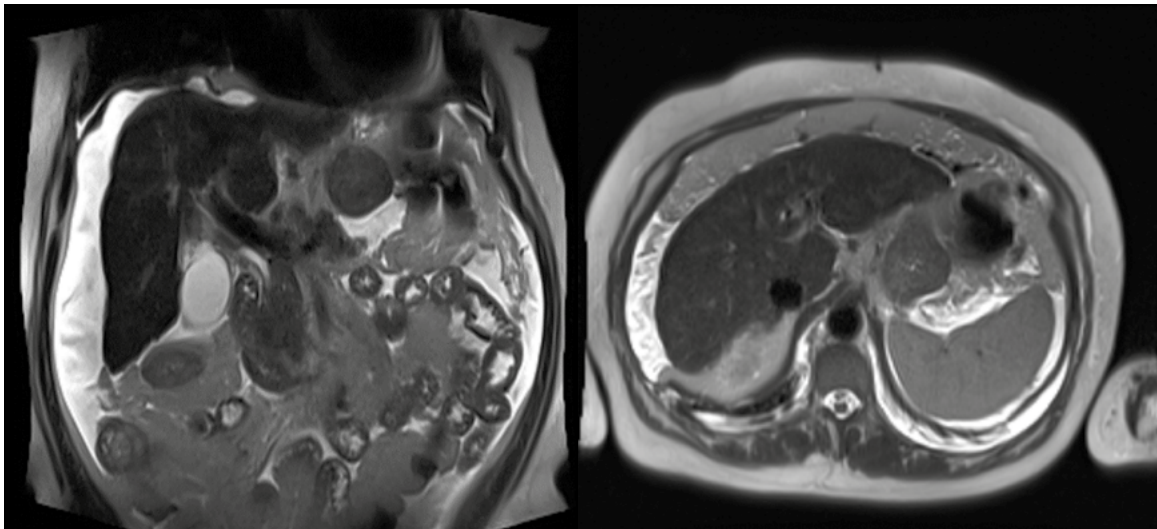


IMAGEN 4. Resonancia magnética que muestra hígado multilobulado con engrosamiento de ligamentos, líquido ascítico en moderada cantidad, con signos de fibrosis.

En ese momento se establece modelo pronóstico hepático demostrando un CHILD PUGH B.

Ecocardiograma transtorácico con FEVI preservada 57%, valvuloesclerosis mitral y aórtica con insuficiencia leve de ambas, insuficiencia pulmonar leve, insuficiencia tricúspidea leve con alta probabilidad de hipertensión pulmonar PSAP 55 mmHg, con angioTAC que descarta embolismo pulmonar.

Se solicitaron estudios para determinar etiología: serologías virales (VIH, Anti HVC, HbsAg IgM anti-core Hepatitis B negativo), ceruloplasmina: 29 mg/dl (20-60), Alfa 1 anti-tripsina: 155 mg/dl (90-200). Estudios de auto anticuerpos Positivos: anticuerpos antinucleares (ANAS) patrón mixto (Patrón moteado). Dilución 1/80; patrón centromero. Dilución 1/640 por IFI); anticuerpos anti-dna cadena sencilla (Dilución

1/10 por IFI), anticuerpo anticentromero ACA (Dilución 1/5120 por IFI); anti-Ro: (64.63 U por ELISA) y anticuerpo antimusculo liso ASMA (Dilución 1/40 por IFI).

Con anti Scl-70, anticuerpos antimitocondriales AMA; Acs anticitoplasmático de neutrófilo (C y P), Enas: por ELISA, Anti-RNP, Anti-sm, Anti-La, Acs LKM 1 todos negativos. Niveles de IgG normal; IgM elevada IgG (1561), con hipergamma 18.5% (Ref: 8-16%) en proteinograma electroforético sérico.

Biopsia hepática: con presencia de macronódulos separados por tractos fibrosos vascularizados con ligeros infiltrados linfocitarios y proliferación de ductos; hepatocitos con degeneración balonzante focal y cambio graso correspondiente a cirrosis crónica activa, con inmunohistoquímica con CK y CD38 confirmándose hallazgos previamente descritos, con el CD38, se observan infiltrados por plasmocitos sugestivos de una etiología autoinmune.

Se realizó diagnóstico de cirrosis hepática secundario a hepatitis autoinmune en paciente con esclerosis sistémica, se inicia corticoide oral 10mg día y azatioprina 50 mg cada 12 horas.

Paciente reingresa 2 meses después por aumento del perímetro abdominal, edema en miembros inferiores, disnea, melenas, hb 4.9 g/dl hcto 18. Se realizó control ecográfico abdominal que reportó datos de hepatopatía crónica ya conocida, ascitis en moderada cantidad y Doppler hepático con recanalización de vena umbilical como signo de hipertensión portal, sin lesiones focales.

Por anemia se decidió transfundir 2 unidades de GRE y se realizó EGD y colonoscopia que reportaron: Angiectasias múltiples con sangrado activo en cardias por lo cual se realizó terapia endoscópica dual inyección de adrenalina y hemoclip, sospecha de varice gástrica aislada en curvatura menor y colonoscopia angiectasias en recto, colon sigmoides, colon izquierdo, y ciego, ileoscopia normal. 24 horas posterior a estudios endoscópicos, paciente presenta nuevamente dos episodios de hemorragia gastrointestinal por lo cual se decide llevar a EGD con evidencia múltiples ectasias vasculares a nivel antral gástrica (GAVE) con

sangrado activo, se decidió realizar terapia coagulante con láser de argón plasma con control de sangrado gástrico.

Se da egreso con prednisolona 10 mg/día y azatioprina 50 mg cada 12 horas, betabloqueantes y espirolactona.

DISCUSION

La esclerodermia como en otras enfermedades reumatológicas suele acompañarse de “co-inmunidad o poliautoinmunidad” incluyendo el concepto de *Overlap autoinmune* compartiendo con otras enfermedades autoinmune un trasfondo genético, clínico y de autoinmunidad con dos o más enfermedades en un mismo individuo⁶. En Lupus eritematoso sistémico (LES) presenta una semejanza genética en 77%, así mismo como factores de riesgo compartidos entre la SSc y la CBP hasta en un 27.8% (5-6).

En cuanto al tubo digestivo, es el sistema más frecuentemente comprometido causando comorbilidad en ambos subtipos de la enfermedad. Afectando hasta un 70-90% el esófago en su función motora. Se ha identificado la afección gastrointestinal (GI) como un factor de riesgo de muerte prematura en la SSc cutánea difusa por desnutrición en pacientes sobre todo con afección del intestino medio. Puede afectar todo el tubo digestivo incluyendo el hígado (7-8).

Las angiectasias del tubo digestivo es una manifestación de la enfermedad (principalmente gástricas, menos frecuentes en intestino delgado y colon) con sangrado escaso y anemia secundaria, así mismo la presencia de angiectasias a nivel antral referido como GAVE complicación reconocida en ambos subtipos de la enfermedad. Con hallazgos histológicos similares en la biopsia de piel en la esclerodermia; y puede estar relacionado con la presencia de anti-ARN polimerasa I y en ausencia de anti-topoisomerasa III (también como anti-Scl-70) (9).

Existe una asociación emergente con los autoanticuerpos de diagnósticos distintivos; especialmente ACA están presente y los dirigidos contra la ARN polimerasa III negativos; para la afección gastrointestinal,

pudiendo identificar más tempranamente el compromiso digestivo. Lo que puede reflejar procesos patogénicos relacionados con el subtipo de anticuerpos antinucleares (ANA) presentes (10).

La primera descripción que se conoce de enfermedad hepática autoinmune primaria EHAP asociada a enfermedad autoinmune sistémica EAS, fue reconocida por Mackay en 1950 como hepatitis lupoidea con presencia de células LE y manifestaciones menores del lupus (12).

La principal causa de lesión hepática en las EAS es la toxicidad por medicación para el manejo de estas mismas, como el daño inducido por fármaco, así es el caso de metotrexato con ciertos factores riesgo si están presentes puede llevar fallo hepático fulminante agudo o cirrosis; como uso crónico por más de 2 años, uso concomitante con AINES y dosis acumulada mayor 1.5 gramos (13). Así como reactivación de virus de hepatitis B en pacientes con el uso de infliximab, rituximab y corticoides.

En la EHAP existe una complejidad de interacción de factores genéticos, ambientales y socioeconómico, en asociación con EAS; son concurrentes el síndrome de Sjögren (SS), la artritis reumatoide (AR) o el lupus eritematoso sistémico (LES) con la hepatitis autoinmune (HAI), el SS, AR o esclerosis sistémica con la colangitis biliar primaria (14) (CBP; antes Cirrosis biliar primaria) (15).

La CBP es el trastorno hepático que mayor se relaciona con SSc, variando de 0.8% a 3.3%, y hay una ocurrencia en SSc de 2.3% a 12.4% de CBP; (16). Es bien conocida la superposición entre estas dos desde hace mucho conocido como síndrome de Reynolds pudiendo aparecer antes, durante o posterior al diagnóstico de la esclerodermia.

La prevalencia reportada de SSc fue del 0,8% en una cohorte de HAI con 11 casos, todos tuvieron ACA positivo y una presentación posterior de HAI, 9 con subtipo cutáneo limitado y 3 con superposición de HAI-CBP (14-16).

El daño hepatobiliar en la EAS es múltiple desde toxicidad por fármacos (26%), esteatohepatitis no

alcohólica (7.6%), hepatitis viral (1.6%), HAI (4.2%), CBP (16%) o la propia enfermedad (15 a 37%). La bibliografía médica que sustente la superposición de SSc y HAI es escasa. Con publicaciones limitadas a reportes y series de casos (17-18).

La bibliografía revisada es coherente con el caso encontrado demostrando la baja tasa de publicaciones y la necesidad de socializar casos como este promoviendo la sospecha clínica en casos donde se superponen patologías autoinmunes con condiciones de alta frecuencia como la hemorragia digestiva y en quienes el diagnóstico mejora el pronóstico ante una terapia específica basada en esteroides. Las imágenes como ultrasonido, tomografía y resonancia junto con la correlación clínico-patológica y la relación entre laboratorio clínico con la histología, permiten encontrar diagnósticos definitivos

CONCLUSIÓN

Se presenta un caso de una paciente femenina de 68 años con esclerosis sistémica de reciente diagnóstico cumpliendo criterios de ACR/EULAR > 9 puntos (Anticuerpos anti-centrómero positivo, ANAS patrón centrómero títulos muy alto + esclerodactilia + telangiectasias + fenómeno de Raynaud + hipertensión pulmonar + enfermedad pulmonar intersticial), en asociación (Overlap) con HAI con criterios diagnósticos definitivos del grupo internacional de HAI. En nuestro caso teniendo en cuenta historia natural de la enfermedad hepática autoinmune se sospechó esta como primera enfermedad en instaurarse ya que al diagnóstico presentaba fase cirrótica, presentándose según Gronbaek et al (19). En 1 de 3 paciente al diagnóstico de HAI; de ahí la importancia de establecer la superposición con otra afección autoinmune que puede influir en el curso y el pronóstico de la enfermedad, así como el tratamiento específico.

Las opciones terapéuticas se pueden personalizar para controlar las condiciones coexistentes de autoinmunidad hepática y las manifestaciones reumáticas en las enfermedades de superposición.

REFERENCIAS

1. Sobanski V, Giovannelli J, Allnore Y, Riemekasten G, Airò P, Vettori S and Cols. EUSTAR Collaborators. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1553-1570. <https://doi.org/10.1002/art.40906>
2. Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, Savarino V. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014 Oct;43(10 Pt 2): e279-91. i: 10.1016/j.lpm.2014.03.029. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25179275. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.03.029>
3. Szamosi, S., Szekanecz, Z. and Szucs, G. (2006) Manifestations gastrointestinales dans la sclérodémie chez les patients hongrois. *Rheumatology International*, 2006; 26 (12), 1120-4. <https://doi.org/10.1007/s00296-006-0146-z>
4. Abraham S. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2004 feb 1 [citado 5 Oct 2013];63(2):123 <https://doi.org/10.1136/ard.2002.001826>
5. Bossini-Castillo L, López-Isac E, Martín J. Inmunogenética de la esclerosis sistémica: Definición de heredabilidad, variantes funcionales y vías de autoinmunidad compartida. *J Autoimmune*. noviembre 2015; 64:53-65. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.005>
6. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allnore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2013 Sep;12(11):1052-7. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.05.002>
7. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel T, Corrigan ML, Coughlin KL, Shatnawi A, Chatterjee S, Kirby DF. Gastrointestinal Manifestations, Malnutrition, and Role of Enteral and Parenteral Nutrition in Patients with Scleroderma. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Aug;49(7):559-64. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000334>
8. Domsic RT, Nihtyanova SI, Wisniewski SR, Fine MJ, Lucas M, Kwok CK, Denton CP, Medsger TA Jr. Derivation and validation of a prediction rule for two-year mortality in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jun;66(6):1616-24. <https://doi.org/10.1002/art.38381>
9. Parrado RH, Lemus HN, Coral-Alvarado PX, Quintana López G. Gastric Antral Vascular Ectasia in Systemic Sclerosis: Current Concepts. *Int J Rheumatol*. 2015; 2015:762546. <https://doi.org/10.1155/2015/762546>
10. Ahmed F, Maclean RH, Nihtyanova SI, Ong VH, Murray CD, Denton CP. Autoantibody predictors of gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Feb 2;61(2):781-786. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab395>
11. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Arch Dis Child*. 1941 Sep;16(87):156-65. <https://doi.org/10.1136/adc.16.87.156>
12. MACKAY IR, TAFT LI, COWLING DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1959 Jan 10;1(7063):65-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(59\)91136-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(59)91136-5)
13. Conway R, Carey JJ. Risk of liver disease in methotrexate treated patients. *World J Hepatol*. 2017; 9:1092-1100. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i26.1092>
14. Wang CR, Tsai HW. Autoimmune liver diseases in systemic rheumatic diseases. *World J Gastroenterol*. 2022 Jun 21;28(23):2527-2545. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i23.2527>
15. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, Ma X, Mackay IR, Parés A, Tanaka A, Vierling JM, Poupon R. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *J Hepatol*. 2015 Nov;63(5):1285-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.031>
16. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazzè A, Buja A, Furlan P, Baldo V, Gershwin ME. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Jun;48(2-3):192-7. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8427-x>
17. Marie I, Levesque H, Tranvouez JL, Francois A, Riachi G, Cailleux N, et al. Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis: a new overlap syndrome? *Rheumatol*. 2001;40(1): 102-6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.1.102>
18. Takahashi, A., Abe, K., Yokokawa, J., Iwadate, H., Kobayashi, H., Watanabe, H., Irisawa, A. and Ohira, H. (2010), Clinical features of liver dysfunction in collagen diseases. *Hepatology Research*, 40: 1092-1097. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2010.00707.x>
19. L. Gronbaek, H. Vilstrup and P. Jepsen, Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study, *Journal of hepatology* 60 (2014) 612-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.020>