

## Colestasis idiopática asociada a diarrea sanguinolenta como primera manifestación de linfoma de Hodgkin

F.J. Rodríguez-Gil, J.P. Rincón-Fuentes, B. García-Pérez, F.J. Conesa-Pallarés, J.J. Vicente-López, F.J. Grau-García, P. Martínez-García, I. Nicolás de Prado y S. Morán-Sánchez

Sección de Medicina Digestiva. Hospital Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia. España.

### RESUMEN

La ictericia asociada a la enfermedad de Hodgkin (EH) aparece entre un 3 y un 13% de los casos comunicados en la bibliografía médica y puede deberse a diversas causas. Por otro lado, la ictericia colestásica asociada a ductopenia puede ser consecuencia de un proceso paraneoplásico y aparecer varios meses antes del desarrollo de la EH. Ante el hallazgo de ictericia de origen no filiado con presencia de ductopenia se propone la investigación de la existencia de una posible EH.

Describimos un caso de ictericia colestásica asociada a EH que se presentó tras un cuadro de diarrea sanguinolenta como primera manifestación clínica y analítica varios meses antes del desarrollo de la EH. Se comentan los diferentes diagnósticos diferenciales planteados ante la complejidad del cuadro clínico.

### IDIOPATHIC CHOLESTASIS IS ASSOCIATED WITH BLOODY DIARRHEA AS FIRST MANIFESTATION OF HODGKIN'S LYMPHOMA

Jaundice in Hodgkin's disease occurs in 3-13% of the cases reported in the medical literature and can be due to several causes. Cholestatic jaundice associated with ductopenia may be a consequence of an associated paraneoplastic process and can occur several months before the development of Hodgkin's disease. When there is a finding of jaundice of unknown etiology associated with ductopenia, the possible existence of Hodgkin's disease should be investigated.

We describe a case of cholestatic jaundice associated with Hodgkin's disease. The first clinical and laboratory manifestations were symptoms of bloody diarrhea months before

the development of Hodgkin's disease. We discuss the differential diagnoses considered, given the complexity of the case.

### INTRODUCCIÓN

La afectación hepática en la enfermedad de Hodgkin (EH) varía en función del método y criterio empleados para su detección, de modo que se ha descrito hasta en el 50% de las series de autopsias pero solamente en el 5-10% de las biopsias hepáticas<sup>1,2</sup>. La ictericia asociada a la EH aparece entre un 3 y un 13% de los casos<sup>3-5</sup> y puede deberse a diversas circunstancias, bien asociadas a la propia enfermedad, bien en relación con los efectos secundarios del tratamiento<sup>3</sup>. Menos de un 4% de los pacientes con EH muestran afectación hepática en estadios iniciales de la enfermedad<sup>2</sup>. En los últimos años se ha descrito en la EH el denominado «síndrome del ducto evanescente (*vanishing bile duct syndrome*)», que consiste en una lesión progresiva de los ductos biliares y ductopenia resultante, como sustrato del cuadro colestásico<sup>5-10</sup>. A continuación se describe un caso de ictericia progresiva que apareció tras un cuadro de diarrea sanguinolenta, varios meses antes del desarrollo de EH, como primera manifestación clínica del proceso.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente varón de 41 años previamente sano y sin antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés, fumador de 3 paquetes de cigarrillos al día y bebedor de forma ocasional. No refería la toma de fármacos de forma habitual y no presentaba otros factores de riesgo para hepatopatía. Acudió a urgencias en mayo de 2003 por un cuadro de diarrea sanguinolenta de 48 h de evolución tras comer en un restaurante asiático. Refería múltiples deposiciones, tanto diurnas como nocturnas, de consistencia líquida y con emisión de sangre en todas ellas, asociadas a dolor abdominal cólico y fiebre. No presentaba clínica extradigestiva y no constaba la existencia de otros familiares ni comensales afectados. La exploración física en el momento del ingreso era rigurosamente normal y en el análisis realizado destacaba en la hematimetría una leucocitosis con desviación izquierda ( $15,2 \times 10^9/l$ , con un 82% de neutrófilos), junto con aumento de los reactantes de fase aguda-proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y fibrinógeno. En los parámetros

Correspondencia: Dr. F.J. Rodríguez-Gil.  
Del Alba, 9. Urbanización La Glorieta. 30110 Churra. Murcia. España.  
Correo electrónico: patxir@msn.com

Recibido el 7-10-2005; aceptado para su publicación el 28-11-2005.

bioquímicos se evidenciaba un descenso de la albúmina, así como aumento de la bilirrubina a expensas de la fracción directa. El estudio de las enzimas hepáticas mostró los siguientes valores: aspartatoaminotransferasa de 59 U/l (valor normal [VN] < 38), alaninaaminotransferasa de 144 U/l (VN < 41), fosfatasa alcalina de 413 U/l (VN: 40-129), gammaglutamiltranspeptidasa de 37 U/l (VN: 11-49) y lactatodeshidrogenasa de 335 U/l (VN: 240-480). La ferrocínica fue la siguiente: hierro de 34 µg/dl y ferritina de 985,9 ng/ml. Los coprocultivos y el estudio de parásitos en heces resultaron negativos.

Se practicó una colonoscopia que mostraba afectación de recto a ciego, mucosa con edema, eritema difuso, pérdida del patrón vascular submucoso y exudado fibrinoso indicativo de colitis ulcerosa. En los 10 cm de íleon terminal explorados se apreciaban lesiones endoscópicas que planteaban el diagnóstico diferencial entre enfermedad inflamatoria intestinal y colitis infecciosa. En las biopsias obtenidas en múltiples zonas se apreciaba una intensa depleción mucinosa con múltiples microabscesos crípticos, moderado infiltrado crónico rico en células plasmáticas en la lámina propia, extensa erosión superficial y ulceraciones focales, todo ello indicativo de colitis ulcerosa, sin que pudiese descartarse con total seguridad la existencia de colitis infecciosa.

Se instauraron fluidoterapia y tratamiento con ciprofloxacino ante la sospecha inicial de gastroenteritis enteroinvasiva, y luego se añadió nutrición parenteral total ante la gravedad del cuadro y los hallazgos endoscópicos evidenciados, que apuntaban a una posible enfermedad inflamatoria intestinal con afectación grave. No se instauró tratamiento con corticoides ni con mesalacina.

El paciente presentó mejoría clínica del cuadro diarreico, con desaparición de las deposiciones con sangre y de la fiebre. Inició entonces un cuadro de ictericia colestásica progresiva, motivo por el que se interrumpieron la nutrición parenteral y el tratamiento antibiótico, a pesar de lo cual la ictericia fue en aumento (bilirrubina total: 17,8 mg/dl; bilirrubina directa: 16,05 mg/dl), con persistencia de una velocidad de sedimentación globular de 156 mm/h. Las serologías de los virus de la hepatitis A, B y C, de la inmunodeficiencia humana, de Epstein-Barr y herpes simple, citomegalovirus y *Salmonella* fueron negativas para infección aguda. Asimismo resultaron normales o negativos los valores sanguíneos de alfa-1-antitripsina, cobre, ceruloplasmina, anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilo con patrón perinuclear, antinucleares, anti-mitochondriales, antimusculo liso y microsómicos hepáticos.

La ecografía abdominal mostraba un hígado esteatósico de tamaño normal, sin alteraciones en la vesícula biliar, vías biliares, páncreas, bazo ni riñones. Se practicó asimismo una colangiografía que no mostraba alteraciones en la vía biliar ni el conducto de Wirsung. Por último se practicó una biopsia hepática bajo control ecográfico que incluyó 8 espacios porta, 5 de ellos periféricos y de dudosa valoración, con leve-mínimo infiltrado linfocitario constante y ocasionales eosinófilos, que afectaba focalmente la membrana limitante y también el epitelio ductal. No se observó presencia de conducto en uno de los 3 espacios valorables, y globalmente había una disminución del 60% del número de conductos si se tenían en cuenta los espacios periféricos. Había fibrosis leve, esteatosis ligera macrovesicular y mínima esteatohepatitis. Los datos encontrados no indicaban un origen medicamentoso, y con la sospecha de ductopenia, pero sin datos objetivos de colangitis esclerosante, se aconsejó su control clínico y repetir nueva biopsia. Se realizaron cultivos de la biopsia hepática, así como estudio de micobacterias, que resultaron negativos.

El paciente presentó estabilidad clínica de las cifras de colestasis, con desaparición de la diarrea, y se le dio de alta 3 semanas después del ingreso con tratamiento con salicilatos y ácido ursodesoxicólico ante la sospecha clínica de enfermedad inflamatoria intestinal con afectación de la vía biliar o de proceso infeccioso agudo con afectación colónica y sistémica.

A las 2 semanas del alta se decidió nuevo ingreso al presentar incremento de la ictericia y prurito intenso (bilirrubina: 22,5 mg/dl). Se practicó una nueva colangiografía, además de resonancia magnética abdominal, que objetivaron una vía biliar normal con discreta estasis de ramas intrahepáticas, conducto de Wirsung normal y esplenomegalia homogénea. Ante estos hallazgos se practicó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, que fue normal. El estudio hematológico con microglobulina β<sub>2</sub>, morfología de sangre periférica, Coombs directo e indirecto y lactatodeshidrogenasa fue normal. La radiografía de tórax y la tomografía axial computarizada abdominopélvica descartaron la presencia de adenopatías. Se realizó una nueva colonoscopia, que únicamente mostraba mínimas ulceraciones en la válvula ileocecal con biopsias inespecíficas; no fue posible avanzar hasta al íleon, motivo por el que se realizó un tránsito de intestino delgado que fue normal.

Se instauró tratamiento con corticoides, y el paciente presentó descompensación diabética que precisó insulino terapia. Durante este segundo ingreso, que duró 5 semanas, presentó pérdida de peso progresiva, que en ningún momento se asoció a fiebre, y se observaron fluctuaciones en las cifras de bilirrubina. Se negó a la realización de nueva biopsia hepática.

**TABLA I. Enfermedades asociadas con pérdida de conductos biliares intrahepáticos (*vanishing bile duct syndrome*)**

Congénitas
Atresia biliar extrahepática
Pobreza de ductos biliares intrahepáticos (síndromica o no)
Inmunomoduladoras
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Sarcoidosis
Rechazo de trasplante hepático
Reacción del injerto contra el huésped
Vasculares
Oclusión de la arteria hepática
Obstrucción de la vena porta (rara)
Fármacos
Fenotiacidas: clorpromacina, proclorpromacina
Penicilinas: ampicilina, cloxacilina
Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, imipramina
Antiepilépticos: carbamacepina, fenitoína
Otros: cimetidina, tolbutamina, metiltestosterona
Infecciosas
Bacterias: colangitis ascendentes
Virus: citomegalovirus, <i>Reovirus</i> , virus de la hepatitis C
Protozoos: criptosporidios, microsporidios
Neoplásicas
Histiocitosis X
Linfoma de Hodgkin
Mastocitosis sistémica
Desconocidas
Ductopenia idiopática del adulto

Durante el seguimiento en consultas externas el paciente presentó deterioro progresivo del estado físico, con pérdida ponderal e incremento de la bilirrubina, motivo por el que, a los 4 meses del primer ingreso, se remitió a nuestro hospital de referencia para valoración en la Unidad de Trasplante hepático ante la sospecha de un cuadro de ductopenia del adulto. En la valoración inicial en dicha unidad el paciente comentó la aparición reciente de una adenopatía en la región supraclavicular, de la que se realizó una biopsia que permitió establecer el diagnóstico histológico de EH. Se remitió al Servicio de Oncología y se inició quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina y vincristina, que produjo mejoría clínica. Posteriormente, ante la falta de respuesta de la bioquímica hepática se instauró esquema quimioterápico con BEACOPP (etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbina y prednisona). En la actualidad, 18 meses después del inicio del cuadro, el paciente es controlado por oncología y persisten las cifras de colestasis en valores similares (alaninaaminotransferasa: 123 U/l; aspartatoaminotransferasa: 61 U/l; fosfatasa alcalina: 338 U/l; gammaglutamiltranspeptidasa: 462 U/l), pero se han normalizado los valores de bilirrubina (0,9 mg/dl).

## DISCUSIÓN

La afectación hepática en el momento del diagnóstico de la EH es poco frecuente, generalmente menor del 10% de los casos<sup>1,2,4,11</sup>, aunque en las series de autopsias se describe hasta en el 50%<sup>2,5,11</sup>.

El síndrome de ductopenia progresiva o del ducto evanescente consiste en la desaparición de conductos biliares intrahepáticos de mediano y pequeño tamaño<sup>1,3,10</sup>. La lista de enfermedades asociadas a ductopenia es muy amplia (tabla I) y entre ellas figuran las enfermedades infiltrativas como la sarcoidosis y la EH<sup>8,9</sup>.

La ictericia asociada a la EH puede ser secundaria a sepsis, infiltración hepática, obstrucción biliar por adenopatías, sobreinfección vírica, secundaria a quimioterapia o a hemólisis<sup>1,2,5,7,9,11</sup>. Asimismo se ha descrito la probable existencia de un cuadro paraneoplásico como origen de la ductopenia biliar<sup>5,7-9</sup> sin asociarse a un proceso infiltrativo por la enfermedad. Se desconoce la razón de este proceso destructivo canicular, si bien se han planteado diversas

teorías, tales como la existencia de un metabolismo anormal de los ácidos biliares, un estado toxémico y un proceso acumulativo sistémico de hormona colestásica<sup>1,2,6,7,9</sup>.

En el caso presentado, el paciente ingresó por cuadro de diarrea sanguinolenta y fiebre, indicativo de colitis enteroinvasiva, asociado a la aparición de ictericia rápidamente progresiva. Ante los datos no concluyentes de la colonoscopia y las biopsias intestinales, así como la normalidad en la colangiorresonancia, se practicó una biopsia hepática que no fue diagnóstica. Se descartó la existencia de un proceso infiltrativo y se obtuvo como único dato llamativo pero totalmente inespecífico la presencia de ductopenia. El diagnóstico diferencial que se planteó en un principio fue la existencia de un proceso infeccioso sistémico con afectación colónica y hepática o bien enfermedad inflamatoria intestinal con afectación hepática asociada (colangitis esclerosante primaria), siendo menos probable la afectación secundaria a la toma de ciprofloxacino o secundaria a la utilización de nutrición parenteral. Ante la persistencia de la ictericia junto a la aparición de prurito intenso de difícil control y el deterioro clínico progresivo del paciente tras un segundo ingreso de más de un mes de duración, en el que se realizaron múltiples exploraciones sin un diagnóstico clínico preciso, el paciente fue remitido para valoración de trasplante hepático con la sospecha de ductopenia del adulto.

El caso descrito es similar a comunicado por Crosbie et al<sup>8</sup>, en el que la primera manifestación de la EH se presentó varios meses después del inicio del cuadro de ictericia y se detectó por la presencia de adenopatía supraclavicular; en dicho caso, al igual que en el nuestro, se diagnosticó al paciente de ductopenia del adulto tras descartar otras posibles causas y se le remitió para valoración a la unidad de trasplante hepático.

Fueron Hubscher et al<sup>6</sup> quienes comunicaron por primera vez la presencia de ductopenia asociada a la EH, que posteriormente se ha notificado en múltiples ocasiones<sup>1,3,5,7-9</sup>. No obstante, la presencia de ictericia durante un período de varios meses antes de la aparición de las manifestaciones de la EH sólo ha sido descrita por Crosbie et al<sup>8</sup>. Además, nuestro caso es el primero en el que la primera manifestación no sería la ictericia, ya que el paciente ingresó por un cuadro de diarrea sanguinolenta y posteriormente apareció el cuadro de ictericia colestásica. La participación de virus en la EH, en especial el virus de Epstein-Barr, se sospechó durante años sobre la base de los datos epidemiológicos y serológicos, y en la actualidad se acepta que la infección latente del linfocito B por el virus es un factor desencadenante<sup>12</sup>. En el caso presentado por Ripoll et al<sup>3</sup> existía el antecedente de infección previa de la paciente por una hepatitis aguda A, hecho que no se pudo relacionar con la aparición de ictericia meses después. La afectación colónica en la EH es muy rara y, según la revisión bibliográfica efectuada (MEDLINE: *Hodgkin, jaundice, ductopenia y diarrhea*), no se ha descrito en ningún caso como manifestación inicial de la enfermedad ni asociada a cuadro de ictericia y ductopenia. En el caso que nos ocupa, tras llegar al diagnóstico de EH se revisaron nuevamente las biopsias colónicas y hepáticas y se des-

cartó la afectación infiltrativa de dichos órganos por la EH; asimismo, durante el segundo ingreso se practicó una nueva colonoscopia que evidenció la curación de la mucosa antes de haber recibido quimioterapia. Estos hallazgos nos hacen pensar en un factor asociado o desencadenante para el proceso ulterior y no en una manifestación inicial de la EH. Al igual que Ripoll et al<sup>3</sup>, desconocemos el posible mecanismo patogénico que pudo tener el un cuadro infeccioso (gastroenteritis enteroinvasiva) sobre la aparición de la ictericia y la manifestación de la EH.

La ductopenia asociada a EH suele ser progresiva, se relaciona con el desarrollo de insuficiencia hepática y el paciente fallece en la mayoría de los casos<sup>1,5,7,9</sup>. La ductopenia se ha considerado un factor de mal pronóstico en los pacientes con EH, incluso en aquellos que han presentado respuesta a la quimioterapia, aunque recientemente se han comunicado algunos casos de mejoría clínica tras la quimioterapia<sup>3,6,8</sup>. En nuestro caso la respuesta clínica inicial al tratamiento fue buena, pero fue preciso modificar el esquema terapéutico ante la ausencia de mejoría de los parámetros de función hepática. Actualmente, 18 meses después del inicio de los síntomas, el paciente se encuentra estable y persisten los parámetros de colestasis, pero se han normalizado las cifras de bilirrubina. No se ha realizado nueva biopsia hepática.

Independientemente de las medidas específicas del proceso de base, como el tratamiento de la EH y el trasplante hepático, se han propuesto tratamientos como el ácido ursodesoxicólico<sup>3,5,7,13</sup> o los esteroides, que en nuestro caso se emplearon a dosis altas sin observar ningún beneficio terapéutico ni modificación de las cifras de bilirrubina.

En definitiva, presentamos el primer caso en el que se describe la posible asociación de un factor desencadenante para la aparición de ictericia como manifestación de un síndrome paraneoplásico varios meses antes de la primera manifestación de la EH, hecho no comunicado con anterioridad. Asimismo destacamos la complejidad del caso ante los múltiples diagnósticos diferenciales que se plantearon, la falta de obtención de resultados concluyentes en las pruebas complementarias realizadas y la importancia de un tratamiento adecuado ante la posible reversibilidad de las lesiones hepáticas. Por ello, consideramos que, ante la aparición de un cuadro de ictericia colestásica de origen no filiado asociada a la presencia de ductopenia, debería tenerse en cuenta el posible diagnóstico de EH y hacer un seguimiento estrecho de dicho proceso, ya que puede pasar un período de varios meses desde el comienzo de la ictericia, como sucedió en nuestro caso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rossini MS, Lorand-Metze I, Oliveira GB, Souza CA. Vanishing bile duct syndrome in Hodgkin's disease: case report. Sao Paulo Med J. 2000;118:154-7.
2. 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.

3. 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.
4. Carreras E, Rozman C, Rodés J, Bruguera M, Bordas JM, Piera C, et al. Estudio de la colestasis funcional asociada a la enfermedad de Hodgkin. *Med Clin (Barc)*. 1987;89:43-9.
5. Córdoba Iturriagoitia A, Inarrairaegui Bastarrica M, Pérez de Equiza E, Zozaya Urmeneta JM, Martínez-Penuela JM, Belloqui Pérez R. Ductal regeneration in vanishing bile duct syndrome in Hodgkin's lymphoma. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:275-8.
6. 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.
7. Yusuf MA, Elias E, Hubscher SG. Jaundice caused by the vanishing bile duct syndrome in a child with Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22:154-7.
8. Crosbie OM, Crown JP, Nolan NP, Murray R, Hegarty JE. Resolution of paraneoplastic bile duct paucity following successful treatment of Hodgkin's disease. *Hepatology*. 1997;26:5-8.
9. Gottrand F, Cullu F, Mazingue F, Nelken B, Lecomte-Houcke M, Farriaux JP. Intrahepatic cholestasis related to vanishing bile duct syndrome in Hodgkin's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24:430-3.
10. Bruguera M, Llach J, Rodés J. Nonsyndromic paucity of intrahepatic bile ducts in infancy and idiopathic ductopenia in adulthood: the same syndrome? *Hepatology*. 1992;15:830-4.
11. Vadillo Serrano M, Las Heras G, Badía F, Puig I. Insuficiencia hepática aguda grave como forma de presentación de la enfermedad de Hodgkin. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:677-9.
12. Poppema S. Immunobiology and pathophysiology of Hodgkin lymphomas. *Hematology*. 2005;231-8.
13. Moreno A, Carreño V, Cano A, González C. Idiopathic biliary ductopenia in adults without symptoms of the liver disease. *N Engl J Med*. 1997;336:835-8.