

Hiperpigmentación cutánea como manifestación poco reconocida en falla hepática aguda sobre crónica

Cutaneous hyperpigmentation as a manifestation in acute on chronic liver failure

Jesús Sebastián Rodríguez-Gutiérrez^{1a}, Karen Montserrat Ramírez-Gómez^{2b}, Maricela Omaña-Domínguez^{1c}, Ana Lilia Ruelas-Villavicencio^{3d}

Resumen

Introducción: la hiperpigmentación cutánea adquirida representa una manifestación clínica poco reconocida en los trastornos hepáticos, tanto agudos como crónicos, y puede presentarse tanto en procesos de agudización de hepatopatías preexistentes como en el contexto de la falla hepática aguda sobre crónica. Se han desarrollado diversas hipótesis sobre el aumento de pigmento a nivel de piel y mucosas, algunas tratan de explicarlo por un defecto en la degradación de la melanina, lo cual genera su acumulación en los tejidos; otras, en cambio, describen la liberación de factores de crecimiento derivados de fibroblastos, como el factor de crecimiento endotelial y el factor de crecimiento de hepatocitos, los cuales son producidos bajo el estímulo de la regeneración hepática y, a su vez, provocan una estimulación de la melanogénesis. El objetivo de este trabajo es describir la hiperpigmentación cutánea en el contexto de enfermedades hepáticas.

Caso clínico: se presentan dos casos clínicos de pacientes con falla hepática aguda sobre crónica secundaria a diferentes escenarios clínicos, quienes tienen en común el desarrollo de pigmentación cutánea adquirida.

Conclusiones: en las enfermedades hepáticas, la hiperpigmentación cutánea es un hallazgo presente cuya etiología aún no es dilucidada, por lo que se requieren más estudios para conocer la fisiopatología exacta. El reporte de este hallazgo es de utilidad para el personal médico, ya que la identificación oportuna puede ayudar a el diagnóstico temprano de hepatopatías subyacentes.

Abstract

Background: The acquired cutaneous pigmentation represents a little recognized clinical manifestation in liver disorders, both acute and chronic, and can occur in the exacerbation processes of preexisting hepatopathies, as in the context of acute on chronic liver failure. Several hypotheses about the increase in pigment at skin and mucous membranes have been developed; some try to explain it as a defect in the degradation of melanin with secondary accumulation at tissues; others, on the other hand, describe it as a consequence of the release of fibroblast growth factors like endothelial growth factor and hepatocyte growth factor, which are produced under the stimulation of liver regeneration and cause a melanogenesis stimulation. The aim of this article is to describe pigmentary skin changes in the background of liver diseases.

Clinical case: We described two clinical cases of patients with acute on chronic liver failure secondary to different clinical scenarios are presented, who have in common the development of acquired pigmentary skin changes.

Conclusion: In hepatopathies, the cutaneous hyperpigmentation is a sign with unknown etiology, so further studies are required to know the accurate pathophysiology. Reporting this finding is useful for physicians, since timely identification can help in the early diagnosis of underlying liver diseases.

¹Universidad Autónoma de Sinaloa, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Departamento de Dermatología. Culiacán, Sinaloa, México

²Secretaría de Salud, Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", Departamento de Dermatología. Ciudad de México, México

³Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Dermatología. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0003-4010-0797^a](https://orcid.org/0000-0003-4010-0797), [0000-0002-6693-8005^b](https://orcid.org/0000-0002-6693-8005), [0000-0001-7079-2320^c](https://orcid.org/0000-0001-7079-2320), [0000-0002-6886-2171^d](https://orcid.org/0000-0002-6886-2171)

Palabras clave

Hiperpigmentación
Hepatopatías
Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada

Keywords

Hyperpigmentation
Liver Diseases
Acute-On-Chronic Liver Failure

Fecha de recibido: 13/01/2022

Fecha de aceptado: 06/07/2022

Comunicación con:

Ana Lilia Ruelas Villavicencio
✉ ana.ruelasv@incmnsz.mx
☎ 55 5487 0900, extensión 2435

Cómo citar este artículo: Rodríguez-Gutiérrez JS, Ramírez-Gómez KM, Omaña-Domínguez M, Ruelas-Villavicencio AL. Hiperpigmentación cutánea como manifestación poco reconocida en falla hepática aguda sobre crónica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022; 60(6):698-702.

Introducción

La pigmentación cutánea adquirida suele representar una manifestación clínica en pacientes con trastornos hepáticos, tanto agudos como crónicos, e incluso puede estar presente en los procesos de agudización en falla hepática preexistente; sin embargo, el proceso fisiopatológico subyacente ha sido escasamente estudiado.¹ Existen pocas teorías para explicar dichos trastornos de la pigmentación en pacientes con hepatopatías, principalmente en falla hepática aguda sobre crónica (FHAC).^{2,3,4} Algunas hipótesis sobre el aumento de pigmento a nivel tegumentario tratan de explicarlo por un defecto en la degradación de la melanina.⁵ Otras teorías, en cambio, se describen alrededor de la liberación de factores de crecimiento derivados de los fibroblastos, los cuales se producen bajo el estímulo de la regeneración hepática y, a su vez, provocan una estimulación de la melanogénesis.

Consideramos relevante reportar dos casos clínicos de pacientes con hepatopatía en diferentes escenarios: un paciente postrasplantado hepático con rechazo de órgano y una paciente con FHAC, quienes tienen en común el desarrollo de pigmentación cutánea adquirida.

Caso clínico 1

Mujer de 45 años, mexicana, fototipo cutáneo IV, es decir, piel marrón oscuro, cabello café oscuro y ojos color café oscuro; quien presenta agudización de hepatopatía crónica secundaria a colangitis biliar primaria. El factor asociado a la agudización fue peritonitis bacteriana espontánea. Se solicita valoración al servicio de Dermatología por pigmentación cutánea adquirida, documentada durante su hospitalización. A la evaluación dermatológica se describe: dermatosis generalizada, bilateral, simétrica, caracterizada por hiperpigmentación difusa con acentuación en salientes óseas, acompañada en cara, palmas y plantas de múltiples máculas de 2 a 3 mm de diámetro, lenticulares, color marrón grisáceo, algunas de ellas confluentes (figuras 1 y 2).

Del resto de la exploración física la paciente presentó ictericia de piel y mucosa y neoformaciones vasculares (figura 3).

En su analítica clínica se documentó fosfatasa alcalina en 110 mg/dL, alanino aminotransferasa en 55.9 mg/dL, bilirrubina total en 49.3 mg/dL, bilirrubina directa en 25.96 mg/dL y creatinina sérica en 2.4 mg/dL; así como factor R de 2.11, característico de un patrón mixto.

Figura 1 Se puede observar pigmentación cutánea difusa. Asimismo, se observan máculas lenticulares de límites poco precisos



Figura 2 Se puede observar pigmentación cutánea difusa con predominio en salientes óseas



Figura 3 Otros hallazgos: ictericia y neoformaciones vasculares (flechas)



Caso clínico 2

Hombre de 37 años, mexicano, fototipo cutáneo IV, receptor de trasplante hepático ortotópico desde 2019 secundario a cirrosis por infección del virus de la hepatitis C, con falla hepática aguda debida a desarrollo de rechazo tardío por células B desde julio del 2021. Se solicita valoración por Dermatología dado el cambio de coloración de la piel. A la evaluación dermatológica se identifica: dermatosis diseminada a los 4 segmentos de predominio en sitios de fricción, caracterizada por hiperpigmentación difusa y múltiples manchas de lenticulares de 3 a 4 mm de diámetro, color marrón claro, asintomáticas (figuras 4,5,6).

Figura 4 Se observan múltiples máculas lenticulares color marrón claro



Figura 5 Pigmentación difusa en zonas de fricción



Figura 6 Dermatitis localizada en plantas de los pies caracterizada por manchas lenticulares color marrón claro



En su analítica clínica, el paciente presentó bilirrubina total en 27 mg/dL, bilirrubina directa de 13.3 mg/dL, bilirrubina indirecta en 13.8 mg/dL, ALT en 227 mg/dL, aspartato aminotransferasa en 134 mg/dL, gamma glutamil transpeptidasa en 204 mg/dL, fosfatasa alcalina en 152 mg/dL y creatinina en 2.41 mg/dL.

Discusión

Las hepatopatías, tanto agudas como crónicas, se relacionan con diversas manifestaciones a nivel cutáneo.^{1,6} Se han descrito múltiples signos y síntomas en asociación a trastornos hepáticos, dentro de los que destacan: ictericia, alteraciones ungueales, xantomas, neoformaciones vasculares, hiperpigmentación cutánea, entre otros,⁷ algunos de los cuales son específicos de ciertas enfermedades y pueden orientar el diagnóstico.

Las enfermedades hepáticas crónicas, independientemente de su etiología, presentan algún tipo de manifestación cutánea hasta en un 86.4% de los pacientes.⁸ Por ejemplo, el hallazgo cutáneo más frecuentemente reportado en pacientes con enfermedades hepáticas de origen autoinmune es el liquen plano,⁶ mismo que se ha reconocido asociado a otros trastornos, como el virus de la hepatitis C (VHC).⁹ Por otro lado, la colangitis biliar primaria se asocia con prurito, xerosis, dermografismo e hiperpigmentación de los tejidos,^{10,11,12,13} la cual no suele relacionarse con frecuencia a otras hepatopatías.^{14,15}

La fisiopatología de la hiperpigmentación en los trastornos hepáticos no ha sido esclarecida. En el cuadro I se presentan algunos de los casos de hiperpigmentación asociados a alguna hepatopatía reportados en la literatura. Diversos autores la explican como un proceso secundario al rascado, debido al prurito presente en estos pacientes;¹⁶

Cuadro I Casos de hiperpigmentación asociada a trastornos hepáticos

Autor	País	Año	Sexo	Descripción
Mills <i>et al.</i>	Escocia	1981	1 hombre 8 mujeres	Nueve pacientes con colangitis biliar primaria con aumento de pigmentación cutánea, probablemente asociada a aumento de la producción de melanina a nivel de melanocitos epidérmicos. No fue posible asociar estímulos hormonales al aumento de producción de melanina
Koulentaki <i>et al.</i>	Grecia	2006	4 hombres 45 mujeres	Estudio de 49 casos y 45 controles para describir los desórdenes cutáneos en pacientes con colangitis biliar primaria. El 46.% de los casos presentaron algún tipo de trastorno pigmentario frente al 0% de de los controles
Cardinali <i>et al.</i>	Italia	2009	1 hombre 1 mujer	Dos pacientes con hiperpigmentación cutánea. Estudio de inmunohistoquímica revela un aumento de factor de crecimiento de hepatocitos, factor de células madre y factor de crecimiento de queratinocitos, todos estos derivados de fibroblastos
Beretta <i>et al.</i>	Polonia	2017	1 mujer	Reporte de caso de paciente con colangitis biliar primaria asociada a dermatosis perforante reactiva adquirida

sin embargo, esta teoría no justifica la hiperpigmentación no asociada a prurito, la cual se presenta como una coloración cutánea de aspecto "lodoso", en áreas circunscritas de hiperpigmentación particularmente en zonas de roce o acrales. Asimismo, se ha descrito acentuación de efélides, hiperpigmentación areolar, perioral, periorbital y acentuación del pigmento en líneas palmares y pliegues de dedos.⁵

Uno de los pocos estudios en investigar la hiperpigmentación en una hepatopatía crónica fue el realizado por Millis Peter *et al.* quienes estudiaron este trastorno en pacientes con colangitis biliar primaria, y concluyeron que se debía a un exceso de melanina y al aumento de melanosomas que se correlacionaban con el grado de pigmentación. Las teorías que propusieron para explicar el exceso de melanina son: el incremento en la producción de esta por melanocitos epidérmicos, la rápida transferencia de melanosomas a los queratinocitos adyacentes, la presencia de melanosomas más grandes y un defecto en la degradación de la melanina por los lisosomas, así como la combinación de dichos mecanismos. Contrario a la hipótesis inicial en dicho trabajo, no encontraron elevación en los niveles de ACTH o β -MSH como causa de la hiperpigmentación,¹⁰ llevando a suponer que los problemas pigmentarios en este tipo de pacientes no son secundarios a trastornos hormonales como, por ejemplo, la hiperpigmentación observada en la enfermedad de Addison.

Es importante remarcar que estos estudios fueron realizados en pacientes con enfermedad hepática crónica, un contexto diferente a los pacientes con enfermedad hepática aguda o pacientes con FHAC. El término *falla hepática aguda sobre crónica* hace referencia a episodios de descompensación agudos y potencialmente reversibles de la función hepática en el contexto de una hepatopatía crónica, como podrían ser en una cirrosis secundaria a colangitis biliar primaria o a infección por VHC.²

Es importante recordar que la FHAC se caracteriza por un daño hepático masivo sobre una hepatopatía crónica preexistente y que dicho daño se asocia a mecanismos de reparación y regeneración hepática dependiente de múltiples mitógenos, citoquinas y factores de crecimiento, como endotelina, epinefrina, factor de necrosis tumoral, interleucina 6, factor de crecimiento transformante alfa, factor de crecimiento endotelial y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF),² este último derivado de fibroblastos, una población celular recientemente conocida por influir en la pigmentación cutánea debido a la gran producción de múltiples factores entre los que destaca el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), el factor de crecimiento transformante beta, el factor de crecimiento neural, entre otros.¹⁷

Sobre el factor de crecimiento de hepatocitos, se ha reconocido que se une a un receptor específico presente en los melanocitos y dispara la proliferación de estos estimulando la melanogénesis.¹⁸ Mediante técnicas de inmunohistoquímica se ha detectado aumento de la concentración de HGF, factor de crecimiento de células madre y factor de crecimiento de queratinocitos en otros trastornos pigmentarios como léntigos solares y melasma, asociándose a la fisiopatología de los mismos.^{19,20}

Lo anterior nos permite generar la hipótesis de que aquellos procesos que desencadenan regeneración celular en la FHAC son los mismos que dan lugar a los mecanismos de hiperpigmentación cutánea, tanto difusa como localizada, similares a los observados en los casos clínicos que se presentan en este trabajo; sin embargo, se necesitan estudios que sustenten dicha teoría.

Además, en ambos casos la realización de biopsia de las lesiones cutáneas para su estudio histopatológico nos hubiera sido enriquecedor, pues hubiera permitido cono-

cer la naturaleza tisular de las lesiones que observamos clínicamente y hacer un diagnóstico diferencial con otras patologías que pudieran presentar trastornos pigmentarios similares, como amiloidosis o lesiones asociadas a elastosis y daño solar; sin embargo, por el estado clínico de ambos pacientes, la realización de una biopsia, aunque se trata de un procedimiento quirúrgico menor, era de baja prioridad por lo que fue desestimada.

Conclusiones

Con lo anterior pretendemos hacer notar que los pacientes con FHAC pueden presentar hiperpigmentación cutánea, ya sea difusa o en forma de manchas de aspecto

lenticular, bien circunscritas en ciertas zonas del cuerpo como palmas y plantas, debido a un exceso de melanina, probablemente asociado a factores derivados de fibroblastos, como el HGF. Se requieren más estudios para dilucidar la fisiopatología exacta. No obstante, reportar de este hallazgo puede ser de utilidad para el personal médico, para identificar el desarrollo de hiperpigmentación cutánea como un signo clínico asociado al desarrollo de falla hepática aguda sobre crónica.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Lu C-Y, Hsieh M-S, Wei K-C, Ezmerli M, Kuo C-H, Chen W. Gastrointestinal involvement of primary skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2766-74. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16676>
- Liu Q. Role of cytokines in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. *Blood Purif*. 2009;28(4):331-41. DOI: <https://doi.org/10.1159/000232940>
- Satapathy SK, Bernstein D. Dermatologic disorders and the liver. *Clin Liver Dis*. 2011;15(1):165-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2010.09.001>
- Koulaouzidis A, Bhat S, Moschos J. Skin manifestations of liver diseases. *Ann Hepatol*. 2007;6(3):181-184. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31926-X](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31926-X)
- Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1):1-18. DOI: <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.104512>
- Beretta-Piccoli BT, Invernizzi P, Gershwin ME, Mainetti C. Skin manifestations associated with autoimmune liver diseases: a systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):394-412. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8649-9>
- Dogra S, Jindal R. Cutaneous manifestations of common liver diseases. *J Clin Exp Hepatol*. 2011;1(3):177-84. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0973-6883\(11\)60235-1](https://doi.org/10.1016/S0973-6883(11)60235-1)
- Pozdnyakova ON, Nemchaninova OB, Lykova SG, Reshetnikova TB. Clinical features of «metabolism» diseases of the skin in patients with chronic diffuse liver diseases. *Ter Arkh*. 2017;89(1):49-52. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789149-52>
- Le LC, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med*. 2012;366(8):723-32. DOI: doi.org/10.1056/NEJMc1103641
- Mills PR, Skerrow CJ, MacKie RM. Melanin pigmentation of the skin in primary biliary cirrhosis. *J Cutan Pathol*. 1981;8(6):404-10. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1981.tb01029.x>
- Sarin SK, Monga R, Sandhu BS, Sharma BC, Sakhujia P, Malhotra V. Primary biliary cirrhosis in India. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international*. 2006;5(1):105-9.
- Koulentaki M, Ioannidou D, Stefanidou M, Maraki S, Drigianakis I, Dimoulios P, et al. Dermatological manifestations in primary biliary cirrhosis patients: a case control study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):541-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00423.x>
- Beretta-Piccoli BT, Guillod C, Marsteller I, Blum R, Mazzucchelli L, Mondino C, et al. Primary biliary cholangitis associated with skin disorders: a case report and review of the literature. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65(4):299-309. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00005-016-0448-0>
- Callen JP, Jorizzo JL, Zone JJ, Piette W, Rosenbach MA, Vleugels RA. *Dermatological Signs of Systemic Disease E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2016.
- Liver EA for the S of the. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis*. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>
- Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;335(21):1570-80. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199611213352107>
- Kapoor R, Dhatwalia SK, Kumar R, Rani S, Parsad D. Emerging role of dermal compartment in skin pigmentation: comprehensive review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2757-65. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16404>
- Li P-H, Liu L-H, Chang C-C, Gao R, Leung C-H, Ma D-L, et al. Silencing stem cell factor gene in fibroblasts to regulate paracrine factor productions and enhance c-kit expression in melanocytes on melanogenesis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1475. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19051475>
- Cardinali G, Kovacs D, del Giglio M, Cota C, Aspate N, Amantea A, et al. A kindred with familial progressive hyperpigmentation-like disorder: implication of fibroblast-derived growth factors in pigmentation. *Eur J Dermatol*. 2009;19(5):469-73. DOI: <https://doi.org/10.1684/ejd.2009.0724>
- Byun JW, Park IS, Choi GS, Shin J. Role of fibroblast-derived factors in the pathogenesis of melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(6):601-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/ced.12874>