

Conferencia clinicopatológica

Hepatomegalia y esplenomegalia en una paciente con artritis reumatoide



María Eugenia Bedoya*, Federico Ceccato y Sergio Paira

Sección de Reumatología, Hospital J. M. Cullen, Santa Fe, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de marzo de 2014
Aceptado el 27 de septiembre de 2014
On-line el 11 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Hepatomegalia
Artritis reumatoide
Esplenomegalia

Keywords:

Hepatomegaly
Arthritis rheumatoid
Spleen enlargement

R E S U M E N

Se describe a una paciente de 51 años de edad con artritis reumatoide de 15 años de evolución, seropositiva –factor reumatoide positivo y anticuerpos antipéptido citrulinado positivos–, erosiva, no nodular, con poca adherencia al tratamiento y controles médicos, que presentó un cuadro caracterizado por pancitopenia persistente y hepatoesplenomegalia. La biopsia hepática y de médula ósea descartó tumores, amiloidosis e infecciones.

Se discute el diagnóstico diferencial de pancitopenia y hepatoesplenomegalia en una paciente con artritis reumatoide de larga evolución.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Spleen and liver enlargement in a patient with rheumatoid arthritis

A B S T R A C T

We describe the case of a 51-year-old woman with a seropositive, erosive, and non-nodular rheumatoid arthritis of 15 year of evolution. The patient had poor compliance with medical visits and treatment. She came to the clinic with persistent pancytopenia and spleen and liver enlargement. Liver and bone marrow biopsies were carried out and amyloidosis, neoplasias and infections were ruled out.

We discuss the differential diagnosis of pancytopenia and spleen and liver enlargement in a long-standing rheumatoid arthritis patient.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Presentación del caso

Se trata de una mujer de 51 años de edad con diagnóstico de artritis reumatoide (AR) que cumplía criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1987, de 15 años de evolución, seropositiva (factor reumatoide [FR] y anticuerpos antipéptido citrulinado), erosiva, no nodular, que presentaba antecedentes familiares de linfoma. Negaba hábitos tóxicos y uso de drogas ilegales. Dicha paciente había realizado tratamiento con leflunomida (6 años), metotrexato (3 años) e hidroxycloquina (un año) sin respuesta, por lo cual recibió 2 meses de tratamiento con etanercept, el cual se suspendió por reacción cutánea. Posteriormente recibió adalimumab durante 5 meses en el año 2010, perdiéndose del seguimiento.

En septiembre de 2012 consultó por astenia, pérdida de 8 Kg de peso en 4 meses, disnea grado III y distensión abdominal de 10 días de evolución. En el examen físico se presentó afebril (37 °C), normotensa (tensión arterial 110/80 mmHg), taquicárdica (110 lpm), taquipneica (28 ciclos/min), adelgazada, con piel y mucosas pálidas con múltiples hematomas. El resto del examen mostró la presencia de un soplo sistólico 2/6 polifocal, hipoventilación y matidez pulmonar bibasal, abdomen globuloso, con hepatomegalia y esplenomegalia, ascitis y circulación colateral, así como una úlcera de 5 cm de diámetro, dolorosa, en el trocánter de la cadera derecha, y lesiones purpúricas en los miembros inferiores, por debajo de las rodillas. En las manos se halló hipotrofia de músculos interóseos, desviación cubital, dedos en cuello de cisne y artritis en articulaciones metacarpofalángicas: el tercero de la derecha y el cuarto bilateral. La clínica mostró un HAQ: 2,375 y un DAS28: 7,29 (velocidad de sedimentación globular: 142 mm en la primera hora, 3 articulaciones hinchadas, 12 articulaciones dolorosas, valoración actividad por paciente: 100 mm).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eugebedoya11@gmail.com (M.E. Bedoya).



Figura 1. Tomografía computarizada de abdomen que muestra hepatoesplenomegalia y dilatación de las venas porta y esplénica.

Los datos de laboratorio mostraron: hematocrito 25%, hemoglobina 7,6 g/dl, leucocitos 1.900 células/ml, neutrófilos 1.140 células/ml, plaquetas 82.000 células/ml, proteína C reactiva 17,4 mg/l, velocidad de sedimentación globular 142 mm en la primera hora, incremento de la fosfatasa alcalina (997 U/l), FR (látex: 1/1.280), anticuerpos antipéptido citrulinado (53,7 U/ml) y anticuerpos antinucleares (por Hep2): 1/2.560. La función renal, la alanina aminotransferasa (13 U/l), la aspartato aminotransferasa (19 U/l), los anticuerpos anticardiolipinas, el anticoagulante lúpico, los anti-ADN (*Crithidia*), los C3 y C4, y las serologías para histoplasmosis, VHB y VHC fueron normales.

Los cultivos de sangre, orina, materia fecal y médula ósea fueron negativos para gérmenes comunes, micobacterias típicas y atípicas y hongos. La toracocentesis informó un exudado no complicado. Las tomografías computarizadas con contraste (oral e intravenoso) de cabeza y cuello, así como de pelvis, fueron normales; la de tórax mostró la presencia de un derrame pleural bibasal, y la de abdomen (fig. 1) mostró hepatomegalia homogénea (230 mm de diámetro longitudinal) y esplenomegalia (200 mm de diámetro longitudinal). El ecodoppler de vasos hepáticos mostró dilatación de la vena porta (14 mm de diámetro) sin evidencias de trombosis. La fibroendoscopia digestiva alta descartó la presencia de varices esofágicas.

En el frotis de sangre periférica se observó leucopenia y trombocitopenia, por lo que se realizó una biopsia de médula ósea, donde se constató hiperplasia con megacariocitos, hiperplasia de la serie mieloide y acúmulos aislados de linfocitos maduros. La paciente comenzó tratamiento con metilprednisolona 50 mg/día por vía oral durante un mes, con posterior descenso gradual, metotrexato 15 mg/semana, calcio, vitamina D y ácido fólico. Sin embargo, a pesar del tratamiento inmunosupresor, persistió la pancitopenia (hematocrito: 28,4%, hemoglobina: 9,2 g/dl, leucocitos: 3.200 células/ml, plaquetas: 44.000 células/ml) y empeoró la función hepática (alanina aminotransferasa: 62 U/l; aspartato aminotransferasa: 47 U/l), por lo que se decidió realizar biopsia hepática.

Con base en los resultados obtenidos se decidió tratar a la paciente con meprednisona 10 mg/día, metotrexato 10 mg/semana, leflunomida 20 mg/día, ácido fólico, calcio y vitamina D, presentando la misma en la actualidad una AR inactiva con pancitopenia, pero sin neutropenia ni tendencia al sangrado.

Diagnóstico diferencial

Ante una paciente con diagnóstico de AR de larga evolución que presenta pancitopenia persistente y hepatoesplenomegalia, el primer paso en el razonamiento diagnóstico que debería plantearse es si se debe a situaciones concomitantes, al tratamiento, o si es secundario a su enfermedad de base.

Infecciones

Los pacientes con AR tienen un riesgo aumentado de padecer infecciones¹. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son la presencia de manifestaciones extraarticulares, el padecimiento de comorbilidades, la edad avanzada, la leucopenia, y la terapia con corticoides y fármacos biológicos, entre otros². Las infecciones más frecuentes son las de vías aéreas superiores, piel y partes blandas, huesos y articulaciones³.

La preocupación por el riesgo de infecciones severas y oportunistas (histoplasmosis, TBC, leishmaniasis, *Pneumocystis carinii*) entre los pacientes con enfermedades reumáticas se ha incrementado, sobre todo porque comparten varias características clínicas, tales como fiebre, fatiga, dolor de pecho, derrame pleural, infiltrados pulmonares difusos, pericarditis, mialgias, epistaxis, artralgias, artritis, eritema nudoso, pápulas difusas, lesiones en orofaringe, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, ACV, convulsiones, endocarditis, anemia, leucopenia, trombocitopenia, aumento de enzimas hepáticas y bilirrubina, y uveítis.

Ocasionalmente, la histoplasmosis se presenta primero con compromiso orgánico extrapulmonar. Estas lesiones aisladas se consideran usualmente manifestaciones de enfermedad diseminada, a pesar de la falta de compromiso pulmonar. En esta situación puede imitar a otras enfermedades, como el síndrome de Felty, y es importante sospecharla cuando ocurre una manifestación inusual en la enfermedad de base del paciente^{4,5}.

Por lo tanto, si bien nuestra paciente procedía de zonas endémicas como el litoral argentino y la histoplasmosis puede simular un brote de la AR o una manifestación extraarticular de la misma (síndrome de Felty: astenia, artralgia, artritis, derrame pleural, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y alteración del hepatograma), la serología, los hemocultivos y el cultivo de médula ósea e hígado fueron negativos para histoplasmosis y micosis profundas, lo que permitió descartar este diagnóstico.

Neoplasias

La AR se caracteriza por una estimulación inmune persistente, la cual podría llevar a una proliferación linfocítica policlonal, con el aumento potencial de transformación maligna⁶. Según algunas comunicaciones, el riesgo de cáncer es 2 veces mayor en pacientes con AR comparado con el de la población general, siendo el riesgo estimado en estos pacientes para desarrollar linfoma de 1,5 a 8,7⁷, mientras que el riesgo relativo de desarrollar linfoma no Hodgkin en el síndrome de Felty es cercano a 13⁸. Los antagonistas del anti-TNF alfa no parecen aumentar la incidencia de linfoma⁹. La enfermedad actual de este caso engloba fundamentalmente una serie de síntomas hematológicos (pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, leucopenia, anemia, trombocitopenia) que nos hicieron sospechar el viraje a linfoma. No obstante, la ausencia de adenopatías confirmada por tomografía computarizada y los resultados negativos en la biopsia de médula ósea y hepática nos permitieron excluirlos.

Amiloidosis

Otra entidad rara de mal pronóstico asociada a AR de larga evolución que se puede presentar con síntomas sistémicos,

Tabla 1
Diferencias clínicas y de laboratorio entre el síndrome Felty y el pseudo-Felty

	Síndrome de Felty	Síndrome de pseudo-Felty
Manifestaciones extraarticulares	Común	Común
Artritis erosiva	Común	Común
Infecciones recurrentes	Común	Común
Esplenomegalia	Común	Común
Progresión a leucemia	Raro	3-14%
Remisión espontánea	0-22%	0-14%
Recuento de leucocitos	Bajo	Normal/bajo
Linfocitosis	Ausente	Presente
FR, ANA (positivos)	Común	Común
Respuesta a la esplenectomía	Mejora	Exacerbación

ANA: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide.
Tomada de Rosenstein y Kramer¹⁶ y Shah et al.¹⁷.

hepatomegalia, miocardiopatía, neuropatía, lesiones purpúricas y proteinuria es la amiloidosis.

Se caracteriza por la acumulación extracelular de material amorfo, hialino y eosinofílico¹⁰. Su diagnóstico se establece mediante la tinción con Rojo Congo de mucosa rectal, grasa abdominal y órganos involucrados¹¹. En esta paciente tal tinción no mostró la presencia de este material amorfo en tejido hepático.

Síndrome de Felty

Se produce en <1% de las AR (de 10 a 15 años de evolución) con FR positivo, con enfermedad articular grave (erosiones, luxaciones) contrastando con inflamación articular moderada o ausente y acompañada de manifestaciones extraarticulares (pérdida de peso, pigmentación parda generalmente en la región pretibial, úlceras en los miembros inferiores, nódulos subcutáneos, linfadenopatías, síndrome de Sjögren y hepatoesplenomegalia).

El 60-70% se da en mujeres de 50 a 70 años de edad, y se caracteriza por la tríada de AR, neutropenia persistente (<2.000/mm³) sin otra causa que la justifique y esplenomegalia con una fuerte asociación con el haplotipo HLA-DR4 (casi el 95% de los casos)¹²⁻¹⁵.

Cabe considerar este diagnóstico como probable dado el tiempo de evolución (15 años) y las características de su enfermedad (FR positivo, erosiva), y acompañarse de neutropenia y esplenomegalia junto con pérdida de peso, lesiones pigmentadas y úlceras en miembros inferiores.

Síndrome de pseudo-Felty

La proliferación de linfocitos grandes granulares, también llamada síndrome de pseudo-Felty, es una complicación sistémica rara (<0,6%) de la AR. Se caracteriza por la presencia de neutropenia persistente, linfocitosis y esplenomegalia, que de no mediar tratamiento adecuado puede progresar en un 3 a 14% de los casos a leucemia de linfocitos grandes granulares.

Aproximadamente el 30-40% de los pacientes con síndrome de Felty tiene expansiones de linfocitos grandes granulares en sangre periférica (linfocitosis >0,5 × 10⁹/l) (tabla 1)^{12,13,16,17}. Los mismos representan del 5 al 10% de las células mononucleares circulantes, y morfológicamente son de gran tamaño (15-18 μ de diámetro), núcleo redondo o dentado, y citoplasma abundante con gránulos azurófilos (fig. 2)¹⁸. Cuando se asocia a invasión clonal de médula ósea, bazo o hígado, el cuadro recibe el nombre de leucemia de linfocitos grandes granulares. Esta es una enfermedad maligna de bajo grado, que se acompaña de neutropenia, anemia, trombocitopenia y alta susceptibilidad a infecciones¹⁹. La paciente de este caso presentaba una AR de larga evolución con daño articular severo y secuelas importantes, acompañada de manifestaciones clínicas similares al síndrome

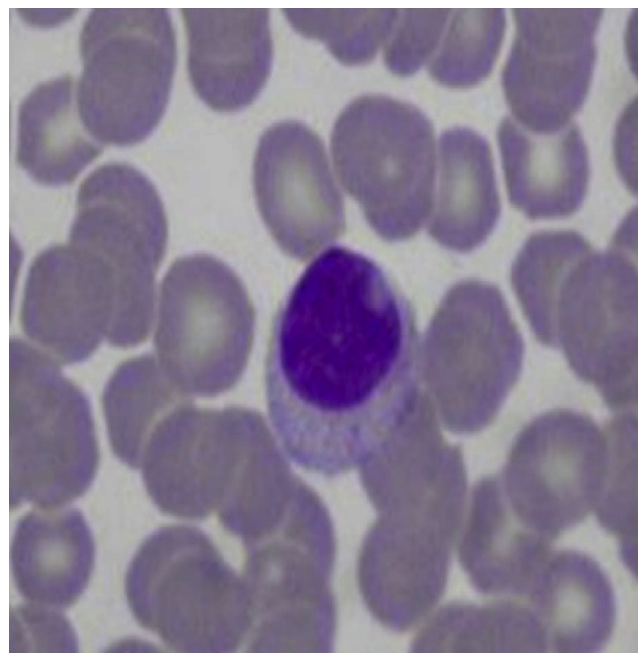


Figura 2. Frotis de sangre periférica: linfocitos grandes granulares.

de Felty, pero sin linfocitosis ni linfocitos grandes granulares en el frotis de sangre periférica, por lo que se descartó este diagnóstico.

Hiperplasia nodular regenerativa hepática

La presencia de enfermedad hepática significativa en pacientes con AR no es frecuente. Cuando se presenta una hepatopatía significativa, generalmente se debe a un compromiso sistémico autoinmune que también compromete el hígado, o a coinfección con virus hepatotropos como el B y el C, o hepatotoxicidad por el tratamiento²⁰.

La hiperplasia nodular regenerativa hepática (HNRH) es un trastorno raro descrito por primera vez por Ranstrom en 1953 como «adenomatosis miliar hepatocelular», y tiene muchos sinónimos, incluyendo la hipertensión portal no cirrótica, la hiperplasia nodular difusa y la transformación nodular del hígado²¹. Steiner Coinc la denominó hiperplasia nodular regenerativa, término actualmente aceptado para esta lesión caracterizada por nódulos hepáticos secundarios a hiperplasia hepatocitaria con ausencia o escasa fibrosis e hipertensión portal. El pronóstico generalmente es bueno, a diferencia de la hipertensión portal debida a cirrosis. Ambas pueden confundirse fácilmente, por ello es fundamental la biopsia hepática²².

Diagnóstico clínico del presentador

Nuestra paciente tenía las características clínicas de una AR asociada a síndrome de Felty.

Integrando estos datos con el ecodoppler de vasos hepáticos, que mostraba dilatación de la vena porta con signos de hipertensión portal (ascitis y pancitopenia periférica secundaria a esplenomegalia), y habiendo sido descartadas otras causas de hepatoesplenomegalia, asumo que la paciente presenta una HNRH como afección autoinmunitaria secundaria a su enfermedad de base, siendo la biopsia hepática la prueba diagnóstica necesaria para confirmar su diagnóstico.

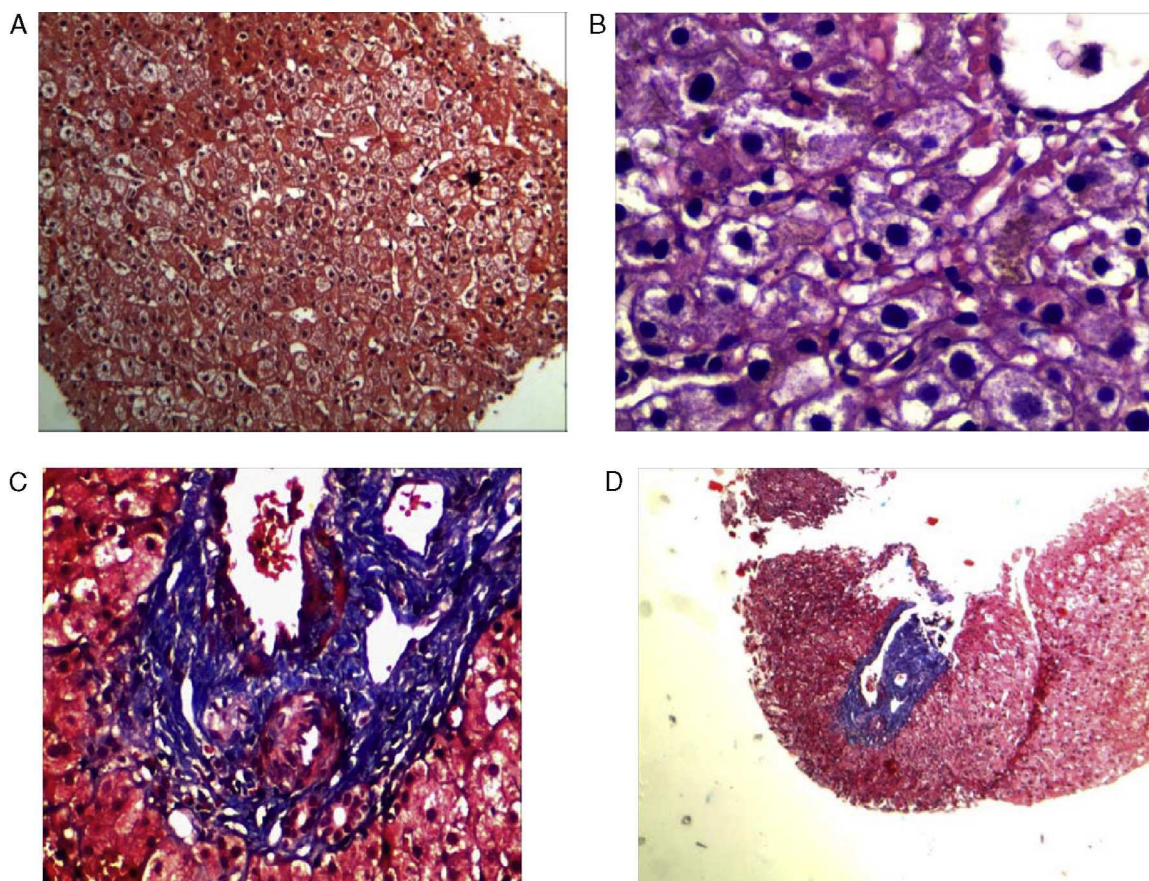


Figura 3. Biopsia hepática. A. Tricrómica de Masson (x4) en donde se observan signos de regeneración hepatocitaria sin sinusoides interpuestos ni evidencia de fibrosis. B. Focos de colestasis intrahepática. C y D. Parénquima hepático con espacio porta conservado.

Resultado definitivo y comentario

La biopsia hepática constituyó una prueba diagnóstica, demostrándose la presencia de nodularidad del parénquima y la regeneración hepatocitaria, con espacios porta conservados, sin evidencia de fibrosis significativa y tinción con Rojo Congo negativa (fig. 3).

La hiperplasia nodular regenerativa es una entidad poco frecuente que afecta por igual a ambos sexos y generalmente se encuentra en asociación con múltiples enfermedades (tabla 2), siendo la AR y el síndrome de Felty las más frecuentes^{21,23,24}. Los pacientes con HNRH pueden estar asintomáticos o presentarse con dolor abdominal recurrente, síntomas sistémicos, signos de hiperesplenismo (esplenomegalia o anormalidades hematológicas) y signos de hipertensión portal (tales como ascitis, varices esofágicas sangrantes o esplenomegalia). Las pruebas de

laboratorio presentan alteración leve del hepatograma de una manera no específica (elevación de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, GGT y principalmente fosfatasa alcalina).

Un 68% de los pacientes presentan anticuerpos antinucleares positivos y un porcentaje similar presenta positividad para el FR. Con respecto a la patogenia, se han propuestos varias hipótesis: a) incremento del flujo portal debido a un aumento del flujo esplénico; b) daño vascular primario, por ejemplo, vasculitis asociada a AR, y c) flujo hepático alterado debido a la isquemia hepática.

En 1998, Pérez Ruiz et al. mostraron un posible papel de los anticuerpos antifosfolipídicos en la patogenia²⁴.

Por otro lado, hallazgos normales en la biopsia con aguja no excluyen el diagnóstico, ya que si bien la HNRH compromete difusamente el hígado, lo hace de manera parcheada y el grado de nodularidad puede variar de una porción del hígado a otra.

Tabla 2
Condiciones asociadas con hiperplasia nodular regenerativa hepática

Reumatológicas	Hematológicas	Farmacológicas	Congénitas	Otras
AR	PTI	Azatioprina	Agnesia de vena porta	Síndrome del aceite tóxico
Síndrome de Felty	Policitemia vera	Busulfán	Anomalías cardíacas	Metástasis
LES	Trombocitosis esencial	Doxorrubicina		CBP
PAN	Anemia de células falciformes	Ciclofosfamida		Enfermedad celíaca
Esclerosis sistémica	Macroglobulinemia	Clorambucilo		ICC
SAAF	Metaplasia mieloide	Bleomicina		TBC
Síndrome CREST	Leucemia linfocítica			
Síndrome POEMS	Linfoma Hodgkin y no Hodgkin			

AR: artritis reumatoide; CBP: cirrosis biliar primaria; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LES: lupus eritematoso sistémico; PAN: panarteritis nudosa; POEMS: polineuropatía + organomegalia + proteína M + organomegalia + alteraciones cutáneas; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; SAAF: síndrome antifosfolipídico; TBC: tuberculosis. Tomada de Malnick et al.²³.

El tratamiento se centra en corregir la causa desencadenante (enfermedad autoinmune, trastornos hematológicos, fármacos).

Si bien estos pacientes presentan un pronóstico relativamente benigno en comparación con la hipertensión portal de causas cirróticas, una serie de pacientes han requerido esplenectomía y derivación portal para resolver complicaciones tales como pancitopenia y hemorragias digestivas secundarias a varices esofágicas. El trasplante hepático es rara vez necesario y se reserva para pacientes con insuficiencia hepática^{25,26}.

En conclusión, la HNRH es una complicación que puede aparecer durante la evolución de las enfermedades autoinmunes, por lo que debería considerarse en los casos que presentan hepatomegalia, alteraciones persistentes del hepatograma y/o signos de hipertensión portal.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2004;46:287–93.
- Alonso Ruiz A. Infections in patients with rheumatoid arthritis undergoing anti-TNF α drug therapy. *Reumatol Clin.* 2008;4 Supl 2:18–23.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:294–300.
- Negri M, Gontero R, Benavente E, Zunino A, Ceccato F, Paira S. Manifestaciones inusuales de histoplasmosis en enfermedades del tejido conectivo. *Rev Argent Reumatol.* 2012;23:26–39.
- Davis KA, Finger DR, Shparago NI. Disseminated histoplasmosis mimicking Felty's syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2002;8:38–43.
- Cibere J, Sibley J, Haga M. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1580–6.
- Gridley G, McLaughlin JK, Ekbohm A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:307–11.
- Gridley G, Klippel JH, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Incidence of cancer among men with the Felty syndrome. *Ann Intern Med.* 1994;120:35–9.
- Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Forell M, Backlin C, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: Relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:648–53.
- Gorevic PD. Overview of amyloidosis. En: Post TW, editor. *UpToDate.* Waltham, MA. [consultado 15 Ene 2013].
- Hurd ER. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1979;8:151–76.
- Iglesia L, Giraldo W, Bachiller Corral J, González SA, Brito E, Mendoza A. Large granular lymphocyte leukemia as a complication of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2012;8:365–7.
- Liu X, Loughran TP Jr. The spectrum of large granular lymphocyte leukemia and Felty's syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2011;18:254–9.
- Ruderman M, Miller LM, Pinals RS. Clinical and serological observation on 27 patients with Felty's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1968;11:377–84.
- Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extra-articular features of rheumatoid arthritis. A systematic analysis of 127 cases. *Am J Med.* 1966;54:445–52.
- Rosenstein ED, Kramer N, Felty's and pseudo-Felty's syndromes. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21:129–42.
- Shah A, Diehl LF, St. Clair EW. T cell large granular lymphocyte leukemia associated with rheumatoid arthritis and neutropenia. *Clin Immunol.* 2009;132:145–52.
- Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18:631–45.
- Lamy T, Loughran TP Jr. How I treat LGL leukemia. *Blood.* 2011;117:2764–74.
- Idrovo V, Casas N. Hepatic disorders in patients with rheumatic diseases. *Rev Col Gastroenterol.* 2008;23:343–6.
- Ranstrom S. Miliary hepatocellular adenomatosis. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1953;33:225–9.
- Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: A report of 64 cases among 2500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology.* 1990;11:787–97.
- Malnick S, Melzer E, Sokolowski N, Basevitz A. The involvement of the liver in systemic diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:69–80.
- Perez Ruiz F, Orte Martínez FJ, Zea Mendoza AC, Ruiz del Arbol L, Moreno Caparros A. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in rheumatic diseases: Report seven cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21:47–54.
- Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P. Nodular regenerative hyperplasia: Evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1400–9.
- Thorne C, Urowitz MB, Wanless I, Roberts E, Blendis LM. Liver disease in Felty's syndrome. *Am J Med.* 1982;73:35–40.