

ICTERICIA FEBRIL COLESTÁSICA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE LINFOMA DE HODGKIN

MAX SCHINDLER¹, NICOLÁS KREPLAK¹, LUCÍA ACEVEDO¹, HÉCTOR DAMIS¹,
GUILLERMO MÁRQUEZ¹, MARÍA DEL CARMEN ARDAIZ²

¹Servicio de Clínica Médica "A", ²Servicio de Hematología, Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

Resumen La ictericia febril colestásica como forma de presentación de los linfomas de Hodgkin es un cuadro muy infrecuente. Describimos aquí un caso de síndrome febril prolongado asociado a ictericia progresiva, en el que el diagnóstico de la enfermedad se realiza a través de la biopsia hepática, dada la ausencia de afectación ganglionar que caracteriza a esta enfermedad. Destacamos asimismo el cuadro clínico avanzado y el compromiso multisistémico de una enfermedad rápidamente evolutiva.

Palabras clave: fiebre, ictericia, enfermedad de Hodgkin

Abstract *Febrile cholestatic jaundice as an initial manifestation of Hodgkin's disease.* The febrile cholestatic disease as a presentation of Hodgkin's lymphoma is a very unusual condition. We describe here the case of a patient with prolonged fever of unknown origin and progressive jaundice, in whom the diagnosis was made with the analysis of a liver biopsy, given the absence of lymph node involvement that characterizes this disease. We remark the severe and multisystemic involvement of this rapidly progressive disease.

Key words: fever, jaundice, Hodgkin disease

El linfoma de Hodgkin es una enfermedad neoplásica que afecta, en general, a los ganglios linfáticos, principalmente localizados a nivel cervical. El linfoma de Hodgkin constituye aproximadamente el 30% de los linfomas y suele comprometer a adultos jóvenes. Histológicamente se caracteriza por la presencia de un pequeño número de células grandes mononucleares y células tumorales multinucleares (denominadas células de Reed-Sternberg) que asientan sobre un fondo inflamatorio heterogéneo no neoplásico¹.

Describimos a continuación una forma inusual de presentación subrayando la dificultad diagnóstica que implica la ausencia de manifestaciones características de esta enfermedad, tales como la presencia de adenopatías.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 51 años que consultó por un cuadro progresivo de fiebre, pérdida de peso de aproximadamente 10 kg e ictericia de 3 meses de evolución. Había cursado internación previamente durante un mes por esta sintomatología, sin arribarse a un diagnóstico específico.

A su ingreso, el examen físico destacaba la presencia de subictericia de piel y mucosas. El laboratorio presentaba un hematocrito de 21%; hemoglobina 7.2 g/dl; VCM 71%; HCM 23 pg; glóbulos blancos 4400/mm³; plaquetas 435 000/mm³; glucemia 135 mg/dl; urea 23 g/dl; creatinina 0.4 g/dl; Na⁺ 125 mEq/l; K⁺ 3.2 mEq/l; GOT 71 U/l (valor normal 0-38 U/l); GPT 27 U/l (valor normal 10-41 U/l); FAL 1243 U/l (valor normal

35-105 U/l); BT 2 mg/dl (BD 1.06 mg/dl); LDH 987 U/l (valor normal 230-460 U/l); proteínas totales 4.7 g/dl; albúmina 1.9 g/dl; VSG 135 mm/h. En el sedimento urinario se observaban 4-6 glóbulos blancos y 15-20 glóbulos rojos por campo.

La ecografía abdominal evidenciaba leve hepatomegalia con patrón micronodular compatible con microhamartomatosis (imágenes en cola de cometa, complejo de Von Meyenburg²), sin dilatación de la vía biliar intra ni extrahepática.

A dos días de su ingreso se constató fiebre asociada a hipotensión, por lo que se decidió iniciar tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam, ante la sospecha de sepsis. Cumplió dicho tratamiento por 10 días, sin observarse cambios en la curva térmica (la paciente presentó uno o dos registros de fiebre diariamente). No se obtuvo crecimiento de microorganismos en ninguna de las muestras tomadas.

Con el objetivo de descartar endocarditis bacteriana, se realizó ecocardiograma transtorácico que no reveló alteraciones significativas.

Se realizó una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis que mostró hepato-esplenomegalia con algunas imágenes hipodensas aisladas en lóbulo hepático derecho; leve dilatación pielocalicial en riñón derecho; adenopatías retroperitoneales e inguinales menores a 1 cm de diámetro y un quiste ovárico simple izquierdo.

Las serologías para HIV, hepatitis A, B y C, citomegalovirus, Epstein Barr y leptospirosis fueron negativas. El laboratorio de autoinmunidad reveló un FAN, anticuerpos anti ADN (ds), AMA y ASMA negativos; proteína C reactiva positiva, C3 y C4 aumentados levemente. El proteinograma electroforético mostró un aumento sutil de alfa 2 globulinas y una banda oligoclonal pequeña. Asimismo se cuantificó en 24 horas una proteinuria de 900 mg y el sedimento urinario mostraba microhematuria con 80% de glóbulos rojos dismórficos.

Considerando el cuadro de colestasis no obstructiva asociado a síndrome febril prolongado, se decidió realizar biopsia del hígado. El análisis anatómo-patológico mostró infiltración multifocal nodular por neoplasia constituida por células de citoplasma amplio eosinófilo y núcleos con cromatina en grumos

Recibido:18-I-2013

Aceptado:28-V-2013

Dirección postal: Dr. Max Schindler, Servicio de Clínica Médica, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 5371-3455 e-mail: maxschin@gmail.com

y nucléolo evidente. La tinción inmunohistoquímica mostró positividad para CD30 y CD15 con reacción granulomatosa focal, compatible con linfoma de Hodgkin, variante esclerosis nodular. Dicho diagnóstico fue confirmado por los hallazgos de la biopsia de médula ósea, que evidenció una celularidad del 40% con infiltración parcial con patrón nodular por células neoplásicas de similares características a las halladas en el hígado; la tinción inmunohistoquímica de dichas células fue CD20-, CD3-, CD138-, CD15+ y CD30+.

Durante la internación, la paciente presentó deterioro progresivo de la función hepática, llegando a valores de bilirrubinemia de 16 mg/dl (a predominio de bilirrubina directa), alteración del coagulograma (Quick 50%; KPTT 38 seg; fibrinogenemia 588 mg/dl; factor V 55%; factor VII 47%) y síntomas compatibles con encefalopatía hepática. Al mismo tiempo se pudo objetivar un cuadro de sobrecarga hídrica progresiva asociada a inestabilidad hemodinámica, que no requirió el empleo de drogas inotrópicas. Se realizó nuevo ecocardiograma evidenciándose leve dilatación del ventrículo izquierdo (VI) con espesores parietales normales, función sistólica del VI moderadamente deprimida, hipoquinesia global del VI a predominio septal, fracción de eyección de 48%, llenado ventricular restrictivo, derrame pericárdico leve, sin alteraciones valvulares; dicho informe se interpretó en el contexto de una cardiopatía propia del paciente crítico.

Dada la situación clínica, cardiopatía e insuficiencia hepatocelular, se decidió iniciar tratamiento solamente con dacarbacina y bleomicina, como parte del esquema ABVD (doxorubicina, vinblastina, dacarbacina y bleomicina). La paciente evolucionó desfavorablemente, presentando un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda asociada a infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax, que se interpretó como distrés respiratorio, falleciendo a 10 días de haber iniciado el tratamiento quimioterápico.

Discusión

En esta paciente, el diagnóstico de linfoma de Hodgkin fue realizado mediante la biopsia hepática y confirmado por una biopsia de médula ósea, no observándose en ningún momento la presencia de adenopatías. La presentación clínica fue la de ictericia febril colestásica, con el desarrollo progresivo de insuficiencia hepática, habiéndose descartado patologías biliar, autoinmune, tóxica o infecciosa. Asimismo, se pudo objetivar la presencia de una afección glomerular concomitante, interpretada como manifestación paraneoplásica, y el desarrollo de cardiopatía en el contexto de inflamación sistémica crítica.

La ictericia como forma de presentación del linfoma de Hodgkin es rara. En un estudio realizado en 1996, sobre 421 pacientes con linfoma de Hodgkin, tan solo el 1.4% presentaba alteración del hepatograma, sin adenopatías, que condujo a la realización de biopsia hepática y al diagnóstico de enfermedad³. La afectación hepática como forma de presentación del linfoma se ha descrito en un 5 a 14% de los casos (cifras aún mayores en los hallazgos *postmortem*)⁴. Dicha afectación, en general, se ha asociado a los tipos de celularidad mixta y depleción linfocitaria, y puede darse de varias formas, siendo la más frecuente la infiltración celular por parte del linfoma. También se han descrito otras variantes como causa de ictericia, tales como la colestasis extrahepática ganglionar, el síndrome

de destrucción canalicular biliar (*vanishing bile duct syndrome*) y, más raramente, la ictericia como manifestación del síndrome paraneoplásico⁵⁻⁸. Cabe mencionar que, en la mayoría de los informes consultados, la afección hepática en el linfoma de Hodgkin se desarrolla en un contexto de enfermedad avanzada con compromiso ganglionar local o general, hecho no observado en nuestra paciente^{9,10}.

El interés de este caso radica en la forma de presentación muy inusual de una enfermedad relativamente frecuente, como es el linfoma de Hodgkin. También destacamos el valor de la biopsia hepática como herramienta diagnóstica frente a la ausencia de adenopatías significativas. Por último, subrayamos el compromiso avanzado y la instalación acelerada de una afectación multiorgánica, en una enfermedad que en la mayoría de los casos es tratable, e incluso curable.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasm and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: 5019-32.
2. Sanguinetti CA, Márquez GF, Guida AH, Marotta A, Zampichiatti N, Ameigeiras B. El complejo de Von Meyenburg. Una entidad poco difundida en ecografía. *Ultrasonografía* 2007; 27: 24-30.
3. Cervantes F, Briones J, Bruguera M, 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.
4. Mrzljak A, Gasparov S, Kardum-Skelin I, Colic-Cvrlje V, Ostojic-Kolonc O. Febrile cholestatic disease as an initial presentation of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4491-3.
5. Córdoba Iturriagagoitia A, Iñarrairaegui Bastarrica M, Pérez de Equiza E, Zozaya Urmeneta JM, Martínez-Peñuela JM, Beloqui Pérez R. Recuperación ductular en el síndrome de los conductillos biliares evanescentes en paciente con linfoma de Hodgkin. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 275-8.
6. De Medeiros B, Lacerda MA, Queiroz Telles JE, Avila Santos da Silva J, De Medeiros CR. Cholestasis secondary to Hodgkin's disease: report of 2 cases of vanishing bile duct syndrome. *Haematologica* 1998; 83: 1038-40.
7. Leeuwenburgh I, Lugtenburg EPJ, Van Buren HR, Zondervan PE, De Man RA. Severe jaundice, due to vanishing bile duct syndrome, as presenting symptom of Hodgkin's lymphoma, fully reversible after chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 145-7.
8. Soares Rossini M, Lorand-Metze I, Borba Oliveira G, De Souza CA. Vanishing bile duct syndrome in Hodgkin's disease: case report. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 2000; 118: 154-7.
9. Dourakis SP, Tzemanakis E, Deutsch M, Kafiri G, Hadziyannis SJ. Fulminant hepatic failure as a presenting paraneoplastic manifestation of Hodgkin's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 11: 1055.
10. 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.