

## Recuperación ductular en el síndrome de los conductillos biliares evanescentes en paciente con linfoma de Hodgkin

A. Córdoba Iturriagagoitia<sup>a</sup>, M. Iñarrairaegui Bastarrica<sup>b</sup>, E. Pérez de Equiza<sup>c</sup>, J.M. Zozaya Urmeneta<sup>b</sup>, J.M. Martínez-Peñuela<sup>a</sup> y R. Beloqui Pérez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

<sup>b</sup>Servicio de Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

<sup>c</sup>Servicio de Hematología. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

### RESUMEN

Presentamos el caso de un joven de 17 años con un linfoma de Hodgkin (esclerosis nodular) en el mediastino. En el postoperatorio, tras iniciar tratamiento con eritromicina, presentó ictericia y colestasis progresiva. Después de iniciar tratamiento modificado para el linfoma se consiguió la remisión completa, y posteriormente la mejoría y normalización de la colestasis. El estudio histológico del hígado demostró una pérdida masiva de ductos biliares, y tras la desaparición de la colestasis se objetivó una proliferación ductal en las biopsias sucesivas.

Se trata, por tanto, de un caso de ductopenia o síndrome de los conductillos biliares evanescentes, con regeneración *ad integrum* de los ductos biliares, que coincidió temporalmente con la remisión del linfoma. En este caso de coincidencia temporal de 2 posibles causas, tóxica por eritromicina y linfoma de Hodgkin, no se puede establecer con certeza la etiología del síndrome de los conductillos biliares evanescentes.

### DUCTAL REGENERATION IN VANISHING BILE DUCT SYNDROME IN HODGKIN'S LYMPHOMA

We present the case of a 17-year-old male patient with Hodgkin's lymphoma (nodular sclerosis) in the mediastinum. During the postoperative period treatment with erythromycin was started and the patient developed progressive jaundice and cholestasis. Treatment modified for the lymphoma was initiated, which achieved complete remission and subsequent improvement and resolution of the cholestasis. Histological study of the liver revealed massive loss of bile ducts. After resolution of the cholestasis, consecutive biopsies revealed ductal proliferation.

The present report therefore illustrates a case of ductopenia or vanishing bile duct syndrome (VBDS) with *ad integrum* regeneration of the bile ducts simultaneous with lymphoma remission.

Because the 2 possible causes, erythromycin toxicity and Hodgkin's lymphoma, occurred simultaneously, the etiology of the VBDS cannot be definitively established.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de los conductillos biliares evanescentes (en inglés, *vanishing bile duct syndrome*) o ductopenia se caracteriza por una destrucción progresiva de los ductos biliares intrahepáticos. Los mecanismos etiopatogénicos causantes de la destrucción de los ductos son múltiples. Se han descrito causas genéticas, neoplásicas, inmunológicas, infecciosas, tóxicas, isquémicas y algunos casos son idiopáticos<sup>1</sup>.

La afectación hepática es poco frecuente en pacientes con linfoma de Hodgkin, y su porcentaje oscila entre un 3 y un 13%<sup>2-5</sup>. La incidencia es mayor en estadios avanzados de la enfermedad y llega a un 60% de afectación en series de autopsias<sup>6</sup>. Las causas de colestasis en la enfermedad de Hodgkin son variadas. Se puede deber a la propia enfermedad por infiltración del parénquima hepático por el linfoma, a la obstrucción extrahepática de la vía biliar generalmente por adenopatías o ser secundaria a hemólisis<sup>7,8</sup>. La colestasis puede ser también debida al tratamiento farmacológico empleado para controlar la enfermedad<sup>6,9</sup>.

En los últimos años se han descrito algunos casos de pacientes con linfoma de Hodgkin que desarrollaron colestasis progresiva por ductopenia o síndrome de los conductillos biliares evanescentes, cuya patogenia se desconoce<sup>10-12</sup>. La resolución de la ductopenia supone un hecho excepcional, que sólo se ha publicado en una ocasión: un caso descrito por Crosbie et al<sup>13</sup> en el que se comprobó mediante biopsia la regeneración de los conductos biliares.

Presentamos el caso de un joven que desarrolló una colestasis progresiva tras el diagnóstico del linfoma de Hodgkin después de iniciar tratamiento con varios fármacos,

Correspondencia: Dra. A. Córdoba Iturriagagoitia.  
Hospital de Navarra.  
Irunlarrea, 4. 31011 Pamplona. Navarra. España.  
Correo electrónico: acordobi@cfnavarra.es

Recibido el 1-9-2004; aceptado para su publicación el 9-12-2004.

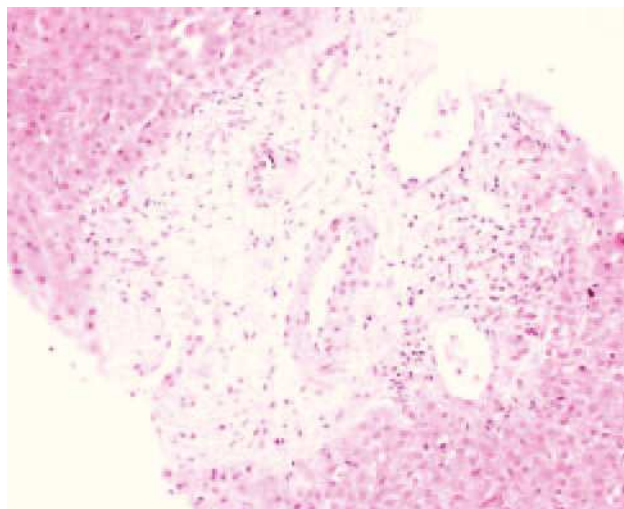


Fig. 1. Espacio porta que carece de conducto biliar; sólo se aprecian arteria y vena. (Hematoxilina-eosina; TV18.)

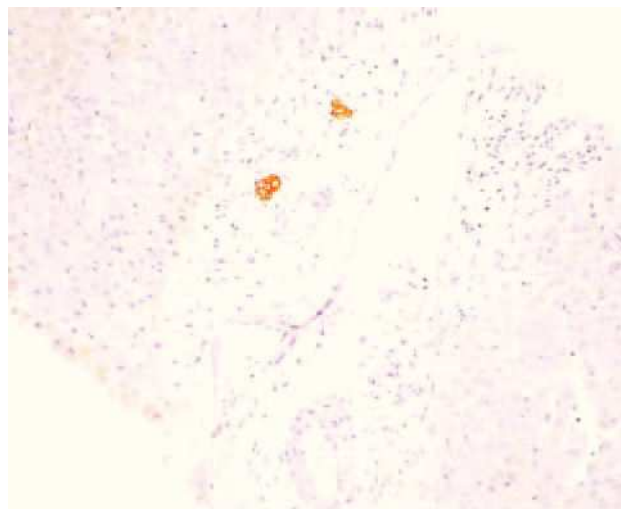


Fig. 2. En el mismo espacio porta de la figura 1 se aprecia, mediante la queratina 19, un único conducto biliar de pequeño tamaño. (TV19.)

entre ellos, la eritromicina, así como su evolución posterior una vez alcanzada la remisión de la enfermedad. Se comprobó mediante biopsia hepática la regeneración masiva de los conductos biliares.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 17 años de edad, sin antecedentes personales de interés, que ingresó para estudio de fiebre y masa mediastínica objetivada en radiografía de tórax. No presentaba ninguna focalidad aparente ni síndrome general acompañante. En la exploración física el único aspecto destacable era la palpación de esplenomegalia y adenopatías laterocervicales, supraclaviculares e inguinales. La analítica de sangre en el momento del ingreso (hemograma, bioquímica general, función renal y pruebas hepáticas) era normal, salvo una ligera elevación de reactivos de fase aguda. Se realizó una tomografía computarizada cervical torácica y abdominal, donde se objetivó una gran masa mediastínica con adenopatías asociadas, hepatomegalia y esplenomegalia sin lesiones focales. Mediante esternotomía media se procedió a la resección de la masa del mediastino, cuyo resultado anatómopatológico definitivo fue de linfoma de Hodgkin tipo esclerosis nodular grado II. Tras la cirugía se instauró tratamiento con eritromicina para la profilaxis de infección de la herida quirúrgica. A los 10 días, antes de iniciar tratamiento quimioterápico para el linfoma, el paciente empezó a presentar elevación de transaminasas –aspartatoaminotransferasa (AST): 517 U/l; alaninaaminotransferasa (ALT): 346 U/l–, con bilirrubina total de 1,2 mg/dl. Posteriormente desarrolló una colestasis progresiva –fosfatasa alcalina (FA): 3.022 U/l; gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT): 655 U/l; bilirrubina: 5,5 mg/dl–. Se realizó una ecografía abdominal que descartó la existencia de dilatación de las vías biliares y objetivó un hígado de ecogenicidad conservada, sin lesiones ocupantes. Asimismo, se realizaron análisis de sangre con serologías virales y autoanticuerpos que descartaron otras posibles causas de hepatopatía. Se suspendió el tratamiento con eritromicina y se procedió a la realización de una biopsia hepática. La arquitectura general del hígado estaba conservada. En los espacios porta se evidenciaba un mínimo infiltrado inflamatorio de linfocitos y algún eosinófilo aislado que sólo focalmente, y valorado a posteriori, estaba en relación con los conductos biliares. Presentaba ligera colestasis intrahepatocitaria y ocasionales cuerpos rojos. No se objetivaba infiltración tumoral. Durante el mes siguiente se mantuvo el ascenso de las enzimas de colestasis, con relativa estabilización de las transaminasas y de la función hepática, que alcanzaron los siguientes valores: bilirrubina, 20 mg/dl; FA, 3.868 U/l; GGT, 362 U/l; AST, 48 U/l, y ALT, 98 U/l. Se inició tratamiento sintomático con resinolesotiramina y ácido ursodesoxicólico. Un mes más tarde, el paciente volvió a ingresar por fiebre sin focalidad. En la tomografía computarizada torácica y abdominal se evidenciaron nuevas adenopatías mediastínicas, y en la analítica de sangre se mantenía el patrón colestásico (bilirrubina: 33,4 mg/dl; FA: 5.724 U/l; GGT: 210 U/l; AST: 275 U/l; ALT: 120 U/l), con anemia, hipalbuminemia e hipoprotrombinemia. Se realizó una segunda biopsia hepática. El infiltrado in-

flamatorio de linfocitos era ligeramente más abundante y de forma focal se centraba sobre los conductos biliares. La colestasis intrahepática centrolobulillar era cada vez más intensa y se observaba cierta disposición acinar de los hepatocitos. No se objetivaba infiltración tumoral.

Dado que el paciente presentaba un deterioro tanto clínico como analítico importante en relación con la progresión de su enfermedad de Hodgkin, se inició tratamiento con poliquimioterapia adaptada a su enfermedad hepática: bleomicina, ciclofosfamida, dacarbicina y metilprednisolona.

Durante los 8 meses siguientes se completaron 6 ciclos de poliquimioterapia. Durante este período el paciente se mantuvo clínicamente estable y presentó como complicación de la colestasis una importante desnutrición que precisó corrección mediante nutrición enteral. Desde el punto de vista analítico, se mantenía la estabilización de la colestasis con las siguientes cifras aproximadas: bilirrubina de 30 mg/dl, FA de 2.000 U/l, GGT de 1.000 U/l, AST de 150 U/l y ALT de 400 U/l. Se realizó una tercera biopsia hepática y se procedió a una revisión exhaustiva de las biopsias previas. Fue en esta revisión donde se evidenció en las 3 biopsias realizadas hasta el momento una pérdida progresiva de los conductos biliares portales (en la primera biopsia, un 60% de los espacios porta contenían ducto biliar; en la segunda el porcentaje de espacios porta sin ducto biliar alcanzaba el 50%, y en la tercera había desaparecido el 80% de los conductos biliares en los espacios porta, donde sólo eran evidentes arteria y vena). Esta pérdida de conductos se hacía más evidente teniendo el epitelio biliar con queratina 19 (figs. 1 y 2). También se observó una colestasis de predominio centrolobulillar. Los espacios porta mostraban un ligero infiltrado linfocitario que de forma focal se presentaba en relación con los conductos biliares y asociados a la destrucción epitelial de dichos conductos (tabla I).

Durante los 6 meses siguientes se completaron otros 2 ciclos de la misma pauta de poliquimioterapia y se objetivaron tanto una mejoría tanto del estado nutricional (se suspendió la nutrición enteral) como una disminución de la colestasis, con los siguientes resultados en los análisis: bilirrubina, 2,8 mg/dl; FA, 1.084 U/l; GGT, 368 U/l; AST: 45 U/l, y ALT: 56 U/l. Se realizó una nueva biopsia hepática. El parénquima hepático mostraba una arquitectura parcialmente alterada, por ensanchamiento de los espacios porta y formación de puentes. En los márgenes de los espacios porta se observaba una proliferación del epitelio biliar centrado por una luz, y en otros casos correspondían a cordones sólidos en el interior de los cuales no se observaba pigmento biliar (tabla I, figs. 3 y 4).

Un año después, el paciente se encontraba clínicamente asintomático, con total normalización de las pruebas hepáticas, en remisión completa de su enfermedad de Hodgkin y con mejoría de la fibrosis (grados 1-2) en la biopsia hepática (tabla I).

## DISCUSIÓN

La ductopenia idiopática del adulto fue definida por Ludwig et al<sup>12</sup> en 1988 como aquella ductopenia que no se asocia a otras causas específicas. Los criterios de diag-

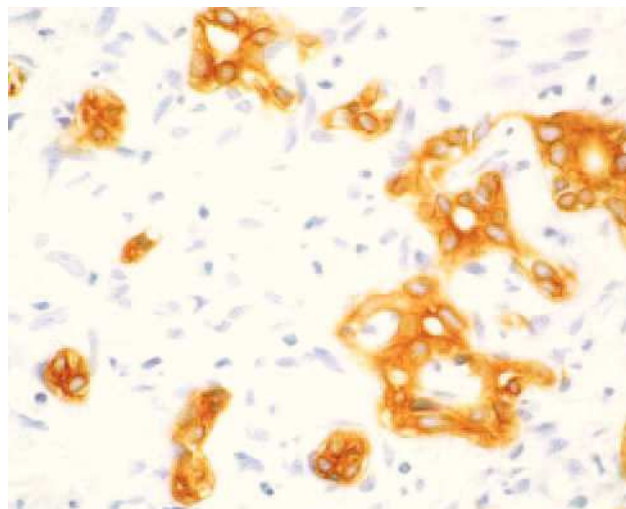


Fig. 3. Tras la remisión del linfoma, en una nueva biopsia se observan múltiples conductos neoformados. (VBDS7.)

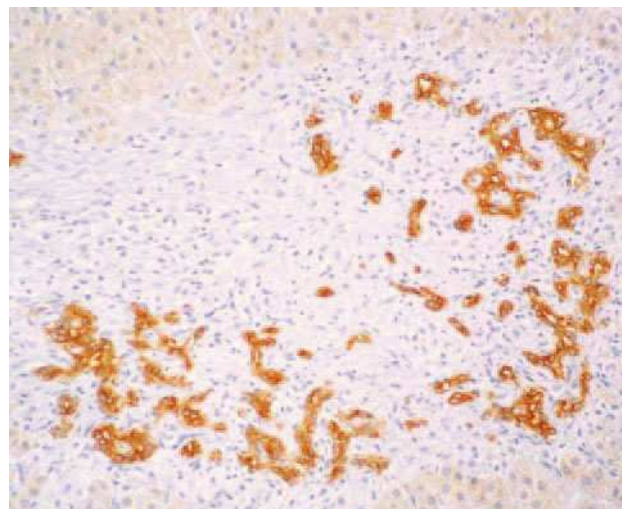


Fig. 4. Ampliación de la figura 3. (VBDS6.)

TABLA I. Hallazgos histológicos

Biopsia	Ductopenia	Regeneración de ductos	Colestasis	Necrosis hepatocitaria	Inflamación	Fibrosis
Primera	+ (40%)	—	+	++	—	—
Segunda	++ (50%)	—	++	+	+ (L + E + PMN)	—
Tercera	+++ (80%)	—	+++	++	+ (L + PMN)	—
Cuarta	—	+++	—	—	+ (L + PMN)	++
Quinta	—	+	—	—	—	+

L: linfocitos; E: eosinófilos; PMN: polimorfonucleares; —: ausente; +: leve; ++: moderado; +++: intenso.

nóstico son: ausencia de ductos biliares interlobares en un 50% de los espacios porta, colestasis bioquímica con elevación de la FA, colangiografía retrógrada normal y exclusión de otras causas de ductopenia. Entre estas causas de ductopenia hay que destacar: colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, sarcoidosis, hepatitis viral, infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados<sup>14</sup>, síndrome de Alagille, hepatotoxicidad por fármacos y linfomas.

La primera referencia de un caso de ductopenia asociada a linfoma de Hodgkin se debe a Lieberman<sup>10</sup> en 1986. Desde entonces se han publicado unos 20 casos. En los pacientes con linfoma de Hodgkin existen otras muchas causas de colestasis: infiltración hepática del linfoma, obstrucción biliar (en general por adenopatías en el hilio), hemólisis, hepatitis viral y la toxicidad por el tratamiento farmacológico<sup>3,4,6,9,13,15</sup>.

La forma de presentación de la colestasis es variable. En algunos casos se presenta inicialmente y conduce al diagnóstico del linfoma<sup>4,5,9,13</sup>. En otros casos la ictericia y colestasis se producen tras el diagnóstico del linfoma<sup>3,4,6</sup>. En esta situación todos los pacientes están sometidos a diferentes tratamientos farmacológicos, y por tanto se solapan 2 posibles causas de la ductopenia: el efecto paraneoplásico por el linfoma de Hodgkin o el efecto tóxico de los fármacos.

Se han descrito muchos fármacos asociados a ductopenia, como el ibuprofeno<sup>16</sup>, la carbamacepina<sup>17,18</sup>, la clindamicina<sup>19</sup> y el trimetoprim-sulfametoxazol<sup>19</sup>, la amikacina, la

ceftazidina y el fluconazol<sup>6</sup>. En la bibliografía se han descrito 2 casos de ductopenia asociada a eritromicina<sup>20,21</sup>.

Varios autores<sup>4,9,22</sup> argumentan que la etiología de la ductopenia se puede determinar en función de la evolución. Si la remisión del cuadro coincide con la remisión del linfoma, podríamos deducir que la causa es el linfoma. Por el contrario, si la ductopenia se inicia tras la administración de un determinado fármaco y desaparece tras su eliminación, estaríamos ante una potencial causa tóxica.

En nuestro caso la ictericia se presentó tras el inicio del tratamiento con eritromicina, lo cual podría inclinarnos a pensar que se trata de una ductopenia de causa tóxica por eritromicina; por otro lado, la ictericia y la ductopenia se resolvieron únicamente tras la quimioterapia y después de la remisión del linfoma, si bien este hecho no siempre apoya el nexo entre ambas entidades, ya que se han descrito casos de ductopenia asociada al linfoma de Hodgkin sin relación temporal entre ambos<sup>4,5</sup>. Por lo tanto, no podemos determinar en este paciente cuál fue realmente la causa de la ductopenia.

La ductopenia asociada a linfoma de Hodgkin se considera un fenómeno paraneoplásico, donde las células del linfoma producen sustancias citotóxicas que actúan directamente o a través de células inflamatorias (linfocitos, polimorfonucleares y eosinófilos). Esto explicaría la escasa relación entre la extensión del linfoma, y por tanto el volumen tumoral, y el grado de afectación hepática<sup>4,13</sup>. En la ductopenia asociada a fármacos se han postulado un mecanismo inmunitario, la presencia de eosinófilos, historia de alergia, aso-

ciación con exantema, evidencia de sensibilización linfocitaria, etc.<sup>19</sup>. Para algunos autores<sup>2</sup>, la ductopenia se presenta de forma muy excepcional en pacientes con enfermedad de Hodgkin o tras la toma de fármacos porque es preciso que el paciente tenga una situación de ductopenia previa sin repercusión clínica, como demostraron Moreno et al<sup>22</sup>. En cuanto a la evolución y el pronóstico de los pacientes con linfoma que desarrollan ductopenia, en general podemos afirmar que ésta sigue un curso paralelo al linfoma<sup>9</sup>. Sin embargo, en numerosas ocasiones el pronóstico se ve claramente ensombrecido y los pacientes pueden fallecer por fallo hepático<sup>5,7,14</sup>. Es en estos pacientes en los que se debería considerar la posibilidad de tratamiento mediante trasplante hepático, una vez que hayan pasado el tiempo suficiente en remisión completa del linfoma<sup>4,5,9</sup>. En nuestro caso se valoró la posibilidad del trasplante en otro centro, pero se desestimó inicialmente por este motivo.

Otro aspecto importante en el pronóstico y tratamiento cuando coexisten el linfoma y la ductopenia es la limitación del uso de agentes quimioterápicos para el tratamiento del primero, lo que lleva en ocasiones a retrasar el tratamiento quimioterápico para el linfoma o a administrar esquemas modificados tal vez menos efectivos, hechos ambos que también se dieron en nuestro paciente. En cualquier caso, la administración de ácido ursodeoxicólico para el tratamiento de la colestasis en estos pacientes se ha mostrado beneficiosa<sup>4,22</sup>.

En referencia a los cambios histológicos en la ductopenia hay que resaltar que en los estadios iniciales, de poca destrucción de conductos, es difícil su identificación, y casi todos los casos publicados han requerido varias biopsias para alcanzar un diagnóstico<sup>3,5</sup>, al igual que en nuestro paciente. En la fase inicial se aprecia un infiltrado inflamatorio asociado a los ductos biliares sin desaparición de éstos, además de una colestasis extrahepática moderada. Se produce después la desaparición progresiva de los conductos, con avance de la colestasis y necrosis hepatocitaria. La fibrosis secundaria es variable.

En nuestro caso, además, tuvimos la oportunidad de ver la regeneración de los ductos en el límite de los espacios porta, lo que coincidió con la recuperación clínica y analítica. Este hecho solamente ha sido referido en la bibliografía por Crosbie et al<sup>13</sup>, quienes comprobaron la regeneración mediante biopsia. Estos autores plantean 3 teorías para explicar la regeneración de los ductos biliares tras la ductopenia: que proliferen células biliares preexistentes no afectadas por esa ductopenia, que se produzca una metaplasia desde hepatocitos prebilares o que la regeneración se produzca por proliferación de células inmaduras que se diferencien a epitelio biliar.

Con la presentación de este caso hemos querido resaltar la eventual posibilidad de resolución del síndrome de los conductillos biliares evanescentes con regeneración de los ductos biliares. Para ello parece necesario eliminar la causa que lo produjo, bien un fármaco o el propio linfoma. Por tanto, nos parece importante, ante una duda etiológica como en este caso, tras eliminar una potencial causa farmacológica, aplicar el tratamiento más adecuado y «agresivo» posible para el linfoma (modificado por la función hepática), ya que de ello se podría derivar una curación del linfoma y, por tanto, de la ductopenia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sherlock S. The syndrome of disappearing intrahepatic bile ducts. *Lancet*. 1987;29:493-6.
2. Cervantes F, Briones J, Bruguera M, Font C, Grau JM, et al. Hodgkin's disease presenting as a cholestatic febrile illness: incidence and main characteristics in a series of 421 patients. *Ann Hematol*. 1996;72:357-60.
3. Liangpunsakul S, Kwo P, Koukoulis GK. Hodgkin's disease presenting as cholestatic hepatitis with prominent ductal injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:323-7.
4. Carneiro de Medeiros B, Lacerda MA, Queiroz JE, Santos da Silva JA, De Medeiros CR. Cholestasis secondary to Hodgkin's disease: report of 2 cases of vanishing bile duct syndrome. *Hematol*. 1998;83:1038-40.
5. Hubscher SG, Lumley MA, Elias E. Vanishing bile duct syndrome: a possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin's lymphoma. *Hepatology*. 1993;17:70-7.
6. Kömürçü S, Özet A, Altundag MK, Arpacı F, Öztürk, Celasun B, et al. Vanishing bile duct syndrome occurring after high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation in a patient with Hodgkin's disease. *Ann Hematol*. 2002;81:57-8.
7. Ripoll C, Carretero L, Sabin P, Álvarez E, Marrupe D, Bañares R. Colestasis idiopática asociada a ductopenia progresiva en dos pacientes con linfoma de Hodgkin. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:313-5.
8. Martin KR, Moore TJ, Wright RA. Obstructive jaundice secondary to primary biliary involvement with Hodgkin's disease. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:1194-5.
9. Allory Y, Metreau JM, Zafrani ES. Rarefaction para néoplasique des canaux biliaires interlobulaires au cours d'un cas de maladie de Hodgkin. *Ann Pathol*. 2000;20:52-5.
10. Lieberman DA. Intrahepatic cholestasis due to Hodgkin's disease: an elusive diagnosis. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8:304-7.
11. Birrer MJ, Young RC. Differential diagnosis of jaundice in lymphoma patients. *Semin Liver Dis*. 1987;3:269-77.
12. Ludwig J, Wiesner RH, La Russo NF. Idiopathic adulthood ductopenia. A cause of chronic cholestasis liver disease and biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 1988;7:193-9.
13. Crosbie OM, Crown JP, Nolan NPM, Murray R, Hegarty JE. Resolution of paraneoplastic bile duct paucity following successful treatment of Hodgkin's disease. *Hepatology*. 1997;26:5-8.
14. Pérez Calle JL, Salcedo M, Núñez O, Barrio J, Bañares R, De Diego A, et al. Ductopenia asociada a hepatitis por citomegalovirus en un paciente portador de trasplante cardíaco. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:26-8.
15. Lefkowitz JH, Falkow S, Whitlock RT. Hepatic Hodgkin's disease simulating cholestatic hepatitis with liver failure. *Arch Pathol Lab Med*. 1985;109:424-6.
16. Alam I, Ferrel LD, Bass NM. Vanishing bile duct syndrome temporally associated with ibuprofen use. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1626-30.
17. De Galoscy C, Horsmans Y, Rahier J, Geubel AP. Vanishing bile duct syndrome occurring after carbamazepine administration: a second case report. *J Clin Gastroenterol*. 1994;19:269-71.
18. Moradpour D, Altorfer J, Flury R, Greminger P, Meyenberger C, Jost R, et al. Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1994;20:1437-41.
19. Altraif I, Lilly L, Wanless IR, Heathcote J. Cholestatic liver disease with ductopenia (vanishing bile duct syndrome) after administration of clindamycin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1230-4.
20. Geubel AP, Nakad A, Rahier J. Prolonged cholestasis and disappearance of interlobular bile ducts following chlorpropamide and erythromycin ethylsuccinate. Case of drug interaction? *Liver*. 1988;8:350-3.
21. Degott C, Feldmann G, Larrey D. Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia. *Hepatology*. 1992;15:244-51.
22. Moreno A, Carreño V, Cano A, González C. Idiopathic biliary ductopenia in adults without symptoms of liver disease. *N Engl J Med*. 1997;336:835-8.