
DUCTOPENIA IDIOPATICA DEL ADULTO

Dra. Cecilia Mariel Timoniuk, Dra. Mariana Acosta
Dr. Arturo Andrés Vizcaino, Dra. Melisa Yamila Panzardi

Lugar y fecha: Servicio de Cirugía del Hospital "Dr. José R. Vidal". Corrientes, Argentina. año 2008

RESUMEN

Introducción: La gran mayoría de las colestasis intrahepáticas crónicas del adulto se deben a la lesión inflamatoria o destrucción de las vías biliares de pequeño o mediano calibre.

El diagnóstico de ductopenia idiopática del adulto, que se caracteriza por colestasis crónica y escasez de conductos biliares en la biopsia hepática (mayor de 50%) exige la exclusión de todas las demás enfermedades que cursan con ductopenia

Caso Clínico: Paciente de sexo femenino de 27 años de edad de consulta por síndrome coledociano durante su embarazo es asumida como colestasis del mismo, con posterioridad presenta dolor en hipocondrio derecho por ecografía se diagnostica vesicular escleroatrófica, por lo que se realiza colestectomía convencional, cursa posoperatorio normal, sin embargo los valores de FAL permanecen elevados, por lo que se decide realizar biopsia hepática la cual no arroja datos específicos, razón por la cual se realiza colangiografía resonancia en la que se observa falta de los extremos distales de los conductos hepáticos derecho e izquierdo así como el conducto hepático común.

Discusión: Es asumida como ductopenia idiopática del adulto luego de realizar los diagnósticos diferenciales con las otras patologías que cursan con ductopenia. Se decide el seguimiento de la paciente cada 6 meses sin tratamiento farmacológico debido a su estado clínico.

Conclusión: El diagnóstico de ductopenia se realizó a través de una colangiografía resonancia, y no a través de una biopsia hepática como consta en la bibliografía, y luego de descartar a través de ella y de los estudios de dosaje de anticuerpos las causas secundarias de ductopenia.

SUMMARY

Introduction: The vast majority of adult chronic cholestasis intrahepatics are due to the inflammatory lesion or destruction of the bile ducts of small and medium caliber.

The diagnosis of idiopathic ductopenia adult, which is characterized by chronic cholestasis and shortage of bile ducts in the liver biopsy (more than 50%) requires the exclusion of all other diseases that occur with ductopenia.

Case Report: A female 27 years old consulting cholelithiasis syndrome during pregnancy is taken as cholestasis of the same, after introducing sore right hypochondry is diagnosed by ultrasound scan scleroatrophic gallbladder, which makes conventional cholecystectomy, extended postoperative normal, but the values of FAL remain high, it was decided to carry out liver biopsy with no specific data fear lesions, in the cholangiography resonance is observed in the absence of the distal end of the right hepatic duct and left as well as the common hepatic duct.

Discussion. Ductopenia is taken as idiopathic adult after making the differential diagnosis with other pathologies with ductopenia. It was decided to monitor the patient every 6 months without treatment pharmacology due to their clinical status.

Conclusion: The diagnosis of ductopenia was conducted through a cholangiography resonance, and not through a liver biopsy as stated in the literature, and then ruled through it and studies antibody causes secondary ductopenia

INTRODUCCION

La gran mayoría de las colestasis intrahepáticas crónicas del adulto se deben a la lesión inflamatoria o destrucción de las vías biliares de pequeño o mediano calibre. Algunas de estas enfermedades incluyen el término de colangitis en su denominación como: Colangitis destructiva no supurativa (cirrosis biliar primaria) y la colangitis esclerosante, y otras el de ductopenia, como la ductopenia idiopática del adulto. En realidad colangitis y ductopenia hacen referencia a los dos extremos de un mismo espectro lesional, que se iniciaría por una lesión inflamatoria de los conductos biliares, seguiría con su destrucción y su posterior desaparición.¹

Las enfermedades de las pequeñas vías biliares intrahepáticas en el adulto independientemente de su mecanismo lesional se caracterizan por una elevación de la Fosfatasa Alcalina (FAL) y la Gamaglutamiltranspeptidasa (GGT). En las fases avanzadas se añaden a estos cambios, hiperbilirrubinemia, y en algunos casos prurito e ictericia. Las transaminasas estaban moderadamente elevadas en muchos pacientes como consecuencia de la lesión hepatocelular causada en parte por el efecto detergente de las sales biliares retenidas sobre las membranas celulares. Con el paso de los años la colestasis crónica induce una insuficiencia hepatocelular, así como una fibrosis progresiva que puede acabar en una cirrosis hepática.¹

El diagnóstico de ductopenia idiopática del adulto, que se caracteriza por colestasis crónica y escasez de conductos biliares en la biopsia hepática (mayor de 50%) exige la exclusión de todas las demás enfermedades que cursan con ductopenia.¹

Se describen dos formas, una mas severa de aparición en adultos jóvenes, y que corresponde a la versión en el adulto de la forma no sindrómica de la colestasis crónica infantil que cursa con ductopenia o una variante de colangitis esclerosante que solo afecta a los pequeños conductos biliares, una forma mas leve, asintomática, y que suele aparecer en pacientes de mayor edad.¹

En algunos casos posee una evolución progresiva, con fibrosis intrahepática y desarrolla insuficiencia hepatocelular que exige la práctica de un trasplante hepático, pero en otros posee un curso clínico más estable.¹

CASO CLINICO

Paciente sexo femenino, de 27 años de edad, que se presenta a la consulta el 14/07/2004 con un cuadro compatible con colecistitis aguda, con antecedente de síndrome coledociano en el año 2001 durante su embarazo, se asumió como colestasis del mismo y se realizó una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica sin placas debido a su embarazo. Evolucionó favorablemente.

Comienza con dolor en hipocondrio derecho, se realiza ecografía que informa vesícula escleroatrófica por lo que se decide su cirugía por vía convencional. Durante la misma se interpreta que se lesionó la vía biliar debido a la disección, por lo que se dejan dos sondas K 31 en la vía biliar, una en dirección proximal y otra en dirección distal de lo que se interpreta como vía biliar principal, ya que la colangiografía intraoperatoria no permitía distinguir con claridad la anatomía. En el postoperatorio se realiza laboratorio que informa: Hematocrito (HTO):34 ; Glóbulos Blancos(GB)6400; Neutrofilos (NS):77; Linfocitos(Ly):20; Monocitos (M):3; Bilirrubina directa(Bil. D):0,16; bilirrubina indirecta (Bil ind.):0,47; bilirrubina total (Bil. T):0,63; Colesterol(COL):1,13; Transaminasa Glutámico oxalacético (GOT):50; Transaminasa Glutámico pirúvico (GPT):39; Fosfatasa Alcalina(FAL):246. Se realiza ecografía hepatobiliar en la que no hay datos patológicos. Cursa postoperatorio normal con drenajes biliares permeables y débito bilioso, drenaje aspirativo abdominal sin débito. Es dada de alta sanatorial al 5º día con tratamiento médico.

La paciente reingresa a los 15 días de haber sido intervenida quirúrgicamente para realizar colangiopancreatografía endoscópica retrógrada de control, ingresa en regular estado general, afebril, hemodinámica mente esta-

ble. Al examen físico no presenta dolor abdominal, no se palpan organomegalias. Presenta cicatriz quirúrgica paramediana con drenaje con débito bilioso. Se realiza laboratorio el cual informa: leucocitosis (13.500) neutrofilos: 88 linfocitos: 12; Tiempo de protrombina 13,5",90%; Razón internación normatizada(RIN): 1,04; GOT:86; GPT:216; FAL: 855; COL:1,3; Bil. D: 1,22; Bil. ind:1,54; Bil. T 2; 76. Se realiza ecografía abdominal la cual no informa datos patológicos. Se le realiza colangiopancreatografía endoscópica retrógrada donde no se constata litiasis coledociana pero si signos de hepatopatía. Se asume a la paciente con diagnóstico de colangitis. Se realiza análisis clínico: GGT: 320; 5 Nucleotidasa: 97,3.

Luego se realiza punción biopsia hepática, tomografía abdominal y una nueva ecografía hepatobiliopancreática, la cual informa; parénquima hepático conservado. A nivel de la convexidad anteroexterna una imagen alargada, heterogénea de contornos regulares, límites no bien definidos de 12,5 cm de longitud, 5,9 cm de espesor, y 3,6 cm de profundidad (con un volumen de 138 cc), compatible con un hematoma postpunción (figura 1) Vía biliar intrahepáticas y extrahepáticas conservadas.

Se recibe el resultado de la biopsia hepática el cual informa: parénquima hepático con estructura lobulillar y trabecular conservada. Venas centrales y espacios portas sin alteraciones significativas. Los hepatocitos presentan tumefacción y se observa congestión sinusoidal. Diagnóstico: biopsia de hígado con hallazgos incaracterísticos.

Se interconsulta con Hepatólogo quien sugiere el diagnóstico de ductopenia idiopática del adulto; solicita colangiografía que arrojó el siguiente informe: no se logran visualizar los extremos distales de los conductos hepáticos derecho e izquierdo así como el conducto hepático común. El resto de las vías biliares intrahepáticas son de morfología y calibre normal. Colédoco de características normales. No se visualizan lesiones o colecciones a nivel de la lodge. El hígado es de morfología y señal de resonancia magnética de su parénquima normal. Bazo y páncreas de características normales. No se visualizan adenomegalias retroperitoneales.

Se realizó dosaje de anticuerpos antimitocondriales(AMA), antinucleares (ANA), anti músculo liso(ASMA), anti citoplasma de neutrófilos (ANCA).

Se llega al diagnóstico de ductopenia idiopática del adulto.

La paciente concurre cada 6 meses a control con ecografía y laboratorio normales y su estado general es bueno; teniendo en cuenta

que la evolución puede derivar en insuficiencia hepática y cirrosis.

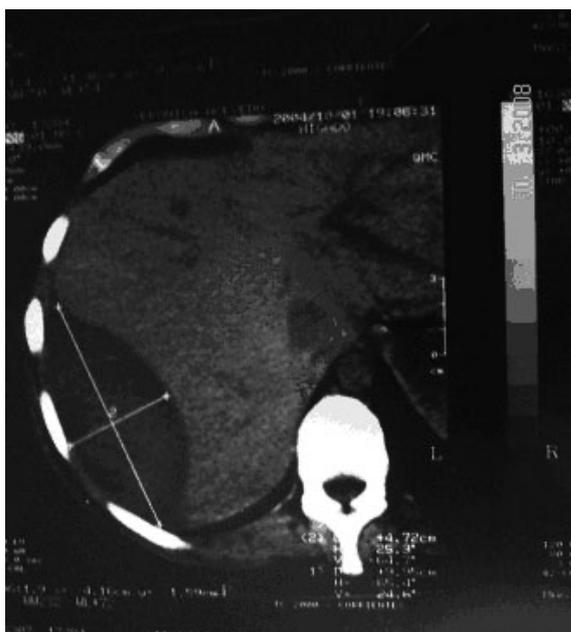


Figura 1. Tomografía Computada de abdomen, se visualiza hematoma hepático postpunción.

DISCUSION

La ductopenia idiopática del adulto (DIA) es una entidad de la cual no se sabe mucho, su investigación comenzó a tener mayor importancia a partir de 1988, desde entonces se han realizado estudios para tratar de esclarecer la/s causa/s de la misma. Se define como DIA a la pérdida de más del 50% de los conductos biliares intrahepáticos en una muestra obtenida por biopsia, siempre que el número de espacios porta contenidos en el espécimen de la biopsia hepática sea superior a 10, sin ningún otro criterio diagnóstico que oriente a las otras patologías que cursan con ductopenia (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad del injerto contra el huésped, sarcoidosis, rechazo crónico del injerto hepático, colangitis esclerosantes adquiridas, enfermedad de Hodgkin, síndrome de Alagille, colestasis crónica por medicamentos).¹

Se caracteriza por una colestasis crónica relacionada con una pérdida adquirida e ineliminable de los conductos interlobulares.²

Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, se producen casos familiares. En un estudio se informó cinco casos en una misma familia en tres generaciones.³ Se realizó un estudio en el que se siguieron 5 pacientes en el cual dos eran hermanos.⁴ Se sabe que las formas infantil y adulta son indistinguibles histológicamente, pero deben ser diferenciadas por la presencia de un factor genético asociado, que frecuentemente se manifiesta de familiares de primer grado en la ductopenia idiopática infantil.⁵

La distribución por sexo es favorable a los hombres en 1,8/1, y aunque la edad de presentación es variable la mayoría de los casos se agrupan entre 17 y 27 años, lo que coincide con la edad de la paciente.³

Los criterios diagnósticos de la DIA son tanto de inclusión como de exclusión. El paciente debe ser un adulto o un adolescente ya que la ductopenia en niños es característica de ductopenia idiopática infantil no sindrómica. Debe existir evidencia bioquímica de colestasis (FAL y GGT aumentadas) y la biopsia debe mostrar ductopenia en ausencia de granulomas, colangitis o neoplasias. Debe ser idiopática, es decir, no debe existir antecedentes de colestasis en la infancia, ni exposición a drogas o tóxicos. El paciente no debe padecer enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Hodgkin o sarcoidosis. Finalmente los anticuerpos anti mitocondriales deben ser negativos del mismo modo que han de ser normales la colonoscopia y la colangiografía.³

El diagnóstico diferencial se debe hacer a partir del hallazgo de ductopenia en la biopsia, y de allí comenzar a descartar todas las patologías que cursan con ductopenia.

Si bien en nuestra paciente el diagnóstico de ductopenia no se realizó a través de la biopsia, ya que esta informó hallazgos incharacterísticos, permitió descartar las patologías que cursan con ductopenia.

El diagnóstico se realizó a través de una colangiografía que informó que no se visualizaban los extremos distales de los conductos hepáticos derecho e izquierdo así como el conducto hepático común.

Las causas congénitas de ductopenia quedan excluidas, en particular el síndrome de Alagille, quedan excluidas debido a la falta de otras características típicamente asociadas a este síndrome⁶⁻⁷: a saber: fenotipo facial con frente prominente y ojos hundidos, defectos en los arcos costales, estenosis pulmonares periférica o hipoplasia, anomalías cardiovasculares, retraso del crecimiento, retraso mental, pubertad retrasada, alteraciones en la voz, o en huesos o problemas renales.

Con respecto al déficit de alfa 1 antitripsina la paciente no presentaba antecedentes de colestasis neonatal o infantil⁸ ni tampoco patología respiratoria que sugiera enfermedad obstructiva, ni vasculitis, colitis ulcerosa, glomerulonefritis o lesiones cutáneas ocasionalmente asociadas a esta deficiencia.⁹

En cuanto a la posibilidad de fármacos como causantes del cuadro no refería exposición a éstos ni a ningún otro tóxico. Según la bibliografía se podrían nombrar los siguientes fármacos como generadores de ductopenia: Clopromazina, Amoxicilina- Ácido clavulánico, Fluoroxacilina, Metiltestosterona, Fentoin, Plo-

clorperazina, Carbamazepina, Clorpromazina, Eritromicina.¹⁰

La hepatitis autoinmune se excluye si aplicamos el sistema de puntuación propuesto por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune, revisado en 1999¹¹, ya que la paciente no alcanzo los 10 puntos para que el diagnostico sea probable.

Otras patologías autoinmune de solapamiento pueden ser excluidas al no alcanzar la puntuación requerida y carecer de anticuerpos antimitocondriales (AMA) o alteraciones colangiográficas.¹²

Otra opción a valorar es la Cirrosis Biliar Primaria (CBP) sobre todo tratándose de una mujer en el que la característica mas destacable son los AMA, la edad de diagnostico suele ser mas tardía, la paciente no presentaba ningún síntoma de esta enfermedad, no se ven asociadas otras enfermedades autoinmunitarias.¹⁻⁵ En la biopsia se halla una lesión ductal florida, se trata de una colangitis granulomatosa destructiva de los ductos de mediano calibre.⁵ Característica que no se presento en nuestra paciente.

Se descarta la colangitis autoinmune debido a que no presenta títulos de anticuerpos antinucleares o anticuerpos anti musculo liso (ASMA).⁵

Respecto del diagnóstico diferencial con la colangitis esclerosante primaria (CEP) la colangiopancreatografía endoscópica retrograda no mostro dilataciones ni estenosis de la vía biliar¹³ por el contrario los hallazgos fueron normales, no tenia asociación con colitis ulcerosa entidad que se asocia con frecuencia a la CEP, no se detectan anticuerpos anti citoplasma de los neutrófilos (ANCA).¹⁴ En cuanto ala biopsia tiene como lesión característica una colangitis obliterativa es decir la transformación en un cordón fibroso, a través de imágenes de fibrosis progresiva laminar o en "capas de cebolla" de los ductos interlobulillares.⁵

La sarcoidosis queda descartada por que no presento ninguna patología pulmonar, la radiografía de tórax fue normal,¹⁵ y la biopsia hepática no mostro granulomas.

La enfermedad de Hodgkin queda excluida debido a que la paciente no presento clínica infecciosa propia de la inmunodeficiencia celular, no se palparon adenopatía ni se hallo hepaatoesplenomegalia y la eco no evidencio vice-rome-galias siendo poco probable encontrar colestasis intrahepática secundaria a enfermedad de Hodgkin sin alteraciones hepáticas.

Evidentemente la enfermedad de injerto contra huésped en trasplante hepático o rechazo agudo de trasplante de medula ósea deben descartarse puesto que la paciente no se realizó trasplante alguno.

Una vez descartadas las causas secundaria podemos concluir que la paciente cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión para el diagnostico de ductopenia idiopática del adulto.

En cuanto al tratamiento, en la bibliografía está descrito la administración de ácido urso-desoxicólico con obtención de buenos resultados, mejora de la clínica y de los laboratorios^{1,3,16,17}. En nuestra paciente no se realiza este tratamiento ya que evoluciona favorablemente sin alteraciones en la clínica ni en los laboratorios por lo tanto no se consideró necesario la administración del fármaco.

CONCLUSION

La ductopenia idiopática resulta una entidad no muy frecuente cuya etiopatogenia aun esta bajo investigación. En nuestro caso en particular el diagnóstico de ductopenia se realizó a través de una colangiografía, y no a través de una biopsia hepática como consta en la bibliografía, y luego de descartar a través de ella y de los estudios de dosaje de anticuerpos las causas secundarias de ductopenia.

Queremos destacar, que es de suma importancia contar con colangiografía intraoperatoria, y en caso de sospechar lesión de la vía biliar, si no se tienen los medios e instrumentos necesarios, drenar la misma y estudiar con posterioridad o derivarla a un centro de mayor complejidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Bruguera M. Enfermedades de las vías biliares intrahepáticas distales en el adulto: colangitis y ductopenia. *Medicina Clinica*(Barcelona) 1996;107:338-481.
- 2- Hartleb M, Nowak A, Gabriel A. Benign form of idiopathic biliary ductopenia in an adult woman. *Wiad Lek* 2004;57(3-4):171-3.
- 3- Burak KW, Pearson DC, Swain MG, Kelly J, Urbanski SJ, Bridges RJ. Familial idiopathic adulthood ductopenia: a report of five cases in three generations. *J Hepatol.* 2000 ;32(1):159-63.
- 4- Zafrani E, Metreu JM, Douvin C y col. Idiopathic biliary ductopenia in adults: a report of five cases. *Gastroenterology* 1990 ;99(6):1823-8.
- 5- G. Gómez, Y. Rodríguez Gil¹, S. Rodríguez Muñoz. Mujer joven con colestasis y ductopenia. *Revista española de enfermedades digestivas* 2004; 12 (96): 864-873.
- 6- Alagille D, Estrada A, Hadchovel M, Gautier M, Odievre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr* 1987; 110: 195-200.
- 7- Deutsch GH, Sokol RJ, Stathos TH, Knisely AS. Proliferation to paucity: evolution of bile duct abnormalities in a case of Alagille syndrome. *Ped Develop Pathol* 2001; 4: 559-63.
- 8- Nemeth A. Pathogenesis of liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 5: 393.
- 9- Cosme A, Ojeda E, Torrado J, Carrera A, Castiella A, Zapata E. Alteraciones hepáticas por déficit de alfa1-antitripsina en adultos. Estudio de 5 pacientes y análisis

- sis de los casos publicados en la bibliografía española. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 251-6.
- 10- Degott C, Feldmann G, Larrey D, et al. Drug-induced prolonged cholestasis in adults. A histological semi-quantitative study demonstrating progressive ductopenia. *Hepatology* 1992; 15: 244-51.
 - 11- 11-. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
 - 12- Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 360-5.
 - 13- Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long term follow-up study. *Hepatology* 2002; 35: 1494-500.
 - 14- Broome U, Glaumann H, Lindstom E, Almer S, Prytz H, Sandberg-Gertzén H y col. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36: 586-9.
 - 15- Israel HC, Kataria YP. Clinical aspects of sarcoidosis. *Sarcoidosis*. Orlando (FC): Grune & Satrtton 1985: 7-23.
 - 16- Hartmann H, Gröne HJ. Idiopathic ductopenia of adulthood: favorable effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Z Gastroenterol* 1993; 31 (supl 2):131-3.
 - 17- Müller C, Ulrich W, Penner E. Manifestation late in life of idiopathic adulthood ductopenia. *Liver*. 1995 ;15(4):213-8.