

ESTUDI DE CASOS

Mujer de 53 años con trasplante renal y neoplasia de mama en tratamiento que desarrolla insuficiencia hepática aguda

53 years old woman with renal transplant and receiving treatment for breast cancer who develops acute liver failure

María Isabel Fullana Barceló¹, Isaac Díaz Marcos², Lucía Prada Remeseiro³, Rafael Ramos Asensio², Manuel del Río Vizoso⁴

*1. Servicio de Medicina Interna 2. Servicio de Anatomía Patológica
3. Servicio de Oncología 4. Unidad de Hospitalización a Domicilio.
Hospital Universitario Son Espases*

Correspondencia

Manuel del Río Vizoso

Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F.

Hospital Universitario Son Espases - Carretera de Valldemossa, 79
07010 - Palma de Mallorca

Recibido: 22 - III - 2016

Aceptado: 30 - V - 2016

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.31.02.45

Resum

Mujer de 53 años intervenida de neoplasia de mama y en tratamiento quimioterápico que presenta cuadro de fiebre y astenia, elevación de Ca15.3 y deterioro progresivo de la función hepática sin causa evidente, falleciendo a las dos semanas del ingreso.

Paraules clau: Cáncer de mama, Función hepática, Metástasis, Ca15.3

Abstract

A 53 years old woman who underwent surgery because of breast cancer, receiving chemotherapy, admitted to the hospital with fever and asthenia, raised levels of Ca15.3 and progressive deterioration of liver function without obvious cause, dying two weeks after she was admitted.

Keywords: Breast cancer, Liver function, Metastasis, Ca15.3

Caso clínico

Mujer de 53 años sin alergias ni hábitos tóxicos. Antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia e insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis segmentaria y focal. Trasplante renal en 2004 con buena función renal, en tratamiento con tacrolimus y micofenolato.

Consultó en agosto de 2013 por nódulo en mama derecha, objetivándose a la exploración tumoración en mama derecha, de 2 cm y adenopatía axilar derecha. Se completó estudio con mamografía y ecografía de mama y axila que confirmaron los hallazgos exploratorios. Se realizó biopsia de la lesión, con resultado anatomopatológico de carcinoma infiltrante pobremente diferenciado, receptores de estrógeno y progesterona negativo y HER2 negativo, además de PAAF axilar también positiva para carcinoma. Los marcadores tumorales eran negativos al momento del diagnóstico.

Se descartó tratamiento neoadyuvante por antecedente de trasplante renal, realizándose tumorectomía y linfadenectomía axilar derecha sin complicaciones. El informe anatomopatológico confirmó un carcinoma infiltrante pobremente

diferenciado, con márgenes libres y con afectación de 11 de los 16 ganglios aislados: estadio patológico IIIc.

Ante el alto riesgo de recaída se decidió iniciar tratamiento con paclitaxel semanal, recibiendo un total de nueve ciclos con buena tolerancia.

Ingresó tras el último ciclo de tratamiento por astenia y fiebre de hasta 38°C. Se orientó como foco urinario iniciándose tratamiento antibiótico empírico con cultivos negativos. Durante el ingreso presentó deterioro de las pruebas de función hepática, completando estudio con marcadores tumorales, existiendo elevación del Ca15.3 de 429 U/mL y un TC que objetivó ascitis difusa, hepatomegalia con marcado edema periportal y al menos tres lesiones de localización subcapsular, compatibles con lesiones por hipoperfusión, en relación a enfermedad hepática difusa.

A pesar de tratamiento presentó deterioro clínico y analítico progresivo, con episodios de desorientación y disminución progresiva del nivel de conciencia, falleciendo al día 14 de ingreso.

Discusión

Consideramos el patrón de colestasis disociada como el síntoma guía para el diagnóstico diferencial. Se define como el aumento de fosfatasa alcalina y GGT con niveles de transaminasas normales y bilirrubina anormalmente normal por obstrucción parcial de las vías biliares, y se clasifica como extrahepática e intrahepática en función del lugar de afectación.

Descartamos la colestasis extrahepática por tener pruebas de imagen sin alteraciones en el árbol biliar. No podemos descartar la colangiopatía asociada a SIDA, de causa extrahepática, por no disponer de serología VIH. Las causas de colestasis intrahepática se encuentran resumidas por grupos en la **tabla I**¹.

El grupo de alteraciones a nivel de los canaliculos biliares es poco probable al no existir antecedente de enfermedad autoinmune, radiología no compatible y poca frecuencia de fallo hepático de debut.

En la amiloidosis primaria predomina la afectación cardíaca, neurológica y renal, y aunque la hepática aparece hasta en un 70%, raramente da lugar a manifestaciones clínicas². La amiloidosis secundaria se asocia a enfermedades reumatológicas y hematológicas, por lo que ambas entidades son poco probables.

Tabla I: Causas de colestasis intrahepática

CAUSAS DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA
<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno de conducción de los conductos biliares <ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis biliar primaria - Colangiopatía autoinmune - Colangitis esclerosante primaria - Colangitis esclerosante relacionada con IgG4 • Amiloidosis • Enfermedades granulomatosas <ul style="list-style-type: none"> - Sarcoidosis hepática - Tuberculosis - Infecciones <ul style="list-style-type: none"> Micobacterias: <i>M. avium intracellulare</i>, <i>M. leprae</i> Fúngicas: <i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Mucor</i> Bacterianas: <i>Salmonella typhimurium</i>, <i>Listeria</i> Parásitos: <i>Leishmania</i>, <i>Enterobius vermicularis</i>, <i>Fasciola hepática</i>, <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Ascaris lumbricoides</i> • Hepatitis: virus, alcohol, enfermedad autoinmune. • Malignidad <ul style="list-style-type: none"> - Tumores primarios - Síndromes linfoproliferativos - Metástasis <ul style="list-style-type: none"> Mama Otras localizaciones • Inducido por fármacos • Asociado a sepsis • Familiares <ul style="list-style-type: none"> - Colestasis intrahepática familiar progresiva - Colestasis Intrahepática benigna recurrente - Fibrosis quística - Síndrome de Dubin-Johnson. • Asociado al embarazo • Asociado a nutrición parenteral • Rechazo postrasplante hepático

Las enfermedades granulomatosas por excelencia son la sarcoidosis y la tuberculosis. En la primera se ha demostrado afectación hepática en el 80% de las biopsias, produciendo hipertensión portal y colestasis. Su diagnóstico en ausencia de biopsia se basa en la afectación extrahepática y la elevación de la enzima convertidora de angiotensina. En pacientes con inmunodepresión severa puede presentarse como afectación miliar hepática exclusiva, afectación pulmonar con afectación hepática y tuberculoma³. También pueden presentarse granulomas hepáticos por enfermedades infecciosas producidas por micobacterias atípicas, hongos y parásitos.

Las hepatitis víricas y tóxicas son las causas principales de fallo hepático agudo por destrucción de los hepatocitos y patrón de citolisis sin colestasis. Existen hepatitis colestásicas por virus (CMV, VHA, VHB, VHC), negativas en nuestra paciente, aunque otros virus como el VHE, adenovirus, herpes zoster y simple sí podrían presentarse⁴. No se ha descrito ningún caso de colestasis intrahepática fulminante por los fármacos administrados.

En cuanto al grupo de enfermedades neoplásicas, los carcinomas primarios hepáticos como el hepatocarcinoma son neoplasias poco frecuentes en trasplantados, se caracterizan por presentarse sobre un hígado cirrótico en un 80% de casos y estar asociado a hepatitis C o B. Hasta un 20% se presentan sobre hígado sano y pueden aparecer con diferente morfología (sólido, difuso infiltrante o multinodular), al igual que el colangiocarcinoma, segundo tumor primario hepático más frecuente. Otros tumores menos frecuentes son el mixto hepatocelular-colangiocarcinoma, de origen mesenquimal o el linfoma primario del hígado, todos con diagnóstico anatomopatológico⁵. A pesar de que nuestra paciente no tiene antecedentes de hepatopatía, la neoplasia primaria hepática se ha descrito en inmunodeprimidos, puede comportarse como agresiva y la radiología de las lesiones es compatible, por lo que es un diagnóstico probable.

Los pacientes con trasplante renal tienen de tres a cinco veces más probabilidad de padecer una neoplasia que la población general, con incidencia de cáncer de piel del 37% (presente en nuestra paciente) y riesgo de linfoma del 16%⁶. La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELP) aparece en un 5% de trasplantados y está estrechamente asociada a la infección por VEB, ya que la latencia del virus en los linfocitos B produce una proliferación descontrolada de linfocitos infectados. La ELP se clasifica en lesiones tempranas, polimórficas, monomórficas por células B (linfoma difuso de células B y el linfoma de Burkitt entre otros) o por células T, y el linfoma de Hodgkin clásico. Los factores de riesgo son seronegatividad a VEB pretrasplante, tipo de inmunodepresión utilizada (OKT 3 y tacrólimus, utilizados en nuestra paciente), tipo de órgano trasplantado (de 1 a 3% más de riesgo en caso de trasplante renal), tiempo de trasplante mayor a un año e infección de *novo* por CMV⁷. Los datos

en contra del diagnóstico son largo tiempo de latencia, ya que habitualmente el linfoma aparece en los primeros años postrasplante, ausencia de afectación esplénica, aunque se han descrito casos de afectación fulminante hepática por linfoma hepático como única localización⁸, y la serología positiva para VEB está ampliamente distribuida en la población general.

La metástasis es la neoplasia más frecuente en el hígado y el carcinoma ductal infiltrante es el carcinoma invasivo más frecuente de la mama (70-80%)⁹ y, aunque puede presentarse como metástasis hepática de carcinoma de mama con fallo hepático fulminante, hay muy pocos casos descritos (un 0.44%)¹⁰. El carcinoma triple negativo se caracteriza por ser agresivo y asociado a mal pronóstico. Los factores de riesgo asociados a recidiva del carcinoma ductal infiltrante son la afectación axilar linfática, invasión linfática o vascular, grado III y tamaño del tumor mayor de 4 cm¹¹. Existe un importante aumento del marcador tumoral CA 15.3 y menor de CEA. La **tabla II** muestra la sensibilidad y especificidad de estos marcadores, indicados en sospecha de recidiva¹². En nuestro caso los antecedentes, factores de riesgo, marcadores y radiología compatible apoyan el diagnóstico de metástasis, a pesar de los pocos casos descritos con fallo hepático de debut.

Tabla II:

Marcador	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Ca 15.3	50%	96%	40%	97%
CEA	37%	98%	100%	97%
Ca 15.3 + CEA	42%	100%	100%	97%

Por tanto, considero que los diagnósticos más probables son el tumor hepático primario, linfoma y la metástasis hepática de carcinoma ductal infiltrante.

Estudio anatomopatológico

Mujer caucasiana de constitución delgada, con cicatrices múltiples cutáneas de intervenciones previas que no presenta recidiva tumoral mamaria ni gangliónar externa. El examen interno mostró derrame pleural bilateral seroso moderado. Los pulmones estaban congestivos edematosos en bases y enfisematosos en campos superiores con un peso ligeramente incrementado (820g derecho y 575 el izquierdo). Corazón ligeramente incrementado de peso (480g) a expensas de VI, sin particularidades relevantes. No derrame peritoneal. Colon con signos de angiodisplasia. Hígado de 1840g de peso con nódulos blancos difusos de 0,5-3cm (**Figura 1A**) en todos los segmentos hepáticos asociados a necrosis del parénquima (**Figura 1B**). Los riñones pesan 25g cada uno, están disminuidos de tamaño y son intensamente atróficos (riñones en fase terminal). Injerto renal localizado en fosa iliaca derecha; pesa 200g y al corte muestra una cortical discretamen-

te pálida sin apreciarse signos de isquemia aguda, con uréter y vasos competentes. Aorta abdominal y ramas con placas de ateroma infrarrenales y en bifurcación iliaca. Ganglios perihilio hepático aumentados de tamaño de apariencia neoplásica. Médula ósea de coloración normal con pequeños nódulos blancos neoplásicos de 0.5 cm (**Figura 2**). Resto sin alteraciones.

Figura 1A

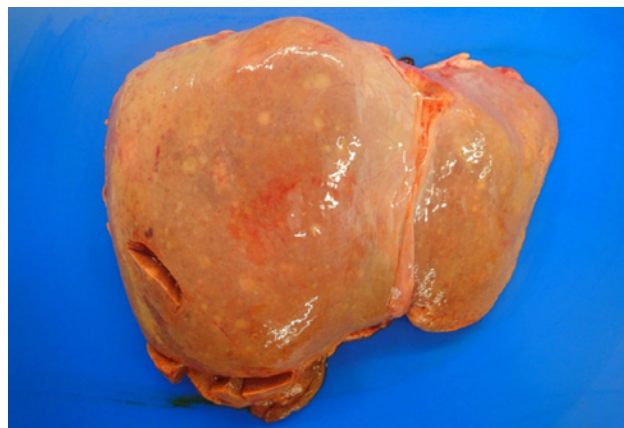
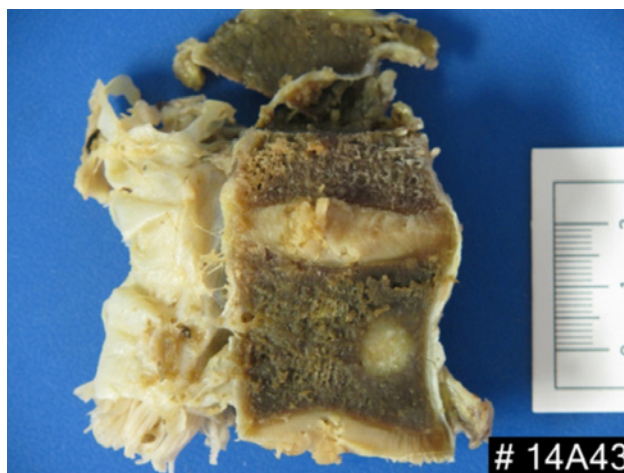


Figura 1B



Figura 2



El estudio histológico mostró en hígado extensa afectación parenquimatosa difusa (**Figura 3**) y sinusoidal (**Figura 4**), con extensa necrosis hepatocelular asociada, por neoplasia epitelial de alto grado con pequeñas glándulas o en regueros con positividad IHQ en las células neoplásicas para CK7 y triple negativas para biomarcadores de cáncer de mama (RE, RP y HER2). El tumor se extendió a ganglios regionales hepáticos y a la médula ósea (**Figura 5**). El hígado no neoplásico presentaba lisis y signos de colostasis intra canalicular. En el injerto renal se observó isquemia tubular renal con descamación de epitelio tubular, eosinofilia citoplasmática y pérdida de ribete de cepillo. Glomérulos con congestión aguda. No se observa recidiva de la lesión glomerular primigenia. No signos de rechazo agudo humoral ni intersticial. Resto de órganos con edema agudo de pulmón intenso basal con descamación alveolar. No inflamación asociada. Patrón de enfisema pulmonar ligero moderado en ápex.

Diagnósticos

1. Estado post tercer trasplante renal (2004) por glomerulonefritis segmentaria focal
 - A) Riñones nativos en fase terminal (atrofia total)
 - B) Injerto renal competente sin signos de rechazo.
2. Carcinoma ductal infiltrante de mama derecha estadio III C, triple negativo (2013) en estado post tratamiento.
 - A) Ausencia de neoplasia local residual
 - B) Metástasis:
 - Masivas hepáticas con extensa afectación parenquimatosa y sinusoidal con insuficiencia hepática aguda severa.
 - Ganglios linfáticos perihepáticos
 - Médula ósea
3. Disfunción multiorgánica asociada a insuficiencia hepática.
 - A) Edema agudo de pulmón.
 - B) Necrosis tubular aguda del injerto renal.

En los pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas las complicaciones pulmonares se desarrollan en un 30-60% de los casos y son causa inmediata en el 60% de las muertes. Pueden ser infecciosas o no infecciosas; éstas son mucho más frecuentes.

Las causas infecciosas son más frecuentes en trasplantes alogénicos. En la fase inicial los gérmenes son bacterias, cándidas y aspergillus en neutropenias. Posteriormente virus (CMV), virus respiratorios comunitarios (VRC) y pneumocistis. Más tardíos CMV, VRC y bacterias capsuladas¹³. Cuando no se puede demostrar agente infeccioso se clasifican en otras entidades, siendo las más típicas el síndrome de neumonía idiopática, la hemorragia alveolar difusa y el síndrome de distress res-

piratorio periinjerto¹⁴. Las dos primeras presentan DAD como patología, y la segunda además hemorragia en, al menos, el 30% del volumen alveolar. En nuestro caso el DAD está asociado con infección por el VRS y con hemorragia alveolar por infección (HAD-I); por ello se estableció como causa de muerte una insuficiencia respiratoria intensa de etiología multifactorial y asociada a infección por VRS.

Figura 3

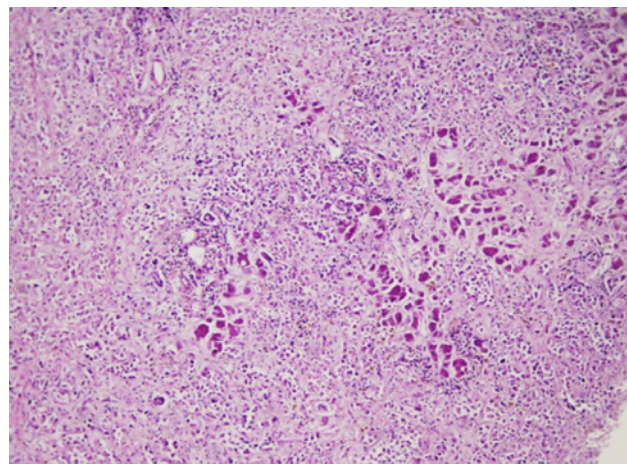


Figura 4

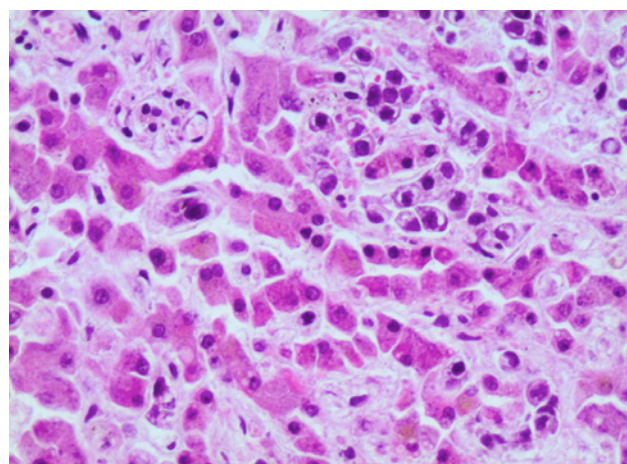
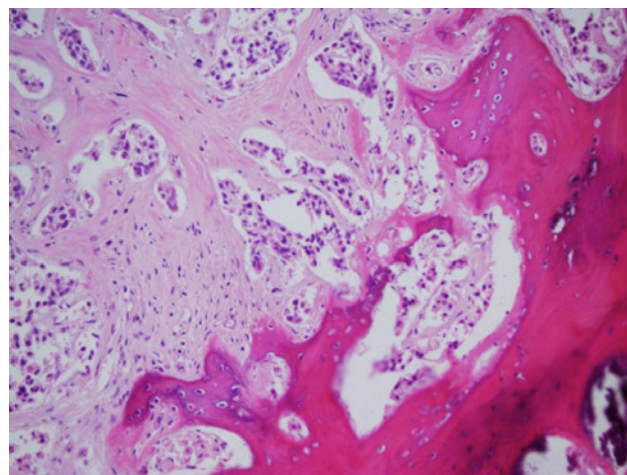


Figura 5



Bibliografía

1. Siddique A, Kowdley KV. Approach To A Patient With Elevated Serum Alkaline Phosphatase. Center for Liver Disease, Virginia Mason Medical Center, Seattle.WA. Clin Liver Dis. 2012; 16 (2):199–229.
2. Norero B, Pérez Ayuso RM, Duarte I *et al.* Portal hypertension and acute liver failure as uncommon manifestations of primary amyloidosis. Ann Hepatol. 2014;13 (1): 142-9
3. Coash M, Forouhar F, Wu C *et al.* Granulomatous liver disease: a review. J Formos Med Assoc. 2012; 111: 3-13.
4. Midani A, Pinney J, Field N *et al.* Fulminant Hepatitis Following Primary Herpes Simplex Virus Infection in Renal Transplant Recipients. Saudi J Kidney Dis Transplant 2011; 22(1):107-11.
5. Gaddikeri S, McNeeley MF, Wang CL *et al.* Hepatocellular Carcinoma in the Noncirrhotic Liver. AJR 2012; 203: 34-47.
6. Gómez-Roel X, León-Rodríguez E. Neoplasias malignas en receptores de trasplante renal. Rev Invest Clin. 2005; 57 (2): 225-9
7. Mucha K, Foroncewicz B, Ziarkiewicz-Wroblewska B *et al.* Post-transplant lymphoproliferative disorder in view of the WHO classification: a more rational approach to a protean disease? Nephrol Dial Trasplant, 2010; 25: 2089-98
8. Rowbotham D, Wendon J, Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. Gut 1998; 42:576-80.
9. Diamond J, Finlayson C, Borges V. Hepatic Complications of breast cancer. Lancet Oncol 2009; 10: 615-21.
10. Nazario HE, Lepe R, Trotter JF *et al.* Metastatic breast cancer presenting as acute liver failure. Gastroenterol & Hepatol, 2011; 7 (1) 65-6.
11. Rakha EA, Chan S. Metastatic triple negative breast cancer. Clin Oncol 2011; 23: 587-600.
12. Utrillas-Martinez AC, Val-Gil JM, López-Beñeres MF *et al.* ¿Resultan útiles los marcadores tumorales CEA y CA 15.3 en el seguimiento del cáncer de mama? Revisión de 196 casos. Cir Esp 2003;74(3):139-43
13. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. Semin Respir Crit Care Med 2006;27(3): 297-306
14. Afessa B, Peters S. Noninfectious pneumonitis after blood and marrow transplant. Curr Opin Oncol 2008;20:227-33