

# Colestasis idiopática asociada a ductopenia progresiva en dos pacientes con linfoma de Hodgkin

C. Ripoll, L. Carretero<sup>b</sup>, P. Sabin<sup>a</sup>, E. Álvarez<sup>b</sup>, D. Marrupe<sup>a</sup> y R. Bañares

Servicios de Medicina de Aparato Digestivo, <sup>a</sup>Oncología y <sup>b</sup>Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La ictericia asociada a la enfermedad de Hodgkin (EH) puede ser debida a diversas causas. Raramente se han descrito lesión ductal y ductopenia, como en los casos que se exponen a continuación.

**OBSERVACIÓN CLÍNICA:** Se describen dos casos de colestasis idiopática asociada a EH en los que se apreció lesión ductal y ductopenia. En un caso en el que se documentó la progresión de lesión ductal a ductopenia, la paciente falleció en relación con complicaciones de su enfermedad oncológica, mientras que el segundo presentó una evolución favorable con mejoría de la colestasis y remisión del linfoma de Hodgkin.

**DISCUSIÓN:** La ductopenia debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de la colestasis asociada a EH, requiriendo un elevado nivel de sospecha previa. Ante el hallazgo de ductopenia se debe considerar la existencia de EH.

## IDIOPATHIC CHOLESTASIS ASSOCIATED WITH PROGRESSIVE DUCTOPENIA IN TWO PATIENTS WITH HODGKIN'S DISEASE

**INTRODUCTION:** Jaundice in Hodgkin's disease can be due to several causes. Ductal lesions and ductopenia, which we describe below, have rarely been reported.

**CASE REPORT:** We describe 2 cases of idiopathic cholestasis associated with Hodgkin's disease in which ductal lesions and ductopenia were found. In one case, the ductal lesion progressed to ductopenia and the patient died from complications of her oncological disease while in the second case, outcome was favorable with improvement of cholestasis and remission of Hodgkin's lymphoma.

**DISCUSSION:** Ductopenia should be included in the differential diagnosis of cholestasis associated with Hodgkin's disease, for which a high degree of suspicion is required. Hodgkin's disease should be suspected when ductopenia is found.

La ictericia asociada a la enfermedad de Hodgkin (EH) aparece con una frecuencia que oscila entre un 3 y un 13%<sup>1-3</sup>, y puede ser debida a diversas circunstancias, bien asociadas a la propia enfermedad o bien en relación con efectos adversos del tratamiento. En el primer caso, la ictericia puede ser secundaria a infiltración hepática por el linfoma, a la presencia de obstrucción extrahepática de la vía biliar o a hemólisis. Por su parte, la ictericia debida al tratamiento se ha asociado tanto a hepatotoxicidad directa de los fármacos como a la transmisión transfusional de virus hepatotropos<sup>4</sup>. En ocasiones, sin embargo, el origen de la ictericia es desconocido.

La colestasis idiopática asociada a la EH se define como la presencia de colestasis intrahepática en ausencia de causa aparente, y cursa habitualmente sin hallazgos histológicos significativos<sup>1</sup>. Sin embargo, recientemente se ha descrito en un escaso número de pacientes el hallazgo de lesión progresiva de los ductos biliares y ductopenia como sustrato del cuadro colestatístico<sup>5-12</sup>. A continuación se describen dos casos de colestasis intrahepática en pacientes con EH con lesión ductal y ductopenia.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

### Caso 1

Paciente de 28 años con antecedentes de consumo de anticonceptivos orales durante los últimos 7 años y hepatitis aguda por el virus de la hepatitis A (VHA) diagnosticada 4 meses antes del inicio del cuadro. La paciente ingresó por ictericia progresiva con coluria, acolia y prurito de tres semanas de evolución con astenia y anorexia sin disminución ponderal. No presentaba fiebre, sudación ni otra sintomatología. En la exploración física destacaba la presencia de ictericia mucocutánea con lesiones de rascado y hepatomegalia blanda de 3 cm. Presentaba hiperbilirrubinemia (32,8 mg/dl) y elevación de la fosfatasa alcalina (619 UI/l) y LDH (715 UI/l) con leve hipertransaminasemia (AST: 68 UI/l; ALT: 32 UI/l).

Una tomografía computarizada toracoabdominal demostró una masa en el mediastino anterosuperior compatible con linfoma sin afección tumoral infradiaphragmática ni dilatación de la vía biliar, hallazgo que se confirmó mediante ultrasonidos. La serología frente a los virus de la hepatitis B, C, Epstein-Barr y de la inmunodeficiencia humana fue negativa. Se realizó una biopsia hepática en la que se evidenció notable colestasis con lesión de conductos biliares e inflamación portal constituida por linfocitos con frecuentes células plasmáticas.

El rastreo con galio demostró captación del trazador en las regiones supraclavicular izquierda y parahiliar bilateral, sin observarse actividad infradiaphragmática. Se realizó una biopsia de la adenopatía supraclavicular que fue diagnóstica de EH tipo esclerosis nodular en estadio II-A *bulky* según la clasificación de Ann-Arbor. Ante la presencia de colestasis se

Correspondencia: Dr. R. Bañares.  
Servicio de Medicina de Aparato Digestivo. Área 6300.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.  
Correo electrónico: Bañares@inicia.es

Recibido el 9-10-2001; aceptado para su publicación el 13-12-2001.

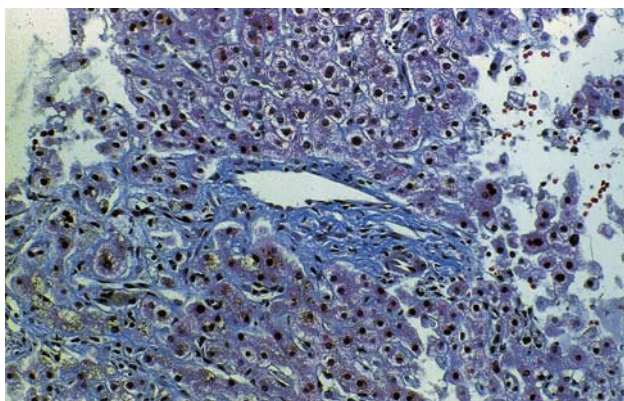


Fig. 1. Espacio porta en el que se aprecian dos vénulas portales y una rama arterial sin existir conducto biliar acompañante. (Tricrómico de Masson, 200.)

inició quimioterapia sistémica con un esquema C-MOPP (ciclofosfámid, vincristina, procarbazona y prednisona) sin recurrir a tratamiento con antraciclinas, con buena tolerancia clínica inicial.

Dos meses después, ante el aumento progresivo de la bilirrubina, se realizó una segunda biopsia hepática en la que se evidenció un parénquima hepático con notables fenómenos colestáticos y pérdida completa de los conductos biliares en 6 de los 8 espacios porta de la toma, con acusada reducción de la actividad inflamatoria, sin demostrarse células de estirpe tumoral (fig. 1).

Tras dos ciclos completos de quimioterapia con el esquema C-MOPP, la paciente presentó reducción parcial de la masa tumoral y empeoramiento de la colestasis (fosfatasa alcalina: 2.925 UI/l; bilirrubina: 38,3 mg/dl), por lo que se decidió la realización de radioterapia en manto sin respuesta satisfactoria tras haber completado 10 sesiones. La paciente falleció 6 meses después del inicio del cuadro en relación con complicaciones de la EH.

## Caso 2

Paciente de 23 años valorado en otro centro por una masa parasternal izquierda acompañada de adenopatías cervicales y dolores óseos diagnosticándose un linfoma de Hodgkin tipo esclerosis nodular de estadio II-EA en la clasificación de Ann-Arbor. Tres meses después se inició quimioterapia sistémica. Una vez completado el primer ciclo de quimioterapia con C-MOPP, el paciente presentó una intensa colestasis con hipertransaminasemia y eosinofilia que se relacionó con una infección vírica resuelta con tratamiento sintomático. A los 6 meses del inicio del cuadro se comenzó un ciclo de ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazona), presentando nuevamente colestasis. Se practicó una biopsia hepática que fue informada como colestasis tóxica, por lo que se suspendió la quimioterapia y se trasladó 7 meses tras el diagnóstico a nuestro centro para la realización de radioterapia en manto.

A su llegada presentaba prurito intenso con hiperbilirrubinemia (26,9 mg/dl) y elevación de la fosfatasa alcalina (2.481 UI/l), además de hipertransaminasemia moderada (AST: 174 UI/l; ALT: 109 UI/l). Se descartaron diversas causas de hepatopatía colestática incluyendo hepatopatías víricas, autoinmunes y metabólicas. Se repitió la biopsia hepática en la que se apreció estasis biliar con lesión ductal, moderada ductopenia e infiltrado inflamatorio portal. Se administró tratamiento con ácido ursodesoxicólico y colestiramina con una mejoría progresiva del prurito y de la colestasis.

Dos años después del diagnóstico se detectó un nuevo nódulo parasternal con histología de recidiva de la EH, con un estudio de extensión negativo. Dada la irradiación previa se optó por tratamiento quimioterápico de rescate con ABVD, tras lo cual el paciente tuvo buena tolerancia al tratamiento sin alteración clínica o de la bioquímica hepática. En los últimos dos años su enfermedad oncológica está en remisión completa.

## DISCUSIÓN

El síndrome de ductopenia progresiva, que consiste en la desaparición de los conductos biliares intrahepáticos de mediano y pequeño tamaño, se ha relacionado con múlti-

ples causas incluyendo cirrosis biliar primaria, enfermedad injerto contra el huésped, colangitis esclerosante primaria, infecciones y fármacos, siendo descrito con más frecuencia después de trasplante hepático<sup>13-15</sup>. Este síndrome ha sido también reconocido como una causa de colestasis en pacientes con EH. La primera descripción de esta asociación fue realizada por Hubscher et al<sup>5</sup>, y posteriormente se han comunicado otros casos<sup>6-12</sup>.

El diagnóstico de esta entidad es difícil. En primer lugar, existen distintas circunstancias de la EH ya reseñadas que pueden producir colestasis; por otra parte, los cambios histológicos son en ocasiones sutiles<sup>3,5</sup>, requiriéndose más de una biopsia para confirmar el diagnóstico. Así, en uno de los casos presentados la segunda biopsia demostró la evolución desde lesión ductal a franca ductopenia que confirmó el diagnóstico.

Si bien la patología hepática del primer caso podría achacarse a hepatitis aguda polifásica por el VHA, la ausencia de citólisis importante<sup>16-18</sup>, la presencia de colestasis con granulomas y la ductopenia grave en el estudio histológico<sup>19</sup>, además de la escasa incidencia de hepatitis A polifásica<sup>16,20</sup>, hacen muy improbable este diagnóstico. En cualquier caso, la posible influencia del antecedente reciente de hepatitis A en la agresividad clínica del cuadro es de difícil valoración. Aunque la toma de anticonceptivos orales puede producir colestasis, no se han descrito formas histológicas con ductopenia<sup>14,15,21</sup>. En este caso, además, no hubo relación temporal entre la toma de anticonceptivos y el desarrollo de la colestasis, ya que aquéllos fueron suspendidos previamente al inicio del cuadro.

En el segundo caso la colestasis fue considerada inicialmente como secundaria a la quimioterapia administrada, evidenciándose, sin embargo, lesión y desaparición de los conductos biliares en la segunda biopsia. Si bien el origen de la ductopenia podría estar en relación con los fármacos utilizados, este hecho no se ha descrito previamente<sup>14,15,21</sup>, ni se repitió al reintroducir los mismos fármacos, como sería de esperar teniendo en cuenta el posible mecanismo inmunológico de la lesión tóxica<sup>21,22</sup>.

La patogenia de la ductopenia asociada a EH es desconocida. Se han propuesto diferentes mecanismos, como la existencia de microinfiltrados tumorales en los espacios porta o bien la liberación de citocinas tóxicas por parte de las células neoplásicas<sup>5</sup>.

Tradicionalmente la colestasis idiopática asociada a EH se ha relacionado con la ausencia de cambios histológicos o con dilatación de los sinusoides<sup>3,5</sup>. Cabe conjeturar si estos casos corresponden a las fases más tempranas del síndrome con formas muy leves de afección ductal, tal como ha sido descrito en pacientes no portadores de linfoma<sup>23</sup>, o a la posible existencia de una afección no homogénea del hígado. Por otra parte, la presencia de ductopenia leve asintomática previa podría explicar el motivo por el cual sólo algunos pacientes con EH son susceptibles de desarrollar colestasis con ductopenia grave y progresiva<sup>6,23</sup>.

Otro aspecto no suficientemente aclarado es la historia natural de esta entidad. Es importante destacar que, como en el primer caso, la ductopenia puede preceder, en ocasiones durante semanas, al diagnóstico de la EH, lo que

implica la necesidad de incluir la EH en el diagnóstico diferencial de la colestasis intrahepática<sup>5,10,24,25</sup>.

La evolución del síndrome de ductopenia en otras enfermedades se relaciona generalmente con daño progresivo e irreversible<sup>13-15</sup>. Cuando la ductopenia asociada con la EH es progresiva, se relaciona con el desarrollo de insuficiencia hepática y fallecimiento del paciente en la mayoría de los casos<sup>5-8</sup>. Sin embargo, no siempre el desenlace ha sido éste<sup>9,10</sup> e incluso se ha descrito algún caso en el que la ductopenia mejoró con el tratamiento antineoplásico<sup>10</sup>, como en uno de los pacientes presentados. Por otra parte, es posible que sólo se diagnostiquen aquellos casos más evidentes donde existe lesión grave y, por tanto, con un pronóstico desfavorable. Además, no parece existir una relación estrecha entre la evolución del linfoma y de la colestasis; así, se ha descrito progresión de ésta tras control del linfoma, lo cual ha llevado a la consideración de trasplante hepático en algún caso<sup>5,6,8,9,11</sup>. Este tipo de decisión debe ser tomada individualmente en función de la respuesta al tratamiento de la EH y de los posibles riesgos de la inmunosupresión sobre el propio linfoma. Independientemente de las medidas específicas como el tratamiento de la EH o la consideración de trasplante hepático, se ha propuesto el tratamiento con ácido ursodesoxicólico, con el que se ha descrito respuesta favorable en la ductopenia asociada a fármacos<sup>26</sup>.

De forma recíproca, la ductopenia asociada a EH dificulta el tratamiento, ya que la colestasis impide la administración de fármacos claramente eficaces en la EH como son las antraciclinas, lo cual añade una mayor implicación pronóstica a esta complicación.

En conclusión, en presencia de colestasis en pacientes con EH es necesario sospechar la existencia de ductopenia asociada; dada la dificultad del diagnóstico histológico y lo infrecuente de esta entidad, se requiere un elevado nivel de sospecha. Por último, la EH debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de la ductopenia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Levitan R, Diamond HD, Craver LF. Jaundice in Hodgkin's disease. *Am J Med* 1961;30:99-111.
- Birrer MJ, Young RC. Differential diagnosis of jaundice in lymphoma patients. *Semin Liver Dis* 1987;3:269-77.
- Carreras E, Rozman C, Rodés J, Bruguera M, Bordás JM, Píera C, et al. Estudio de la colestasis funcional asociada a la enfermedad de Hodgkin. *Med Clin (Barc)* 1987;89:43-9.
- The haematology of liver disease. En: Sherlock S, Dooley J, editors. *Diseases of the liver and biliary system*. 9th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993; p. 44-61.
- 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.
- De Medeiros BC, Lacerda MA, Telles JE, Da Silva JA, De Medeiros CR. Cholestasis secondary to Hodgkin's disease: report of 2 cases of vanishing bile duct syndrome. *Haematologica* 1998;83:1038-40.
- 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.
- Rossini MS, Lorand-Metze I, Oliveira GB, De Souza CA. Vanishing bile duct syndrome in Hodgkin's disease: case report. *Sao Paulo Med J* 2000;118:154-7.
- Allory Y, Metreau J, Zafrani E. Paraneoplastic vanishing bile duct syndrome in a case of Hodgkin's disease. *Ann Pathol* 2000;20:52-5.
- 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.
- Gotttrand 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.
- Ozkan A, Yoruk A, Celkan T, Apak H, Yildiz I, Ozbay G. The vanishing bile duct syndrome in a child with Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:398-9.
- Sherlock S. The syndrome of disappearing intrahepatic bile ducts. *Lancet* 1987;2:493-6.
- Burra P, Elias E. Vanishing bile duct syndrome. *Br J Surg* 1992;79:604-5.
- Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol* 1997;26(Suppl 1):31-5.
- Tanno H, Fay OH, Rojman JA, Palazzi J. Biphasic form of hepatitis A virus infection: a frequent variant in Argentina. *Liver* 1988;8:53-7.
- Verucchi G, Calza L, Chiodo F. Viral hepatitis A with atypical course. Clinical, biochemical and virologic study of 7 cases. *Ann Ital Med Int* 1999;14:239-45.
- Altman C, Molinie C, Sourdiere S, Denée JM, Buisson Y, Buffet C. Viral hepatitis A with prolonged course in adults. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:42-6.
- Villari D, Raimondo G, Attard L, Verucchi G, Spinella S, Pernice M, et al. Polyphasic type A hepatitis: histological features. *Infection* 1993;21:46-8.
- Schiff ER. Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine* 1992;10(Suppl 1):18-20.
- Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997;26(Suppl 1):1-4.
- Degott C, Feldmann G, Larrey D, Durand-Schneider AM, Grange D, Machayekhi JP, et al. Drug induced prolonged cholestasis in adults: a histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia. *Hepatology* 1992;15:244-51.
- Moreno A, Carreño V, Cano A, González C. Idiopathic ductopenia without symptoms of liver disease. *N Engl J Med* 1997;336:835-8.
- Cervantes F, Briones J, Bruguera M, Font C, Grau JM, Rozman C, 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.
- Warner AS, Whitcomb FF. Extrahepatic Hodgkin's disease and cholestasis. *Am J Gastroenterology* 1994;89:940-1.
- O'Brien CB, Shields DS, Saul SH, Reddy KR. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: response to ursodiol. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1456-7.