

## Cartas al Director

### Fallo hepático fulminante secundario a infiltración maligna hepática

*Palabras clave:* Fallo hepático fulminante. Encefalopatía hepática. Metástasis. Cáncer colorrectal.

*Key words:* Acute liver failure. Hepatic encephalopathy. Metastasis. Colorectal neoplasms.

*Sr. Director:*

El fallo hepático fulminante (FHF) es una enfermedad multisistémica originada por un daño hepático que evoluciona rápidamente y se manifiesta por el desarrollo de encefalopatía y alteración de la coagulación, en ausencia de enfermedad hepática previa (1,2).

En la mayoría de los casos se produce como consecuencia de hepatitis virales o toxicidad farmacológica. La infiltración neoplásica es una causa conocida de este síndrome pero poco frecuente. Se ha descrito su desarrollo en diversos tipos de tumores, incluyendo las neoplasias del tracto gastrointestinal (3).

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en los países desarrollados. El desarrollo de metástasis (MTS) es la principal causa de muerte, afectando con mayor frecuencia al hígado (4,5).

Describimos el caso de una paciente que desarrolló un FHF secundario a MTS hepáticas por un CCR cecal, previamente no diagnosticado.

#### Caso clínico

Remitimos el caso de una paciente de 73 años que consulta por ictericia y síndrome constitucional de menos de 2 meses de evolución. En el Servicio de Urgencias se evidenció una gran

hepatomegalia dolorosa y en las pruebas analíticas destacaba leucocitosis con neutrofilia y alteración mixta del perfil hepático de predominio colestásico (fosfatasa alcalina y GGT más de 10 veces el valor normal y ALT y AST menos de 3 veces el valor normal), sin insuficiencia hepática (Tabla I).

**Tabla I. Evolución analítica**

	Ingreso	48 horas	72 horas
Cr (mg/dl)	0,82	1,04	3,37
AST (U/l)	146	714	3.689
ALT (U/l)	110	349	1.602
FA (U/l)	1.483	891	486
GGT (U/l)	2.562	1.543	1.003
BT (mg/dl)	9,96	10,82	16,7
LDH (U/l)	1.296	1.236	2.370
Leuc (cél./µl)	21.200	26.900	25.700
N (%)	84,8	87,2	91
AP (%)	70	15	38
Ca (mg/dl)		14,7	11,93
Amilasa (U/l)	162	398	455
Alb (g/dl)	3,17	2,68	2,61

Cr: creatinina; FA: fosfatasa alcalina; BT: bilirrubina total; Leuc: leucocitos; N: neutrófilos; AP: actividad de protrombina; Ca: calcio sérico; Alb: albúmina sérica.

A las 24 horas del ingreso comenzó con un cuadro confusional que evolucionó rápidamente al coma y fiebre mayor de 39 °C. Se realizaron ecografía y TAC abdominales, objetivando múltiples lesiones hepáticas ocupantes de espacio, hipodensas, sólidas y que se distribuían en ambos lóbulos ocupando prácticamente todo el órgano, sugerentes de MTS (Fig. 1). No se encontró ningún foco infeccioso, varios hemocultivos fueron estériles y, mediante TAC, se había descartado la presencia de lesiones cerebrales.

Análíticamente se deterioró el perfil hepático presentando una importante elevación de transaminasas en el rango de hepatitis aguda (ALT y AST mayores de 20 veces el valor normal con importante aumento de la LDH) y datos de insuficiencia hepática con deterioro progresivo de la función renal (Tabla I).

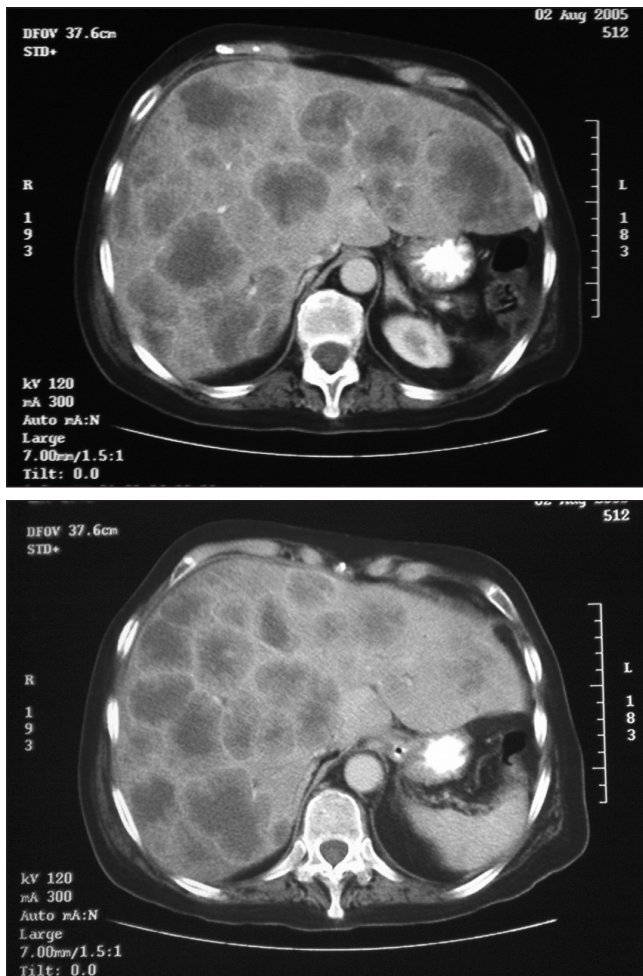


Fig. 1. Imágenes de TAC abdominal que muestran una gran hepatomegalia con innumerables LOES.

A pesar de tratamiento intensivo con medidas anti-encefalopatía, drogas vasoactivas, antibióticos de amplio espectro a dosis elevadas (para cubrir como posible foco el SNC) y transfusión de plasma fresco congelado, la paciente falleció a los 5 días del ingreso como consecuencia de un fallo multiorgánico, sin llegar a establecerse la naturaleza de las lesiones hepáticas ni su origen debido a la rápida evolución. Por este motivo se realizó la autopsia clínica.

En la necropsia se confirmó la existencia de MTS hepáticas extensas. El tumor primario fue un adenocarcinoma cecal de 3 x 2 cm de diámetro, estadio D de Dukes y IV de Astler-Coller. Presentaba infiltración de serosa y grasa perivascular e infiltración linfática y venular. MTS en ganglios locorre-gionales infradiaphragmáticos y en parénquima pulmonar. Además se observaron lesiones de hepatitis isquémica asociada y colangiolitias y extensa autólisis pancreática y peripancréatica.

## Discusión

La infiltración maligna hepática es una causa rara de FHF, por lo que la experiencia es limitada. Sin embargo, es la tercera

causa de muerte en los pacientes con cáncer (10%), tras las infecciones (36%) y la hemorragia/tromboembolismo (18%) (6).

Se caracteriza por un comienzo agudo de una grave disfunción hepática sin cirrosis preexistente, desarrollándose ictericia, coagulopatía y encefalopatía en < 7 días (hiperagudo), entre 7-21 días (agudo) o en > 21 días y < 26 semanas (subagudo, como sería el caso de esta paciente) (1-3).

Su pronóstico es muy variable según la etiología, edad, tiempo de instauración, con un rango de supervivencia sin trasplante hepático entre el 10-90%. Se pueden desarrollar complicaciones cardiovasculares (hipotensión arterial), respiratorias (derrame pleural, atelectasias, síndrome de distrés respiratorio), infecciosas (sepsis), renales (insuficiencia renal funcional/síndrome hepatorenal) y metabólicas, además de las neurológicas y la coagulopatía (1,2). Un hallazgo usual en las autopsias de pacientes con FHF es la presencia de pancreatitis (hasta en el 33%), como se observó en este caso. Esta asociación se describió por primera vez en 1973 y la patogenia no está clara. La presencia de pancreatitis se asocia con un peor pronóstico y es necesario un elevado índice de sospecha clínica para su diagnóstico en el contexto de un FHF (7).

Esta paciente presentaba un cuadro séptico, pero no se evidenció ningún foco infeccioso y no respondió a antibióticos de amplio espectro. La presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en el FHF es frecuente incluso en ausencia de infección confirmada. Parece implicado en la progresión de la encefalopatía y confiere al cuadro un peor pronóstico. La liberación de citoquinas inflamatorias, precipitada o no por la infección, podría ser la responsable del SRIS y la encefalopatía (1,8).

Las causas más frecuentes de FHF son las hepatitis virales y los fármacos. Otras causas son los síndromes del tercer trimestre del embarazo (hígado graso agudo, HELLP, preeclampsia), la enfermedad de Wilson, el envenenamiento por setas, la hepatitis autoinmune, el síndrome de Budd-Chiari, la hepatitis isquémica y al infiltración maligna hepática (1,2).

Un gran número de neoplasias pueden dar lugar a MTS hepáticas y subsecuentemente a FHF. Se ha descrito en tumores del tracto gastrointestinal (cáncer gástrico), mama, urotelio, pulmón y nasofaringe, así como en melanoma maligno y enfermedades hematológicas (enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemias agudas y crónicas e histiocitosis maligna) (3).

Con respecto al CCR no hemos encontrado ningún caso de muerte asociada a FHF descrito en la literatura. Sin embargo, el desarrollo de MTS es la principal causa de muerte en este tipo de tumor. Las MTS hepáticas son diagnosticadas en el 10-25% de los pacientes en el momento de la resección del tumor primario y más del 70% desarrollan MTS a lo largo de su evolución (4,5).

Lo habitual, desde el punto de vista histológico, en el FHF secundario a infiltración maligna es encontrar una infiltración parenquimatosa difusa con depósitos intrasinusoidales de estas células cancerígenas y necrosis extensa parenquimatosa secundaria a lesiones isquémicas. Los grandes nódulos metastáticos, como los observados en este caso, son poco frecuentes.

El pronóstico de este tipo de FHF es muy malo, con el fallo multiorgánico como causa invariable de muerte y evidencia clí-

nica de sepsis presente habitualmente 24 horas antes de la muerte. La presencia de enfermedad maligna diseminada es una contraindicación absoluta para el trasplante hepático (3).

En resumen, presentamos un caso inusual de FHF asociado a MTS hepáticas de un CCR, que además no estaba diagnosticado anteriormente. Consideramos que su interés radica en recordar la importancia de considerar la infiltración maligna en el diagnóstico diferencial de cualquier FHF, incluso aunque el paciente no presente antecedentes de patología neoplásica, ya que cambia su manejo.

M. Barreales, B. Casis, S. Sáenz López y J. A. Solís Herruzo

*Servicio de Medicina de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

### Bibliografía

1. O'Grady JG. Acute liver failure. *Postgrad Med J* 2005; 81: 148-54.
2. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-97.
3. Athanasakis E, Mouloudi E, Prinianakis G, Kostaki M, Tzardi M, Georgopoulos D. Metastatic liver disease and fulminant hepatic failure: presentation of a case and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1235-40.
4. Van de Velde CJH. Treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (Supl. 2): ii144-ii149.
5. Castells A, Marzo M. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Guía de práctica clínica para la prevención del cáncer colorrectal, 2004.
6. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *J Med* 1975; 6: 61-4.
7. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB. Acute pancreatitis and fulminant hepatic failure. *J AM Coll Surg* 1998; 187: 522-8.
8. Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000; 32: 734-9.