

judgement and expert input when making decisions regarding the likely cause of an acute liver injury.⁹ A thorough examination of the circumstances of the liver injury include: defining a clear time of onset (latency) and response to withdrawal, confirming the absence of risk factors predisposing to other possible causes and using histology in unpredictable and/or unclear cases. All these strategies are the main tools to corroborate a high index of suspicion and to define, as in this case, the causality of a drug induced liver injury.

Acknowledgments and potential conflicts of interest

None declared.

Bibliografía

1. Rigato I, Cravatari M, Avellini C, Ponte E, Crocè SL, Tiribelli C. Drug-induced acute cholestatic liver damage in a patient with mutation of UGT1A1. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4:403–8.
2. Etogo-Asse F, Boemer F, Sempoux C, Geubel A. Acute hepatitis with prolonged cholestasis and disappearance of interlobular bile ducts following tibolone and *Hypericum perforatum* (St. John's wort). Case of drug interaction? *Acta Gastroenterol Belg*. 2008;71:36–8.
3. Sampascual SB, Niño B, Gil PC, Eguiluz PR, Cura VO. Tibolone-induced hepatotoxicity. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:274.
4. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the

- diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:950–66.
5. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6774–85.
 6. Lopes S, Moutinho-Ribeiro P, Macedo G, Carneiro F, Ribeiro T. Acute hepatitis as an indicator for liver biopsy. *Hepatology*. 2001;34:657A.
 7. Egarter C, Sator M, Berghammer P, Huber J. Efficacy, tolerability, and rare side effects of tibolone treatment in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;64:281–6.
 8. Rymer JM. The effects of tibolone. *Gynecol Endocrinol*. 1998;12:213–20.
 9. Shapiro MA, Lewis JH. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis*. 2007;11:477–505.

Guilherme Macedo^{a,*}, Marco Silva^a, Filipe Vilas-Boas^a, Susana Lopes^a, Armando Peixoto^a, Fátima Carneiro^b

^a *Department of Gastroenterology – Centro Hospitalar São João, Faculty of Medicine of the University of Porto, Porto, Portugal*

^b *Department of Pathology – Centro Hospitalar São João, Faculty of Medicine of the University of Porto, Porto, Portugal*

* Corresponding author.

E-mail address: guilhermemacedo59@gmail.com (G. Macedo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.02.010>
0210-5705/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Coledocolitiasis como causa de elevación importante del marcador tumoral CA 19-9



Significantly elevated CA 19-9 levels in a patient with choledocholithiasis

El CA 19-9 es un antígeno carbohidratado utilizado comúnmente como marcador tumoral en neoplasias pancreáticas. Es una herramienta que apoya el diagnóstico, detecta la recurrencia en neoplasias tratadas y monitoriza la respuesta al tratamiento, no siendo útil en el *screening* del carcinoma pancreático. Si bien, elevaciones muy marcadas, obligan a descartar un proceso neoforativo de este tipo como primera posibilidad en un paciente con ictericia obstructiva, se han descrito casos de elevación extrema del marcador en enfermedad benigna de la vía biliar¹.

Presentamos el caso de una paciente de 69 años, con importante hábito tabáquico, consumidora de alcohol. Acude a urgencias por cuadro de una semana de dolor epigástrico progresivo, irradiado en cinturón, que empeora con la ingesta e ictericia; sin fiebre ni pérdida ponderal. En la exploración física destaca únicamente la ictericia mucocutánea ya referida, siendo la exploración abdominal

anodina. En la analítica sanguínea presenta una bilirrubina total 41,07 mg/dl (valores normales: 0,2-1,2 mg/dl), AST 371 U/l (4-50 U/l), ALT 568 U/l (5-40 U/l), GGT 2.590 U/l (10-50 U/l), LDH 324 U/l (140-250 U/l), FAL 757 U/l (53-128 U/l), amilasa y lipasa normales, PCR 24 mg/l (0-5 mg/l) y leucocitosis. Ingresó con sospecha de carcinoma biliopancreático como primera posibilidad. En exploraciones posteriores destaca un CA 19-9 > 12.000 UI/ml (0-37 UI/ml), con antígeno carcinoembrionario (CEA) normal. En la ecografía abdominal, se observa coledocolitiasis, con dilatación de la vía biliar intrahepática y extrahepática, vesícula con contenido litiasico en su interior, y parénquima pancreático sin alteraciones. La TC abdominal y la ecoendoscopia, confirman la sospecha de coledocolitiasis distal con dilatación de la vía biliar (figs. 1 y 2), litiasis vesicular y un parénquima pancreático, sin alteraciones. De manera espontánea presenta, 48 h tras el ingreso, un descenso de los niveles de bilirrubina total y CA 19-9, siendo de 19,77 mg/dl y de 1.473 UI/ml, respectivamente. Se realiza CPRE con esfinterotomía, objetivándose salida de litiasis de importante tamaño y barro biliar. Los niveles de bilirrubina descendieron paulatinamente de forma paralela a los del CA 19-9, siendo sus niveles de 10,13 mg/dl y 366,4 UI/ml, respectivamente en el momento del alta. Un mes tras el alta, el CA 19-9 es de 22 UI/ml y no se observa enfermedad pancreática, ni de vía

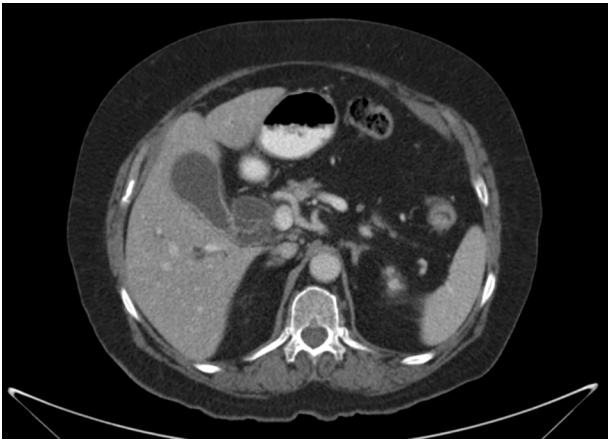


Figura 1 Dilatación de la vía biliar extrahepática en la TC abdominal. Se observa dilatación importante de la vía biliar extrahepática, debido a la obstrucción en el colédoco distal. La vía biliar intrahepática se encuentra levemente dilatada en algunas zonas, en un hígado de contornos regulares, sin datos radiológicos de hepatopatía crónica.

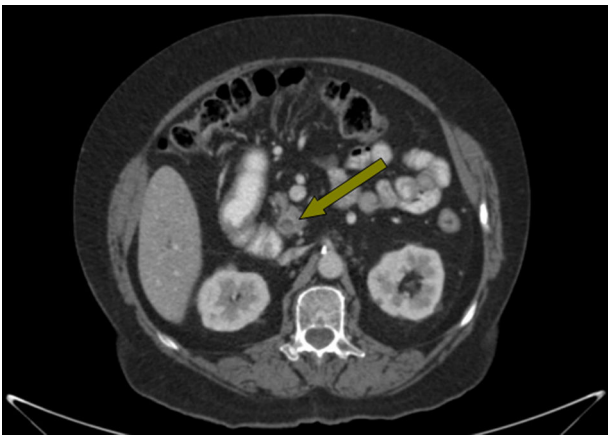


Figura 2 Coledocolitiasis distal. Corte de la TC abdominal, donde se observa contenido litiasico en el extremo distal del colédoco, que condiciona la dilatación retrógrada de la vía extrahepática, sin identificar anomalías en la porción cefálica pancreática.

biliar en las pruebas de imagen. Posteriormente, la paciente ha sido sometida a colecistectomía de forma programada.

El CA 19-9 es un antígeno carbohidratado, relacionado con el antígeno del grupo sanguíneo Lewis, que fue aislado por primera vez mediante anticuerpos monoclonales en un cultivo de células neoplásicas colorrectales humanas². Es sintetizado por diversos epitelios normales del organismo, como el pancreático o el biliar, entre otros. Inicialmente utilizado como marcador de tumores colorrectales, en la actualidad es mayormente empleado como marcador tumoral asociado a carcinoma pancreático, aunque puede encontrarse elevado en otros procesos neoplásicos como tumores gástricos, esofágicos u ováricos³, considerándose anormales elevaciones por encima de 37-40 UI/ml. También pueden encontrarse cifras elevadas en enfermedades

benignas como la colangitis aguda, los procesos colestásicos, la pancreatitis, la cirrosis o algunas tiroiditis autoinmunes^{4,5}. Si bien las cifras encontradas en los casos de enfermedad benigna suelen ser menores que en las malignas, algunos autores consideran que, estableciendo el punto de corte adecuado, el marcador puede ser útil a la hora de diferenciar enfermedad pancreática benigna y maligna, si se combina con evaluación radiológica⁶. De esta forma, un valor por encima de 1.000 UI/ml, generalmente indica la presencia de una neoplasia maligna de origen digestivo, observándose una especificidad mayor del 99% para carcinoma pancreático⁷. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de falsos positivos, pues niveles extremadamente elevados del marcador pueden encontrarse también en casos de enfermedad benigna. Se han descrito varios casos, en la literatura, de elevación importante del marcador en enfermedad obstructiva biliar^{8,9}. En una serie de 70 pacientes con coledocolitiasis se observó en 32 de ellos (un 46%) elevación de CA 19-9 con un valor medio de 300 UI/ml y un valor máximo de 2.000 UI/ml¹⁰. El mecanismo por el que se elevan los niveles de este marcador en estos casos no están del todo claros, aunque se cree que podrían tener un papel: 1) su producción exacerbada por células epiteliales irritadas por el aumento de la presión intrabiliar, y 2) el acúmulo del marcador en la vía biliar debido a la obstrucción, con reflujo hacia la circulación sanguínea. En casos de enfermedad maligna, sin embargo, la normalización del marcador se encuentra más condicionada por la resección del tumor que por la desobstrucción de la vía.

El caso expuesto refleja este tipo de situaciones ya que, tras el drenaje de la vía biliar, los parámetros analíticos (principalmente la bilirrubina y el CA 19-9) descendieron en el plazo de un mes hasta su completa normalización y no se objetivaron neoplasias tras las pruebas de imagen, encontrándose la paciente asintomática al mes del alta hospitalaria. Por tanto, el hallazgo de unos niveles extremadamente elevados de CA 19-9 en un paciente con ictericia obstructiva debe interpretarse con cautela. La determinación aislada del marcador, sin un contexto clínico adecuado, puede conllevar exploraciones costosas e innecesarias. Si bien en estos casos la primera opción diagnóstica a considerar es una enfermedad maligna, no ha de descartarse la posibilidad de enfermedad benigna por los resultados obtenidos en una determinación aislada.

Bibliografía

1. Murohisa T, Sugaya H, Tetsuka I, Suzuki T, Harada T. A case of common bile duct stone with cholangitis presenting an extraordinarily high serum CA 19-9 value. *Intern Med.* 1992;31:516-20.
2. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet.* 1979;5:957-71.
3. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: How to order and interpret them. *BMJ.* 2009;339:b3527.
4. Maestranzi S, Przemioslo R, Mitchell H, Itchell H, Sherwood RA. The effect of benign and malignant liver disease on the tumour markers CA 19-9 and CEA. *Ann Clin Biochem.* 1998;35:99-103.
5. Parra JL, Kaplan S, Barkin JS. Elevated CA 19-9 caused by Hashimoto's thyroiditis: Review of the benign causes of increased ca 19-9 level. *Digest Dis Sci.* 2005;50:694-5.

6. Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreaticobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009;8:620–6.
7. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:350–5.
8. Korkmaz M, Ünal H, Selcuk H, Yılmaz U. Extraordinarily elevated serum levels of CA 19-9 and rapid decrease after successful therapy: A case report and review of literature. *Turk J Gastroenterol.* 2010;21:461–3.
9. Mimidis K, Anagnostoulis S, Iakovidis C, Argyropoulou P. Remarkably elevated serum levels of carbohydrate antigen 19-9 in cystic duct and common bile duct lithiasis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008;17:111–2.
10. Doğan ÜB, Gümürdülü Y, Gölge N, Kara B. Relationship of CA 19-9 with choledocholithiasis and cholangitis. *Turk J Gastroenterol.* 2011;22:171–7.

Angel Cañete-Ruiz*, Laura Nuñez-Gomez,
Victor Moreira Vicente, Jose Luis Cuño Roldán,
Celia Zaera de la Fuente y María Sierra Morales

*Servicio de Gastroenterología y Hepatología,
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: canete_angel@hotmail.com
(A. Cañete-Ruiz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.02.008>
0210-5705/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.