

## CLINICOPATHOLOGICAL CONFERENCE

# A young woman with cholestasis and ductopenia

G. Gómez, Y. Rodríguez Gil<sup>1</sup>, S. Rodríguez Muñoz, P. Sánchez-Pobre, M. Pérez Carreras, F. Colina<sup>1</sup> and J. A. Solís Herruzo

*Departments of Gastroenterology and <sup>1</sup>Pathology. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Spain*

---

Gómez G, Rodríguez Gil Y, Rodríguez Muñoz S, Sánchez-Pobre P, Pérez Carreras M, Colina F, Solís Herruzo JA. A young woman with cholestasis and ductopenia. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 864-873.

---

This patient was an 18-year-old woman with a history of psoriasis treated only with topical medication. No other conditions were recorded. She was the daughter of a patient who had undergone liver transplantation for liver cirrhosis secondary to chronic HCV infection and alcohol abuse. The patient presented with no symptoms but reported sporadic pain on her upper right quadrant of the abdomen. Inspection revealed no jaundice, weight loss, anorexia, asthenia, or pruritus. She usually smoked 4-5 cigarettes a day, drank no alcohol, and had no known allergies. She was referred to us after being diagnosed with hypertransaminasemia during routine family follow-up. Serum parameters included: GOT = 105 IU/L; GPT = 97 IU/L; AF = 355 IU/L; GGT = 344 IU/L.

### PHYSICAL EXAMINATION

The patient was conscious and oriented, well hydrated and nourished. Her skin and mucous membranes were normal. Her abdomen was soft and undistended with no masses, visceromegalies or tender sites upon palpation.

---

*Recibido:* 11-11-04.  
*Aceptado:* 11-11-04.

*Correspondencia:* S. Rodríguez Muñoz. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. e-mail: sarbeliorm@terra.es

### LABORATORY TESTS

WBC: 6800/mm<sup>3</sup> with normal differential count; Hb: 15.0 g/dL; MCV: 88 fl; platelets: 140,000/mm<sup>3</sup>; coagulation: prothrombine activity = 96%, cephaline = 29 seconds, control = 24 seconds. Blood chemistry: glucemia = 83 mg/dL; LDH = 118 IU/L; GOT = 73 IU/L; GPT = 108 IU/L; alkaline phosphatase: 413 IU/L; GGT = 430 IU/L; bilirubin = 1.05 mg/dL; total protein = 7.7 g/dL; albumin = 5.11 g/dL; creatinine = 0.9 mg/dL; calcium = 9.8 mg/dL; phosphorus = 4.0 mg/dL; uric acid = 5.3 mg/dL; cholesterol = 168 mg/dL; triglycerides = 162 mg/dL; chloride = 99 mg/dL; iron = 104 mcg/dL; ferritin = 111 ng/mL; copper = 76 mcg/dL; ceruloplasmin = 31 mg/dL; Na = 143 mEq/L; K = 5.1 mEq/L. Hepatitis B virus serology: HbsAg, negative; Anti-HBc, positive; anti-HBe and anti-HBs, negative. Hepatitis C virus serology: negative. Amilase: 201 IU/L. Antinuclear, anti-smooth muscle, antimitochondrial, and anti-LKM antibodies: negative. Alphafetoprotein: 7.0 ng/mL; cANCA and pANCA antibodies: negative. 24-hour urine porphyrins: below 200 mcg.

### ABDOMINAL ULTRASONOGRAPHY

Liver with normal size, smooth borders, homogeneous parenchyma, and slightly increased echogenicity. Porta vein within normal values, and homogeneous spleen with normal borders. Bile ducts, gallbladder, pancreas, and kidneys were all normal. Conclusion: possible fat-infiltrated liver and/or chronic liver disease.

### COMMENTS AND OUTCOME

A percutaneous liver biopsy was carried out to complete the patient's examination. It revealed a liver parenchyma with altered architecture, fibrous portal expansion (Fig. 1),

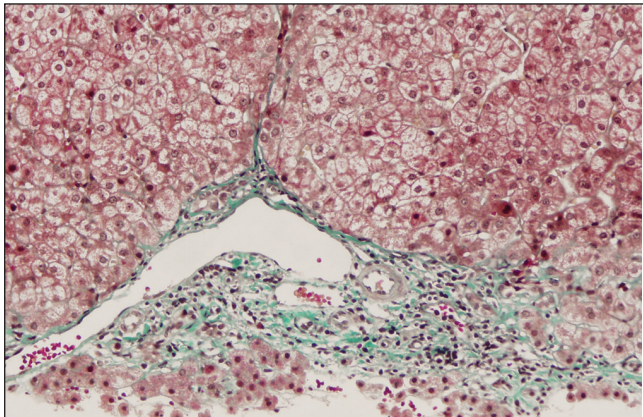


Fig. 1.- Portal triad showing lymphoplasmocytic infiltrate and the absence of interlobular biliary ducts. Note mild piecemeal necrosis (low left corner) (Masson, x40).

*Espacio porta con leve infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y desprovisto de conductos interlobulillares. Se observa leve necrosis erosiva. (Masson, x40).*

and development of mostly incomplete septa with only a few complete porto-portal fibrous bridges. Spatial relationships were adequately preserved between portal tracts and centroacinar veins. No interlobular ducts were seen in over 50% of portal spaces (6 of 11), with presence of hepatic arteries (Fig. 2). Furthermore, portal spaces had a mild mixed inflammatory infiltrate with predominant lymphocytes. The few remaining interlobular ducts had an irregular biliary epithelium. Within the limiting periportal trabecule foci of collagen-entrapped hepatocytes were seen. Periportal hepatocytes were clearly changed and had copper deposits (Figs. 3 and 4). In the remaining lobule, liver cells had their typical characteristics or showed mild hyperplastic features. No positive globules were seen using the periodic acid-Schiff (PAS) stain. No viral inclusions were apparent. Bile pig-

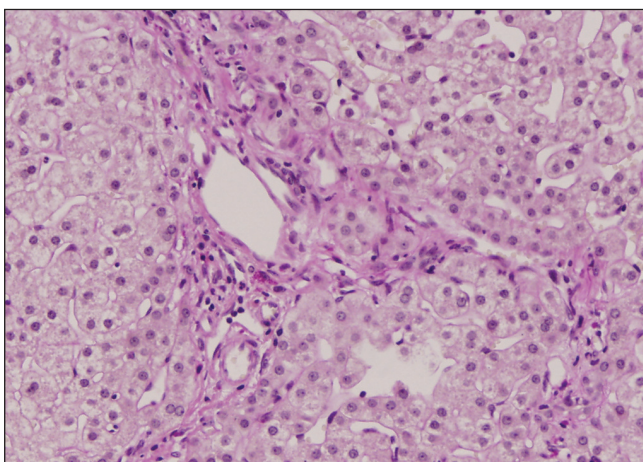


Fig. 2.- Portal triad showing two small arteries in the absence of accompanying biliary ducts. In normal conditions, biliary ducts should be located in a space less than two artery diameter (PAS stain, with diastase, x60).

*Espacio porta que muestra dos arteriolas en ausencia de conductos biliares acompañantes. En el hígado normal, los conductos biliares de los espacios porta deben situarse a menos de dos veces el diámetro de la arteriola (PAS con diastasa, x60).*

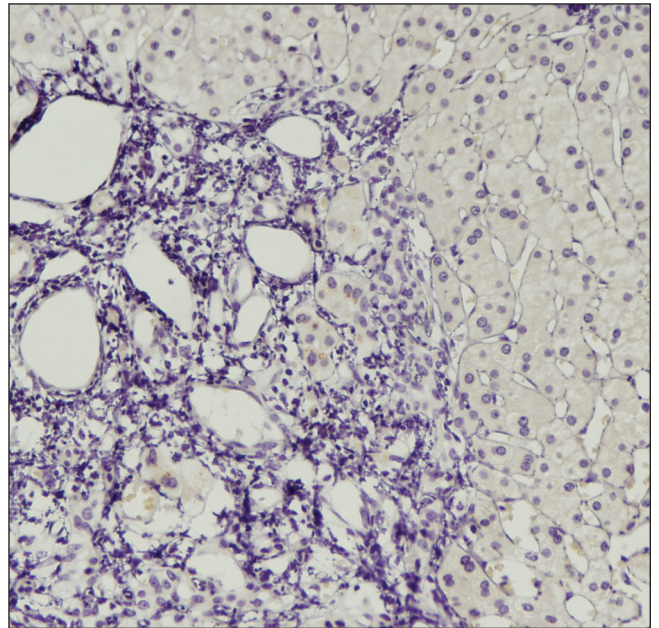


Fig. 3.- Periportal liver cells showing positive rodanine staining (x60). *Hepatocitos periportales mostrando tinción positiva con la rodanina. (x60).*

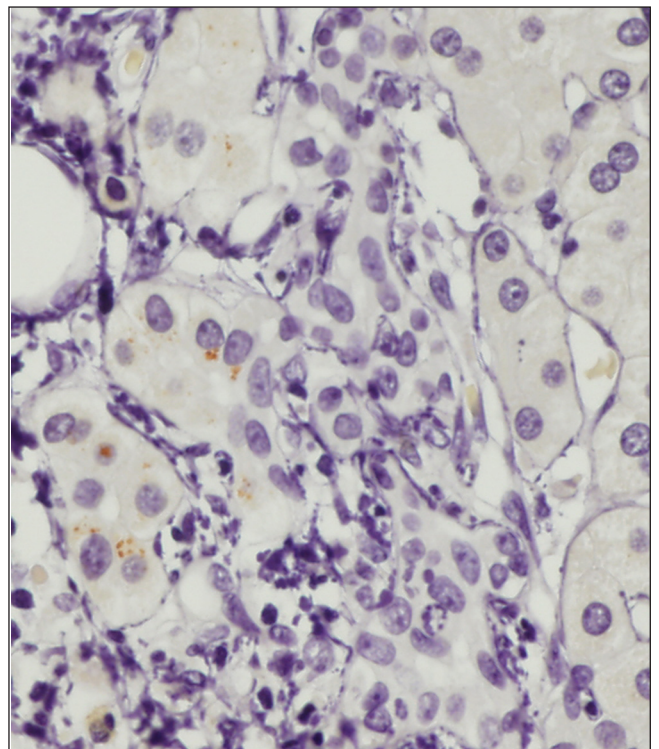


Fig. 4.- Figure 3 close-up. Rodanine-positive granules caused by the intracytoplasmic copper accumulation. This is due to the impaired biliary copper excretion caused by cholestasis (rodanine stain, x200). *Acercamiento de la figura 3. Los gránulos positivos con la rodanina son originados por la acumulación intracitoplásmica de cobre. Esto se debe a la dificultad para su eliminación biliar provocada por la colestasis crónica (rodanina, x200).*

mentation, steatosis, and siderosis were absent. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, colonoscopy and colon biopsies were uneventful.

### Dr. Gonzalo Gómez

In summary, here we have an asymptomatic 18-year-old woman in which a dissociated cholestasis and cytolytic pattern was incidentally found. Laboratory tests and studies searching for chronic liver disease were normal, but ultrasonography showed information suggesting the presence of a chronic liver condition, which was confirmed by histology. We should emphasize the fact that no interlobular ducts were identified in more than 50% of portal spaces.

In our view, the differential diagnosis of this patient should rely on the presence of ductopenia, which is a critical finding.

Congenital causes of ductopenia, particularly *Alagille's syndrome*, are to be excluded in view of the absence of other characteristics typically associated with this syndrome (1,2), including: facial phenotype with protruding forehead and sunken eyes, defective costal arches, peripherally stenotic or hypoplastic lungs, cardiovascular abnormalities, delayed growth, mental retardation, delayed puberty, voice or bony changes, and renal impairment. The child-onset non-syndromic form of ductopenia has a more aggressive clinical course, with a mortality rate of 50% during the first year of life (3). The case reported here may be consistent with a late-onset non-syndromic form of this disease (4,5).

Regarding *alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency*, our patient had no history of neonatal or infantile cholestasis (6), as well as no respiratory condition suggesting obstructive pulmonary disease, vasculitis, ulcerative colitis, glomerulonephritis, or skin lesions, which are associated with this deficiency on occasion (7). In addition, electrophoresis revealed no decrease in alpha<sub>1</sub>-globulins, and histology found no PAS-positive alpha<sub>1</sub>-antitrypsin inclusions.

Regarding *drugs* as potential causative agents of this patient's condition (8,9), only topically-administered agents against psoriasis (such as emollients, keratolytic agents, dextran, corticoids, retinoids, and vitamin D derivatives) were recalled, which makes it difficult for them to be responsible for liver injuries encountered.

*Autoimmune hepatitis* is ruled out by using the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system as revised in 1999 (10), since our patient scored below the 10 points required for diagnosis probability.

Other *overlapping autoimmune conditions* may be excluded as well because of inadequate scores and lack of antimitochondrial antibodies (AMA) or cholangiographic changes (11).

Another possibility is *primary biliary cirrhosis* (PBC), particularly in women. Nonetheless, age at the

time of diagnosis is usually older, between 50 and 60 years; even though cases have been identified with this age, our patient had no signs or symptoms suggestive of this condition (asthenia, pruritus, hepatomegaly, splenomegaly, hyperpigmentation, jaundice, xanthelasma). Thus, should our patient have a PBC she would then fall into the category of asymptomatic patients who are usually diagnosed at later ages, which represents 25% (12). We do not see any associated autoimmune conditions either. Alkaline phosphatase is usually higher, and even though histology might suggest a stage III, no granulomas are seen and porto-portal fibrosis is well established altogether. The fact that AMAs are negative does not exclude disease, but a series by Ludwig et al. including 597 patients with primary biliary cirrhosis, of which 35 were negative for AMAs, identified that 96% had positive antinuclear antibodies (ANA) or anti-smooth muscle antibodies (ASMA) (13). Some authors identified this situation (AMA-negative PBC) as corresponding to *autoimmune cholangitis* (9,14). In a series including 20 patients with autoimmune cholangitis (15), Albert et al. found two subjects with ANA or ASMA negativity. However, when compared to our case report, this group's characteristics had much higher serum AST, alkaline phosphatase, and bilirubin levels. Furthermore, mean age at diagnosis was older. In year 2000, Castellano and Sánchez-Pobre analyzed 203 reports on autoimmune cholangitis (16) and found these very similar to PBC, although negative for AMA and commonly positive for ANA. ASMA positivity was less common, as confirmed by Sánchez-Pobre and Solís (17). These two conditions should also be excluded since ANAs, AMAs and ASMAs are negative, and evidence is not consistent with the aforementioned data.

*Small-duct sclerosing cholangitis* should also be considered, even in the absence of clear diagnostic criteria. However, in previous series such as that reported by Angulo et al. (18), in which this condition was compared to primary sclerosing cholangitis, no relevant differences in age, gender, clinical manifestations, laboratory findings or histology were encountered, except for a higher percentage of ductopenia and copper deposition in primary sclerosing cholangitis. Patients without inflammatory bowel disease who were diagnosed with small-duct sclerosing cholangitis have been reported, but histological findings already pointed to this condition (19). Our patient was younger than usual at the time of diagnosis, had no manifestations suggestive of inflammatory bowel disease, and both colonoscopy and biopsies showed negative results; also, alkaline phosphatase and GGT were only slightly high, pANCAs were negative, ERCP was normal and pathology revealed no periductal fibrosis, even if this histological change was only seen in 45% of small-duct sclerosing cholangitis cases reported by Angulo et al. (18). All these data, together with an absence of other findings, led us to exclude this condition.

Another cause is *Behcet's disease*, which is more uncommon but more easily excluded on clinical grounds, since our patient meets none of the diagnostic criteria put forward by the International Group for the Study of Behcet's Disease (20), namely oral ulcers, genital ulcers, skin lesions, ocular lesions, and a positive pathergy reaction.

Regarding *sarcoidosis* as a secondary cause of ductopenia, this condition usually involves males (21), and our patient had no pulmonary manifestations, chest x-rays were normal, and the liver biopsy showed no granulomas. These have been identified in around 75% of patients with sarcoidosis in a number of series, despite the fact that liver manifestations occur in only 11-12.8% of patients with this disease (22); no asteroid or Schaumann bodies were identified either, and these have been reported also in liver sarcoidosis (23).

Among tumor-related causes histiocytosis X and Hodgkin's disease should be assessed. As Hubscher et al. (24) described, ductopenia may also develop in *Hodgkin's disease*. On occasion, the patient may even present with liver-related symptoms (25), and thus it should be considered for differential diagnosis. The patient here had no infectious symptoms, which are common in cell-mediated immunodeficiency; no adenopathies or organomegalies were identified upon palpation. Furthermore, ultrasounds revealed no visceromegalies or space-occupying lesions, thus rendering unlikely that intrahepatic cholestases secondary to Hodgkin's disease be found in the absence of anatomic changes to the liver (9); her blood count was normal, with no anemia, leukocytosis, eosinophilia or lymphopenia, and ESR remained unchanged.

As regards *histiocytosis X* no involvement of the bone, skin, brain with diabetes insipidus, or lung was found to suggest its presence (26); no hemogram changes, hepatomegaly, or splenomegaly were seen on the physical examination or ultrasounds either, ERCP revealed no extrahepatic bile duct involvement, and a liver biopsy showed no erythrophagocytosis.

A thorough history taking allows to rule out *CMV-related cholangitis* or repeat cholangitis since this patient had no previous symptoms suggesting it, no risk factors for immunosuppression, and a normal blood count. *Ischemic hepatitis* may also be ruled out in a young, non-smoking, non-hypertensive, non-dyslipemic patient with no manifestations to suggest ischemia at other levels, no previous surgery, and obviously no *graft-versus-host* disease from liver transplantation or acute rejection following a bone marrow transplant.

Once secondary causes have been excluded, we may safely conclude that our patient meets all inclusion criteria (cholestasis and 50% ductopenia) and no exclusion criteria (absence of granulomas, cholangitis, inflammatory bowel disease, or neoplasm) for the diagnosis of *adult idiopathic ductopenia*.

## DISCUSSION OF HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS

### Dra. Yolanda Rodríguez Gil

These histopathological findings allow us to infer that this is a *chronic liver disease*, given the presence of fibrosis (27). She also had stainable copper, which is a sign of *chronic cholestasis* (28). Bile is the main route for copper excretion, since copper deposits develop in the liver in diseases manifesting with persistent bile stasis. Prolonged cholestasis is required to give rise to copper deposits big enough to be detected by histochemical methods, as demonstrated in previously discussed series of patients with Wilson's disease (29).

### *Ductopenia directs the diagnosis towards a cause of cholangiopathy*

In addition to cholangiopathy, the loss of interlobular ducts is seen in malformations such as *Alagille's syndrome*, *chronic liver graft rejection*, *graft-versus-host disease*, *sarcoidosis*, and *Hodgkin's disease*. The former three may be safely excluded in our case since none of the multiple malformations accompanying Alagille's syndrome was present, and the patient had received no transplantation. The presence of sarcoidosis may be ruled out on histological grounds since no typical granulomas were seen; also, no evidence of the atypical lymphoid infiltrates characterizing Hodgkin's lymphoma was demonstrated.

*Cholangiopathies* include typical histologic features that may or may not develop depending on tissue samples. Thus in *primary biliary cirrhosis* and *autoimmune cholangitis*, which are histologically identical, florid ductal lesions are characteristic. These include a destructive granulomatous cholangitis of mid-sized ducts. Our patient had no duct-related granulomas, not even the duct-linked granulomas that may be often seen in these conditions.

Conventional *primary sclerosing cholangitis* has obliterating cholangitis as its characteristic lesion; this is a gradual transformation of interlobular ducts into fibrous cords through progressive "onion-skin" fibrosis stages, which may or may not show up in single biopsy samples due to its segmentary nature. *Small-duct sclerosing cholangitis* is doubtful in the absence of inflammatory bowel disease, in which case it would be undistinguishable from idiopathic ductopenia. *Hepatotoxicity-related cholangiopathy* is usually associated with non-chronic inflammatory changes and eosinophilia, and exclusion may be based on previous history. Besides the patient's biochemical context,  *$\alpha 1$ -antitrypsin deficiency* may also be histologically ruled out because no PAS-positive diastase-resistant globules were seen on using the periodic acid-Schiff with diastase technique, which accumulate in this condition.

After excluding all other potential causes of intrahepatic duct loss, differential diagnosis is limited to *idiopathic ductopenias*; in view of the patient's age at onset, this may be a case of favorably-evolving *non-syndromic idiopathic ductopenia in infancy*, or of *idiopathic adulthood ductopenia*. Regarding the latter condition, our patient meets both inclusion criteria –ductopenia with an artery/duct ratio below 50% (30)– and both histological (no granulomas, no histiocytosis X, no lymphomas) and clinical (no drug exposure, no idiopathic inflammatory bowel disease, no familial cholestasis, absence of anti-mitochondrial antibodies, no bile duct changes seen on imaging techniques) exclusion criteria. Both types of idiopathic ductopenia, in infancy or in adulthood, are histologically undistinguishable (4). They may be told apart by the presence of associated genetic factors, which usually manifests as involved first-degree relatives in non-syndromic idiopathic ductopenia in infancy.

## CLINICAL DISCUSSION AND OUTCOME

### Dr. S. Rodríguez Muñoz

Based on liver biopsy the patient was diagnosed with *idiopathic adulthood ductopenia* (IAD), and treated with 1000 mg/day of ursodeoxycholic acid, which managed to completely remove biochemical changes. Her father's explanted liver was reviewed and showed no changes consistent with adulthood ductopenia; however, a younger sister presented with identical biochemical changes 6 months later, and her biopsy was also consistent with adulthood ductopenia. A study of the remaining first-degree relatives has revealed no other cases thus far.

Until 1988, idiopathic adulthood ductopenia remained hidden in the jumble of cholestatic diseases. The identification, classification, and description of most small-duct conditions brought this enigmatic disease into focus. Ductopenia is currently considered an acquired lesion resulting from a progressive destruction of fully developed bile ducts. However, two evolutive courses exist: a) *progressive* forms for which liver transplant is the only option within 3 to 11 years (30); and b) *benign, non-progressive* forms that may or may not manifest with recurrent cholestasis episodes (31,32).

The diagnosis of *adulthood ductopenia* includes both inclusion and exclusion criteria (33). First, the patient must be an adult or adolescent individual, since ductopenia during childhood is a characteristic of infancy ductopenia. Biochemical evidence for cholestasis is mandatory, and liver biopsy must reveal ductopenia (duct/portal space ratio below 0.5) in the absence of granulomas, cholangitis or neoplasms. Secondly, the condition must be idiopathic, that is, must lack any history of cholestasis during childhood, or of exposure to drugs or toxics. The patient must not have inflammatory bowel disease, Hodgkin's disease, or sarcoidosis. Finally, anti-mitochondrial antibodies must

be negative, and both colonoscopy and cholangiography should yield normal results. Gender distribution favors males (1.8/1), and most cases occur between 17 and 27 years of age, although age at onset is variable. Etiology is unknown, but there is evidence suggesting that IAD is a syndrome with multiple causes, and differing profiles regarding both age distribution and prognosis.

Patients with earlier presentations may correspond to late-onset forms of ductopenia of childhood. This late onset has been already described and is strengthened by evidence suggesting genetic factors, since 3 more couples of siblings have been identified with this disease in addition to our patient (34). On the other hand, familial association is also common in other small-duct conditions, as is the case with primary biliary cirrhosis and sclerosing cholangitis.

Another group may correspond to a variant of *small-duct primary sclerosing cholangitis* lacking obliterative cholangitis, or where liver biopsy revealed no obliterative cholangitis, and also lacking large-duct involvement and any association with inflammatory bowel disease. The latter condition may occur at any age but is most common before 40.

In patients older than this other etiologies are most commonly involved; for instance, a viral cholangitis such as that occasionally induced by hepatitis C virus (35) or other unidentified viruses. This should be considered in the absence of autoimmunity phenomena. Lastly, the presence of non-suppurative cholangitis has been demonstrated both in patients with autoimmune hepatitis (36) and patients with autoimmune cholangitis (37). In such cases the presence of autoantibodies allows to differentiate this condition from adulthood ductopenia. However, patients with autoimmune cholangitis or hepatitis and no autoantibodies have also been described, in whom differentiation from adulthood ductopenia is impossible. The latter patients have a better prognosis, whereas younger patients are more likely to experience a progressive course leading to liver transplantation. Because of her age, family history, and baseline biopsy, our patient may be included amongst those with a poorer prognosis. However, a more favorable outcome may be expected from the complete response of the cholestatic pattern, and her uneventful follow-up with no signs of liver disease progression or portal hypertension for 7 years.

## REFERENCES

1. 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 Feb; 110: 195-200.
2. 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.
3. Alagille D. Management of paucity of interlobular bile ducts. *J Hepatol* 1985; 1: 561-5.
4. 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.

5. Pereda T, Gavilán F, Giráldez A, Sayago M, Serrano J, Gómez MA, et al. Hereditary nonsyndromic paucity of intra hepatic bile ducts as an indication for liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2003; 35: 719-20.
6. Nemeth A. Pathogenesis of liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 5: 393.
7. 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 de los casos publicados en la bibliografía española. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 251-6.
8. Degott C, Feldmann G, Larrey D, et al. Drug-induced prolonged cholestasis in adults. A histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia. *Hepatology* 1992; 15: 244-51.
9. Kim WR, Ludwig J, Keith D. Variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1130-8.
10. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
11. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 360-5.
12. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *The Lancet* 2003; 362: 53-61.
13. Lacerda MA, Ludwig J, Dickson ER, Jargensen RA, Lindor KD. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 247-9.
14. Salo J, Caballería L, Bruguera M, Pares A, Rodés J. ¿Colangitis autoinmune o cirrosis biliar primaria sin anticuerpos antimitocondriales? *Gastroenterología y Hepatología* 1992; 20: 5-10.
15. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2000; 31 (6): 1231-8.
16. Castellano G, Sánchez-Pobre P. Colangitis autoinmune. *Gastroenterología y Hepatología* 2000; 23. Supl I: 14-9.
17. Sánchez-Pobre P, Solís Herruzo JA. Colangitis autoinmune, localización nosológica. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 791-4.
18. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long term follow-up study. *Hepatology* 2002; 35: 1494-500.
19. Broome U, Glaumann H, Lindstom E, Almer S, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, et al. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36: 586-9.
20. International study group for Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
21. Blich M, Edoute MY. Clinical manifestations of sarcoid liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 732-7.
22. Israel HC, Kataria YP. Clinical aspects of sarcoidosis. *Sarcoidosis. Orlando (FC): Grune & Satrtton*. 1985. p. 7-23.
23. Ishak KG. Sarcoidosis of the liver and bile ducts. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 467-72.
24. 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.
25. Ripoll C, Carretero L, Sabin P, Álvarez E, Marrupe D, Bañares R. Colestasis idiopática asociada a ductopenia progresiva en dos pacientes con linfoma de Hogkin. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 313-5.
26. Arceci RJ, Longley BJ, Emanuel PD. Atypical cellular disorders. *Hematology* 2002: 297-314.
27. Sherlock S. Predicting progression of acute type-B hepatitis to chronicity. *Lancet* 1976; 2: 354-6.
28. García-Ligero R, García Molinero MJ, Colina Ruizdelgado F. Incidencia de los depósitos de cobre en hepatopatías colestásicas. Su valor diagnóstico en relación con la cirrosis biliar primaria. *Morfología Normal y Patológica. Sec B* 1981; 5: 247.
29. Blasco A, Domínguez P, Colina F, Castellano G. Enfermedad de Wilson. Revisión histológica de 7 pacientes y valor de la positividad del cobre hístico en relación con otras hepatopatías. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 207-21.
30. Ludwig J, Weisner RH, La Russo NF. Idiopathic adulthood ductopenia. A case of chronic cholestasis liver disease and biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1988; 7: 193-9.
31. Faa G, Van Eyken P, Demelia L, Vallebona E, Costa V, Desmet VJ. Idiopathic adulthood ductopenia presenting with chic recurrent cholestasis. A case report. *J Hepatol* 1991; 12: 14-20.
32. Moreno A, Carreño VV, Cano A, González C. Idiopathic biliary ductopenia in adults without symptoms of liver disease. *N Eng J Med* 1997; 336: 835-8.
33. Ludwig J. Idiopathic adulthood ductopenia: an update. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 285-91.
34. Hartake J, Horle A, Ishli N, Okuno F. Familial intrahepatic cholestatic cirrhosis in adults. *Gastroenterology* 1985; 89: 202-9.
35. Leftcowitch JH, Schiff ER, Davis GL, Perrilo RP, Lindsay K, Bodenheimer HC, et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 104: 595-603.
36. Okuno T, Seto Y, Takino T. Chronic active hepatitis with histological features of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 775-9.
37. Goodman ZD, McNalty PR, Davis DR, Ishak KG. Autoimmune cholangitis: a variant of primary biliary; clinicopathological and serological correlations in 200 cases. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1232-42.

## Mujer joven con colestasis y ductopenia

G. Gómez, Y. Rodríguez Gil<sup>1</sup>, S. Rodríguez Muñoz, P. Sánchez-Pobre, M. Pérez Carreras, F. Colina<sup>1</sup> y J. A. Solís Herruzo

*Servicios de Medicina del Aparato Digestivo y <sup>1</sup>Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

Paciente de 18 años con historia de psoriasis sin medicación, excepto la tópica. No otras enfermedades. Hija de un paciente portador de un trasplante hepático por cirrosis hepática secundaria a infección crónica VHC y abuso alcohólico que refiere estar asintomática aunque esporádicamente presenta dolor en el costado derecho. No pre-

sentaba ictericia, ni pérdida de peso, ni anorexia, ni astenia, ni prurito. Fumadora de 4-5 cigarrillos al día. No bebedora. No alergias conocidas. Nos es remitida por presentar hipertransaminasemia diagnosticada en un control rutinario familiar. La GOT era de 105 UI/l; GPT: 97 UI/l; F. Alcalina: 355 UI/l; Gamma GT: 344 UI/l.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente y orientada. Bien hidratada y nutrida. Buena coloración de piel y de mucosas. Abdomen: blando, depresible, sin visceromegalias ni masas palpables. No puntos dolorosos.

## EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Leucocitos: 6.800/mm<sup>3</sup> con fórmula normal; Hb: 15,0 g/dl; VCM: 88 fl; Plaquetas: 140.000/mm<sup>3</sup>; estudio coagulación: A. protrombina: 96%; cefalina: 29 segundos; control: 24 segundos. Bioquímica: glucemia: 83 mg/dl; LDH: 118 UI/l; GOT: 73 UI/l; GPT: 108 UI/l; F. alcalina: 413 UI/l; gamma GT: 430 UI/l, bilirrubina: 1,05 mg/dl; P: totales: 7,7 g/dl; albúmina: 5,11 g/dl; creatinina: 0,9 mg/dl; calcio. 9,8 mg/dl; P: 4,0 mg/dl; A. úrico: 5,3 mg/dl; colesterol: 168 mg/dl; triglicéridos: 162 mg/dl; cloro: 99 mg/dl; hierro: 104 mcg/dl; ferritina: 111 ng/ml; cobre: 76 mcg/dl; ceruloplasmina: 31 mg/dl, Na: 143 mEq/l; K: 5,1 mEq/l. Serología del virus hepatitis B: HbsAg: negativo; anti-HBc: positivos; anticuerpos anti HBe y anti HBs: negativos. Serología del virus de la hepatitis C: negativa. Amilasa: 201 UI/l. Anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, antimitocondriales, anti LKM: negativos. Alfetoproteína: 7.0. ng/ml. Anticuerpos c-ANCA y p-ANCA: negativos. Porfirinas en orina de 24 horas: menor de 200 mcg.

## ECOGRAFÍA ABDOMINAL

Hígado de tamaño normal, bordes lisos y parénquima homogéneo, discretamente aumentado de ecogenicidad. Vena porta en límites normales con bazo homogéneo de bordes normales. Vía biliar, vesícula, páncreas y riñones normales. Conclusión: posible infiltración grasa hepática y/o hepatopatía crónica.

## COMENTARIOS Y EVOLUCIÓN

Para completar el estudio de la paciente, se realizó una biopsia hepática por punción percutánea. Se observó parénquima hepático con alteración de la arquitectura por ampliación fibrosa portal (Fig. 1) y desarrollo de septos, en su mayoría incompletos, con sólo algún tracto fibroso porto-portal completo. Se conservaban adecuadas relaciones espaciales entre los tractos porta y las venas centroacinares. En más del 50% de los espacios porta (6 de 11), no se observó el ducto interlobulillar estando las arterias hepáticas presentes (Fig. 2). Además, estos espacios porta presentaron un leve infiltrado inflamatorio de tipo mixto con predominio de linfocitos. Los escasos ductos interlobulillares conservados presentaban epitelio biliar irregular. En la lá-

mina limitante periportal se observaban focos de hepatocitos atrapados por colágena. Los hepatocitos periportales mostraban cambios claros y depósitos de cobre (Figs. 3 y 4). En el resto del lobulillo, las células hepáticas conservaban las características habituales o mostraban leves signos de hiperplasia. No se observaron glóbulos positivos con la técnica de ácido periódico de Schiff (PAS). Tampoco se observaron inclusiones virales. No se objetivaron pigmento biliar, ni esteatosis, ni siderosis. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, la colonoscopia y las biopsias de colon no mostraron ningún hallazgo.

## Dr. Gonzalo Gómez

En resumen nos encontramos ante una mujer de 18 años asintomática con patrón de colestasis disociada y citolisis descubierto de forma casual. El resto de la analítica y el estudio de hepatopatía crónica fueron normales pero el estudio ecográfico mostraba datos que indicaban la existencia de una hepatopatía crónica y el estudio histológico confirmó dicha situación. Este estudio destacó el hecho de que el ducto interlobulillar no se reconoció en el 50% de los espacios porta.

En nuestra opinión el diagnóstico diferencial de la paciente debe partir del hallazgo fundamental de una ductopenia.

Las causas congénitas de ductopenia, en particular el *síndrome de Alagille* quedan excluidas debido a la falta de otras características típicamente asociadas a este síndrome (1,2), a saber: fenotipo facial: frente prominente y ojos hundidos, defectos en los arcos costales, estenosis pulmonares periféricas o hipoplasia, anomalías cardiovasculares, retardo en el crecimiento, retraso mental, pubertad retrasada, alteraciones en la voz o en huesos o problemas renales. La forma infantil no sindrómica de la escasez de conductos biliares tiene un curso clínico más agresivo, con una mortalidad en el primer año de vida del 50% (3). El caso que presentamos podría ser compatible con una expresión tardía de la forma no sindrómica de esta enfermedad (4,5).

Con respecto al déficit de *alfa<sub>1</sub>-antitripsina*, la paciente no presentaba antecedentes de colestasis neonatal o infantil (6), ni tampoco patología respiratoria que sugiriera enfermedad pulmonar obstructiva ni vasculitis, colitis ulcerosa, glomerulonefritis o lesiones cutáneas, ocasionalmente asociadas a esta deficiencia (7). Además, en el estudio electroforético no se observó disminución de las *alfa<sub>1</sub>-globulinas* y los datos histológicos no evidenciaron inclusiones PAS positivas de *alfa<sub>1</sub>-antitripsina*.

En cuanto a la posibilidad de *fármacos* como causantes del cuadro que presentaba esta paciente (8,9) los únicos constatados fueron administrados por vía tópica para el tratamiento de la psoriasis (emolientes, queratolíticos, ditranol, corticoides, retinoides y derivados de la vitamina D) por lo que difícilmente fueron responsables de las lesiones hepáticas.

La *hepatitis autoinmune* se excluye si aplicamos el sistema de puntuación propuesto por Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune, revisado en 1999 (10), ya que la paciente que discutimos no alcanzó los 10 puntos necesarios para que el diagnóstico sea considerado probable.

Otras *patologías autoinmunes de solapamiento* pueden ser también excluidas al no alcanzar la puntuación requerida y carecer de anticuerpos antimitocondriales (AMA) o alteraciones colangiográficas (11).

Otra opción a valorar es la *cirrosis biliar primaria* (CBP), sobre todo tratándose una mujer. No obstante, la edad del diagnóstico suele ser más tardía entre los 50 y 60 años y, aunque hay casos diagnosticados a esta edad, la paciente no mostraba ningún síntoma ni signo de esta enfermedad (astenia, prurito, hepatomegalia, esplenomegalia, hiperpigmentación, ictericia o xantelasmas). Por este motivo, de tratarse de una CBP, se encuadraría dentro del 25% de pacientes asintomáticos que, por lo general, se diagnostican a una edad más tardía (12). Tampoco vemos asociadas enfermedades autoinmunes. La fosfatasa alcalina suele estar más elevada y, aunque la histología podría corresponderse con un estadio III, no se ven granulomas y ya existe fibrosis porto-portal. El hecho de que los AMA sean negativos no excluye la enfermedad, pero en una serie de Ludwig y cols. que incluía a 597 casos de cirrosis biliar primaria de los que 35 eran AMA negativos se identificó que el 96% tenían anticuerpos antinucleares (ANA) o antimúsculo liso (ASMA) positivos (13). Algunos autores han identificado esta situación (CBP AMA negativos) como una *colangitis autoinmune* (9,14). Albert y cols. en una serie de 20 casos de colangitis autoinmune (15) encuentran dos que no presentaban positividad para los ANA o los ASMA. No obstante analizando las características del grupo en comparación con el caso que comentamos presentaban niveles mucho más altos de AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Además la edad media en que se hizo el diagnóstico fue superior. En el año 2000, Castellano y Sánchez Pobre analizaron 203 casos publicados de colangitis autoinmune (16) y encontraron una gran similitud con la CBP pero los AMA eran negativos y los ANA eran frecuentemente positivos. La positividad de los ASMA fue menos frecuente, tal y como corroboraron Sánchez-Pobre y Solís (17). La falta de ANA, AMA y ASMA, sumada a la discordancia con los otros datos referidos hace que también descartemos estas dos patologías.

Cabe también comentar la *colangitis esclerosante de pequeño ducto*, de la que no existen criterios diagnósticos claros. No obstante, en series previas como la recogida por Angulo y cols. (18) en la que se compara con la colangitis esclerosante primaria, no se encontraron grandes diferencias en cuanto a edad, sexo, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio o histología, salvo un mayor porcentaje de ductopenia y de depósito de cobre en la colangitis esclerosante primaria. Se han descrito pacientes sin enfermedad inflamatoria intestinal con diagnóstico de colangitis esclerosante de pequeño ducto, pero los hallazgos histológi-

cos eran sugestivos de la misma (19). La presente paciente tenía una edad menor de lo habitual cuando se realiza el diagnóstico, no tenía clínica sugerente de enfermedad inflamatoria intestinal y la colonoscopia y las biopsias fueron negativas para esta enfermedad, la fosfatasa alcalina y la GGT estaban poco elevadas, los p-ANCA fueron negativos, la CPRE fue normal y los resultados anatomopatológicos no evidenciaron fibrosis periductal, aunque este cambio histológico sólo se evidenció en un 45% de los casos de colangitis esclerosante de pequeño ducto presentados por Angulo y cols. (18). Todos estos datos sumados a la falta de otros hallazgos hacen que descartemos esta patología.

Otra causa menos frecuente pero más descartable a nivel clínico es la *enfermedad de Behcet* de la que la paciente no cumple ninguno de los criterios diagnósticos propuestos por el Grupo Internacional para el Estudio de la Enfermedad de Behcet (20), a saber: úlceras orales, úlceras genitales, lesiones en piel, lesiones oculares o prueba de patergia positivo.

Para descartar una *sarcoidosis* como causa de ductopenia secundaria cabe destacar que suele afectar más a varones (21) y que la paciente no presentó manifestación alguna pulmonar, la radiografía de tórax fue normal y además la biopsia hepática no mostró granulomas. Estos han sido identificados en algunas series en aproximadamente el 75% de los pacientes con sarcoidosis a pesar de que sólo se encuentran manifestaciones hepáticas en el 11-12,8% de los pacientes afectados por dicha enfermedad (22); tampoco se observaron cuerpos asteroides o cuerpos de Schaumann, los cuales han sido hallados también en la sarcoidosis hepática (23).

Como causas tumorales cabe valorar la enfermedad de Hodgkin y la histiocitosis X. Tal y como describieron Hubscher y cols. (24), la ductopenia puede desarrollarse también en la *enfermedad de Hodgkin*. En ocasiones incluso el paciente debuta con clínica hepática (25), por lo que resulta importante incluirla en el diagnóstico diferencial. La paciente que discutimos no presentó clínica infecciosa propia de la inmunodeficiencia celular, a la exploración no se palparon adenopatías ni se halló hepatomegalia. Además, la ecografía tampoco evidenció visceromegalias o lesiones ocupantes de espacio, siendo poco probable encontrar colestasis intrahepáticas secundarias a enfermedad de Hodgkin sin alteraciones anatómicas hepáticas (9); el hemograma fue normal, sin anemia, leucocitosis, eosinofilia o linfopenia, y la VSG no se mostró alterada.

En cuanto a la *histiocitosis X* no se encontraron afectaciones que hicieran sospecharla a nivel óseo, cutáneo, cerebral (diabetes insípida) o pulmonar (26); tampoco existían alteraciones en el hemograma ni hepatomegalia a la exploración física o en la ecografía, afectación de la vía biliar extrahepática en la CPRE o eritrofagocitosis en la biopsia hepática.

A través de la anamnesis se puede descartar la *colangitis por CMV* o la colangitis de repetición ya que este paciente no presentó clínica previa que lo sugiriera ni



tenía factores de riesgo para sospechar una inmunosupresión, y tenía hemogramas normales. También es descartable la *hepatitis isquémica* en una persona joven, ni fumadora, ni hipertensa, ni dislipémica, sin manifestaciones sugestivas de isquemia a otro nivel ni cirugía previa y, evidentemente, la enfermedad de injerto contra huésped en trasplante hepático o rechazo agudo de trasplante de médula ósea.

Una vez descartadas las causas secundarias, podemos concluir que la paciente cumple todos los criterios de inclusión (colestasis y ductopenia del 50%) y ninguno de los de exclusión (ausencia de granulomas, colangitis, enfermedad inflamatoria intestinal o neoplasia) para el diagnóstico ductopenia idiopática del adulto.

## DISCUSIÓN DE LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

### Dra. Yolanda Rodríguez Gil

Estos hallazgos histopatológicos nos permiten deducir que se trata de una *hepatopatía crónica*, dada la presencia de fibrosis (27). Presentó además cobre tingible, que es signo de *colestasis crónica* (28). La bilis constituye la principal vía de excreción del cobre, que se acumula en el hígado en aquellas enfermedades que cursan con estasis biliar mantenido. Se requiere un curso prolongado de la colestasis, para originar una acumulación suficiente de cobre, para ser detectado por histoquímica como se demuestra en las series analizadas previamente de pacientes con enfermedad de Wilson (29).

### *La ductopenia permite orientar el diagnóstico hacia una de las causas de colangiopatía*

La pérdida del ducto interlobulillar se observa además de en las colangiopatías, en las enfermedades malformativas como el *síndrome de Alagille*, en el *rechazo crónico del injerto hepático*, en la *enfermedad injerto contra huésped*, *sarcoidosis* y *enfermedad de Hodgkin*. En este caso pueden descartarse las tres primeras por el contexto clínico-patológico, ya que no se observaron las malformaciones múltiples que acompañan al síndrome de Alagille, ni se realizó ningún trasplante a esta paciente. Histológicamente, se descarta la existencia de sarcoidosis, ya que no se observaron los granulomas característicos, ni tampoco se objetivaron los infiltrados linfoides atípicos que aparecen en el linfoma de Hodgkin.

En las colangiopatías existen imágenes histológicas características que pueden aparecer o no según los cortes de tejido muestreados. Así en la *cirrosis biliar primaria* y en la *colangitis autoinmune*, histológicamente idénticas entre sí, se observa la lesión ductal florida como imagen característica. Se trata de una colangitis granulomatosa destructiva de los ductos de mediano calibre. Nuestro

caso no presentó granulomas, ni en relación a los ductos, ni tampoco los granulomas no ligados a ductos que pueden observarse en estas enfermedades.

La *colangitis esclerosante primaria* convencional, tiene como lesión característica una colangitis obliterativa, es decir, la transformación en un cordón fibroso, a través de imágenes de fibrosis progresiva lamelar o en "capas de cebolla" de los ductos interlobulillares, pero de nuevo, esta lesión por ser segmentaria podría no aparecer en una muestra única de biopsia. La *colangitis esclerosante de ductos pequeños*, es dudoso que exista en ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal, pero si ello ocurriera sería indistinguible de las ductopenias idiopáticas. Las colangiopatías atribuibles a *hepatotoxicidad* suelen acompañarse de cambios inflamatorios con eosinofilia, no suelen ser crónicas y los antecedentes constituyen un contexto de exclusión. Histológicamente se descarta el *déficit de  $\alpha$ lantitripsina*, además de por el contexto bioquímico, porque con la técnica de ácido periódico de Schiff con diastasa, no se observaron los característicos glóbulos PAS positivos, que se presentan en estos casos.

El diagnóstico diferencial queda por tanto reducido, tras excluir todas las demás posibles causas de pérdida de ductos intrahepáticos, a una *ductopenia idiopática*, pudiendo tratarse por la edad de presentación, de una *ductopenia idiopática infantil no sindrómica*, que hubiera tenido evolución favorable o bien, una *ductopenia idiopática del adulto*. Para adscribirla a esta última, la paciente cumple el criterio de inclusión: ductopenia, con relación de la proporción arteria/ducto menor del 50% (30) y no presentó ninguno de los criterios de exclusión, ni histológicos (no se observaron granulomas, ni histiocitosis X, ni linfomas), ni tampoco clínicos (exposición a fármacos, enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, colestasis familiar infantil, presencia de anticuerpos anti-mitocondriales, o alteraciones en las grandes vías biliares, detectables con las técnicas de imagen). Ambas presentaciones de ductopenia idiopática, infantil y del adulto, son indistinguibles histológicamente (4). Deben ser diferenciadas por la presencia de un factor genético asociado, que frecuentemente se manifiesta por afectación de familiares en primer grado en la ductopenia idiopática infantil no sindrómica.

## COMENTARIO CLÍNICO Y EVOLUCIÓN POSTERIOR

### Dr. S. Rodríguez Muñoz

La paciente fue diagnosticada con esta biopsia hepática de ductopenia idiopática del adulto (DIA) y tratada con 1.000 mg/día de ácido ursodeoxicólico con lo que se logró la desaparición completa de las alteraciones bioquímicas. El hígado explantado del padre fue revisado y no mostraba alteraciones compatibles con ductopenia del adulto, pero a los 6 meses una hermana menor acudió a nuestra consulta con idénticas alteraciones bioquímicas y la biopsia fue

igualmente compatible con ductopenia del adulto. El estudio del resto de los familiares de primer grado no permitió encontrar por el momento nuevos casos de la enfermedad.

Hasta 1988, la ductopenia idiopática del adulto permaneció escondida en el cajón de sastre de las enfermedades colestásicas. La identificación, clasificación y descripción de la mayoría de las enfermedades de pequeño ducto trajo esta enigmática enfermedad a primer plano. Actualmente se considera a la ductopenia como una lesión adquirida, el resultado de la destrucción progresiva de los ductos biliares plenamente formados. No obstante, se pueden reconocer dos cursos de la enfermedad bien diferenciados: a) formas progresivas para las cuales el trasplante hepático es la única alternativa terapéutica en un plazo de entre 3 y 11 años (30); y b) formas benignas no progresivas que pueden cursar o no, con episodios recurrentes de colestasis (31,32).

Los criterios diagnósticos de la *ductopenia del adulto* son tanto de inclusión como de exclusión (33). En primer lugar, el paciente debe ser un adulto o un adolescente, ya que la ductopenia en niños es característica del síndrome de pobreza de ductos infantil. Debe existir evidencia bioquímica de colestasis y la biopsia debe mostrar ductopenia (relación ducto/espacio porta inferior de 0,5) en ausencia de granulomas, colangitis o neoplasias. En segundo lugar, debe ser idiopática, es decir, no deben 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 antimitocondriales deben ser negativos del mismo modo que han de ser normales la colonoscopia y la colangiografía. La distribución por sexos 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 los 17 y los 27 años. La etiología de la enfermedad es desconocida, pero hay evidencias que sugieren que la DIA es un síndrome con múltiples causas, presentando un perfil diferente tanto en la distribución por edades como en el pronóstico.

Los pacientes con una presentación más temprana podrían corresponder a una forma tardía del síndrome de pobreza ductal de la infancia. Este comienzo tardío está descrito y está apoyado por la evidencia de un factor genético, ya que, aparte de la paciente descrita, existen otras 3 parejas de hermanos con esta enfermedad (34). Por otro lado, la asociación familiar también es frecuente en otras enfermedades de los pequeños ductos, como es el caso de la cirrosis biliar primaria y de la colangitis esclerosante.

Otro grupo podría corresponder a una variante de la colangitis esclerosante primaria de pequeño ducto en la que no existe colangitis obliterativa o no se ha objetivado con la biopsia hepática y en la que no existe enfermedad de los grandes conductos ni asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal. Esta última, aunque puede ocurrir a cualquier edad, es más frecuente antes de los 40 años.

En los pacientes que superan esta edad es más probable que las etiologías implicadas sean otras; por ejemplo, una colangitis viral como la causada en ocasiones por el virus de la hepatitis C (35) e inducida por la infección de otros virus no identificados. Es una opción que se debe valorar en ausencia de fenómenos de autoinmunidad. Por último, tanto en pacientes con hepatitis autoinmune (36) como en pacientes con colangitis autoinmune (37), se ha demostrado la presencia de colangitis no supurativa. En estos casos la presencia de autoanticuerpos permite diferenciarla de la ductopenia del adulto. Pero también están descritos pacientes con colangitis o hepatitis autoinmune sin autoanticuerpos en los que la distinción frente a la ductopenia del adulto es imposible. Estos últimos pacientes presentarían un mejor pronóstico mientras que los más jóvenes tendrían mayores posibilidades de un curso progresivo que desembocaría en un trasplante hepático. La paciente descrita, por la edad, la historia familiar y la biopsia inicial podría encuadrarse entre los enfermos de peor pronóstico, pero la respuesta completa del patrón colestásico y el curso evolutivo sin incidencias, sin signos de progresión de la enfermedad hepática o de hipertensión portal tras 7 años de seguimiento nos hacen esperar una evolución más favorable.