

Insuficiencia hepática aguda por linfoma de células T sin infiltración hepática

J. Ortega López Juan^a, J. López Espinosa^a, J. Roqueta Mas^a, C. Sabado Álvarez^b,
C. Ruiz Marcellan^c y J. Iglesias Berengué^a

^aUnidad de Cuidados Intensivos de Pediatría. ^bServicio de Oncología. ^cDepartamento de Patología.
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. España.

En pacientes con anemia de células falciformes, la hepatomegalia y alteración de la función hepática son comunes. En ellos, las crisis vasooclusivas intrahepáticas graves, pueden ocurrir con niveles de hemoglobina del 25% y hematocrito superior a 45-50%. Un 10% pueden llegar a fallo hepático agudo (FHA). El FHA tiene diversas causas, entre ellas los procesos hematológicos malignos, excepcionalmente el linfoma de células T, que por lo general produce infiltración hepática e isquemia, aunque éste no es el único mecanismo lesional. Recientemente se ha considerado a las citocinas liberadas por linfomas como causa de FHA.

Se presenta el caso de una niña de raza negra, con enfermedad de células falciformes, que presentó FHA secundario a un linfoma de células T que no infiltró al hígado, y donde el único mecanismo que se encontró para explicar el cuadro clínico fue el mediado por las citocinas.

Cuando los estudios de imagen no confirman la infiltración hepática por células malignas, debe valorarse realizar una biopsia hepática, pues el pronóstico del FHA variará en función de si hay o no infiltración tumoral. Si la causa del FHA es compatible con una enfermedad neoplásica, las citocinas pueden ser las responsables del FHA. Por ello, establecer medidas de soporte de la función hepática e iniciar tratamiento precoz de la enfermedad de base, además de remover directamente estos mediadores inflamatorios de la circulación mediante exanguinotransfusión u otro procedimiento debe constituir la principal preocupación.

Palabras clave:

Insuficiencia hepática aguda. Linfoma de células T. Citocinas. Enfermedad de células falciformes.

ACUTE LIVER FAILURE DUE TO T CELL LYMPHOMA WITHOUT HEPATIC INFILTRATION

Hepatomegaly and alterations in hepatic function are common to all patients with sickle-cell disease. In these

patients, hepatic sickling is a manifestation of severe intrahepatic vaso-occlusive crises, even at levels of 25% HbS and hematocrits of more than 45-50%, which in 10% of cases can lead to acute hepatic failure (AHF). AHF can be due to a variety of causes, including hematologic malignancies, but T cell lymphoma, which is usually secondary to diffuse hepatic infiltration and ischemia, is an exceptional cause, although other mechanisms can be involved. Cytokines released by lymphomas have recently been implicated as a cause of AHF.

We describe a black girl with sickle cell disease, who developed AHF due to T cell lymphoma without lymphomatous infiltration of the liver. The only mechanism found to explain the clinical findings was release of cytokines by lymphoma.

In patients with AHF of unknown etiology we propose early liver biopsy, because prognosis depends on the presence or absence of hepatic tumour infiltration. If AHF develops in a patient with diagnosed malignant disease, cytokine release may be the cause of AHF. Consequently, early diagnosis of the underlying disease and provision of liver support, as well as direct removal of inflammatory mediators from the circulation by exchange transfusion or other methods, should be the main priorities.

Key words:

Acute hepatic failure. T cell lymphoma. Cytokines. Sickle cell disease.

INTRODUCCIÓN

La hepatomegalia y alteraciones de la función hepática son comunes en los pacientes con anemia de células falciformes¹. Las crisis vasooclusivas intrahepáticas graves, pueden producirse con niveles de hemoglobina S del 25% y hematocrito superior a 45-50%², y en el 10% de los casos conducen a fallo hepático agudo (FHA)³. El

Correspondencia: Dr. J. Iglesias Berengué.
Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría. Hospital Vall d'Hebron.
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: j Iglesias.hmi@cs.vhebron.es

Recibido en septiembre de 2002.
Aceptado para su publicación en octubre de 2002.

TABLA 1. Índice pronóstico de Nazer et al¹³

	0	1	2	3	4
Bilirubina sérica (mg/dl)	< 6	6-9	9-12	12-17,5	> 17,5
Tiempo de protrombina (%)	> 75	60-75	50-59	22-49	< 21
AST (U/l)	< 100	100-150	151-200	201-300	> 300

Cuando el paciente presenta fallo hepático agudo, sin encefalopatía o con encefalopatía grado I-II, si es menor de 7 observación del paciente; si es mayor de 7 valorar trasplante hepático.

FHA tiene diversas causas, entre ellas los procesos hematológicos malignos⁴, raramente el linfoma de células T⁵, que suelen producir infiltración hepática e isquemia⁶, aunque no es el único mecanismo de lesión. El papel potencial de las citocinas en la FHA asociada con enfermedad maligna⁷, pero sobre todo con linfomas, ha sido causa de interés reciente^{5,6,8-12}.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de raza negra de 6 años y 11 meses de edad. Pesó al nacer 2.850 g, con Apgar 8-10. El desarrollo pondoestatural y psicomotor era normal, y tenía el esquema de vacunación completo. Presentó el diagnóstico de drepanocitosis a los 7 meses, con crisis venooclusivas. A los 6 años y 9 meses de edad sufrió un accidente vascular cerebral e ingresó en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de otro hospital. Fue dada de alta 7 días después consciente y reactiva, con discreta hemiparesia derecha, recibiendo paracetamol, amoxicilina, penicilina benzatina, ácido fólico y fenitoína.

Quince días después presentó fiebre de 40 °C y lesiones maculares hipopigmentadas, por lo que fue ingresado en el mismo hospital. La exploración física mostró los siguientes hallazgos: peso, 20 kg; talla, 119 cm; frecuencia cardíaca, 135 lat./min; presión arterial, 105/55 mmHg; orofaringe congestiva sin exudado, adenopatías dolorosas, tórax normal, abdomen sin organomegalias ni masas, articulaciones no dolorosas, sin signos de inflamación ni edemas. Hemocultivos negativos. Paul Bunnell negativo. Ecocardiograma normal. Se sospechó enfermedad de Kawasaki frente a enfermedad del suero. Se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico, ceftriaxona, metilprednisolona y prosiguió con fenitoína. Diez días después se apreció ictericia y hepatomegalia, sin esplenomegalia. Al hallar hipoalbuminemia, aumento de transaminasas y coagulopatía se diagnosticó FHA, y se indicó plasma fresco y vitamina K. Decidieron trasladarla a la UCIP de nuestro hospital.

Ingresó con fiebre de 39,5 °C; frecuencia cardíaca, 140 lat./min; presión arterial, 110/60 mmHg. Normohidratada, con ictericia conjuntival, palidez de mucosas, exantema cutáneo pruriginoso maculopapular confluyente, de predominio en tronco, sin afectación palmoplantar, adenopatías dolorosas submaxilares, laterocervicales, axilares e inguinales, hepatomegalia dolorosa de 8 cm por

debajo del reborde costal, sin esplenomegalia, ni edema; campos pulmonares y ruidos cardíacos dentro de la normalidad; Glasgow de 15, con discreta hemiparesia derecha. Se continuó el tratamiento con ceftriaxona, iniciándose soporte metabólico, seroalbumina, prostaglandina E, dopamina y vitamina K. Se transfundieron hematíes, concentrados plaquetarios y plasma. La evaluación con la escala de Nazer (tabla 1) fue de 7 puntos, valorándose el trasplante hepático como opción terapéutica.

Se investigaron las causas de FHA. Grupo sanguíneo: A Rh positivo; test de Coombs directo, negativo; antigenemia para citomegalovirus (CMV), negativa; virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), negativo; determinación de anticuerpos anti-*Toxoplasma*, antirrubéola, antihépes simple, anti-CMV, anti-*Coxiella burnettii*, antivariela zóster, anti-Parvovirus B19, antivírus de la hepatitis B (VHB), y A (anti-VHA), negativos. El ARN-VHC por PCR negativo. Los anticuerpos anticitoplasma de granulocito, antimitocondriales, antimúsculo liso, antinucleares, antirreticulina y antimicrosomal de hígado-riñón fueron negativos. Los valores séricos de paracetamol fueron indetectables. Alfa-1-antitripsina y ceruloplasmina normales. Determinación de ácidos orgánicos en orina: negativa. Extensión de sangre periférica: presencia de drepanocitos y dianocitos, no blastos. Hemocultivos negativos. Aspirado de médula ósea: celularidad global disminuida, con presencia de megacariocitos, series granulocítica y eritroide disminuidos; linfocitosis intensa y aumento de monocitos sin características de malignidad. Radiografía de tórax: normal. Ecografía Doppler abdominal: hepatomegalia homogénea 145 mm, sin lesiones focales, flujos normales en arteria hepática y vena porta; vía biliar, bazo y riñones normales; no adenomegalias en mesenterio; ascitis moderada. El electroencefalograma mostró actividad basal presente y bien estructurada, sin signos evidentes de encefalopatía hepática. Cuatro días después de su ingreso se evidencia clínicamente encefalopatía hepática grado II requiriendo intubación endotraqueal y ventilación mecánica. El electroencefalograma evidenció empeoramiento de la actividad de fondo; hipoactividad, poco reactiva, con signos de encefalopatía hepática.

La tabla 2 reveló los exámenes de laboratorio en las diferentes fases evolutivas de la paciente.

La evaluación con la escala de Nazer daba 12 puntos, siendo firme candidata a trasplante hepático. Sin embargo, la biopsia hepática por punción transyugular demostró un patrón de citólisis sin observar infiltración ni datos de isquemia; la biopsia de ganglio linfático fue compatible con linfoma de células T de alto grado de malignidad. Se descartó el trasplante hepático como opción terapéutica. Si bien se podía realizar un procedimiento de sistema recirculante de absorción molecular (MARS) para dar soporte a la función hepática en espera del tratamiento con quimioterapia del linfoma, se optó por exanguinotransfusión en 2 ocasiones con el objetivo de asegurar

TABLA 2. Resultados de laboratorio en cuatro momentos importantes en la evolución de la paciente

Parámetro	En hospital de su ciudad	Al ingresar a la UCIP	Cuarto día en la UCIP	Posterior a exanguinotransfusión
Bioquímica y sustratos				
Proteínas totales (g/dl)	4,9	5,4	5,14	8,2
Albumina (g/dl)	2,7	3,08	3,21	4,5
Bilirrubina total (g/dl)	4,75	8,09	35,95	22,1
Bilirrubina directa (g/dl)	3,89	6,96	29,16	19,06
AST (U/l)	216	1.362	937	47
ALT (U/l)	95	803	1.016	87
GGT (U/l)	176	594	235	99
LDH (U/l) 3	.915	2.931	2.940	1.920
Fosfatasa alcalina (U/l)	492	174	242	188
Amonio (μmol/l)	79	99	141,6	82
Urea (g/dl)	19	13	8	40
Creatinina (g/dl)	0,5	0,25	0,7	0,5
Hemograma				
Hematocrito (%)	29,2	22,8	35,9	33,9
Hemoglobina (g/dl)	10,3	7,3	12,9	11,3
Hemoglobina S (%)	10	7	5,5	8
VCM (fl)	89,4	84,7	86,7	89,6
HCM (pg)	28	27,2	29,4	30
Leucocitos (× 10 ⁹ /l)	35,1	39,2	71,4	21,200
Neutrófilos (%)	76	81	28	33
Linfocitos (%)	14	14	61	63
Plaquetas (× 10 ⁹ /l)	387,0	200,0	234,0	179,0
Pruebas de coagulación				
Quick (%)	22	58	12	70
Cefalina (ratio)	4,94	1,26	1,7	1,09
Factor V (%)	49	72	31	96
Antitrombina III (%)	35	39	31	105
Fibrinógeno (g/l)	1,9	2,2	1,5	1,6
Dímero D (ng/ml)	500	1.265	-	-

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gammaglutamil transpeptidasa; HCM: hemoglobina corpuscular media; LDH: lacticodehidrogenasa; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; VCM: volumen corpuscular medio.

concentraciones bajas de hemoglobina S y óptimos de hemoglobina A. Se inició tratamiento con corticoides y quimioterapia con vincristina y ciclofosfamida y la paciente evolucionó progresivamente a la mejoría clínica y de laboratorio del FHA. Neurológicamente siguió con Glasgow de 9-10, crisis de hipertonia, temblor de extremidades y gran irritabilidad; la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC) cerebral muestran múltiples imágenes hipodensas compatibles con infartos o infiltraciones linfomatosas. Se decidió limitar el esfuerzo terapéutico; 39 días después de haber ingresado en la UCIP, se traslada a su hospital. Falleció días después.

DISCUSIÓN

En la enfermedad de células falciformes hay complicaciones agudas impredecibles que ponen en riesgo la vida, entre ellas el síndrome de daño multiorgánico agudo (que incluye necrosis hepática aguda o síndrome de secuestro hepático)^{1,2} asociado con fiebre, rápido descenso de nivel de hemoglobina y plaquetas, encefalopatía no focal y rabiomólisis¹⁴.

La alteración hepática resulta de varios factores ligados a la hemoglobinopatía, como las crisis vasooclusivas intra-

hepáticas y el flujo hepático reducido debido a acumulaciones de eritrocitos falciformes y la hiperplasia de las células de Kupffer, que conducen a lesiones degenerativas, además de dilatación grave de sinusoides e infiltración linfocítica portal³. El mayor determinante de la viscosidad sanguínea es el hematocrito; si es mayor de 45-50%, hay enlentecimiento en la microcirculación y disminución del aporte de oxígeno. Con la exanguinotransfusión se reduce el hematocrito a menos del 30%, reduciendo la viscosidad e interrumpiendo el ciclo de vasooclusión, estasis y trombosis venosa en la microcirculación^{2,15}.

Consideramos a nuestra paciente candidata a trasplante hepático, tal como describen Emre et al¹⁵ ante la posibilidad de que una crisis vasooclusiva intrahepática fuera la causa del FHA. Sin embargo, los valores de hemoglobina S eran del 5,5%, hematocrito del 35,9%, y los resultados del Eco Doppler y las biopsias (hepática y de ganglio linfático), hicieron descartar esa posibilidad terapéutica.

Se ha propuesto realizar en forma temprana una biopsia hepática percutánea o transyugular en los pacientes con FHA de etiología desconocida⁴; sin embargo, el diagnóstico puede ser difícil de establecer ya que puede no haber lesiones en masa en hígado y las células neoplási-

cas pueden pasar desapercibidas por la población reactiva de macrófagos, monocitos etc.^{5,6}.

La biopsia ganglionar confirmó el diagnóstico sospechado, pero ¿cuál era el mecanismo de lesión hepática? La afectación hepática por enfermedades hematológicas malignas es común, pero raramente se presenta como FHA. Éste se ha descrito como secundario a una infiltración maligna hepática que causa isquemia⁴. Stauffer, y posteriormente Fang et al⁷ describieron por primera vez la presencia de disfunción hepática en un carcinoma renal no metastásico. El FHA debido a un linfoma puede ocurrir como un síndrome paraneoplásico⁹ debido a la liberación masiva de citocinas tóxicas desde las células del linfoma^{6,10}. Éstas atraen un gran número de macrófagos reactivos benignos, que pueden oscurecer las verdaderas células malignas¹².

El factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), interleucina (IL-1, IL-2, IL-6) y varios eicosanoides activan neutrófilos, células endoteliales de los sinusoides hepáticos y células de Kupffer, induciendo necrosis de hepatocitos^{8,17-19}. No está claro el origen de esas citocinas, pues muchas de ellas son producidas por las células tumorales, otras por los macrófagos activados, provocando un ciclo vicioso que se perpetúa a sí mismo. Esto explicaría que el FHA pudiera ocurrir a pesar de una baja o ausente afectación tumoral en el hígado, y por qué revierte hacia lo normal al eliminar el tumor primario en ausencia de metástasis hepáticas^{4,7}. Además, remover directamente estos mediadores inflamatorios de la circulación puede tener valor terapéutico potencial²⁰. Probablemente esto sucedió con nuestra paciente.

En conclusión, si los estudios de imagen no confirman con seguridad la infiltración hepática por células malignas se debe valorar la práctica de una biopsia hepática, dado que el pronóstico del FHA variará en función de si hay o no infiltración tumoral. Al descartar causas infecciosas, tóxicas, metabólicas y vasculares, como en este caso, si la exploración clínica, bioquímica, y anatomopatológica extrahepática, es compatible con una enfermedad neoplásica, las citocinas pueden ser responsables del FHA. Por eso, establecer medidas de soporte de la función hepática para evitar lesiones cerebrales y renales e iniciar tratamiento precoz de la enfermedad de base, además de remover directamente estos mediadores inflamatorios de la circulación mediante exanguinotransfusión u otro procedimiento, deben constituir la principal preocupación del médico. A pesar de no haber determinado el nivel de citocinas en esta paciente, ya que no es un estudio de rutina en nuestro laboratorio, con los exámenes realizados en el contexto clínico del paciente, creemos que el mecanismo fisiopatológico del FHA fueron citocinas liberadas por el linfoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosse WF, Narla M, Petz LD, Steinberg MH. New Views of Sickle Cell Disease Pathophysiology and Treatment. Hematology 2000 The American Society of Hematology, Medline.

2. American Academy of Pediatrics, Section on Hematology/Oncology Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Sickle Cell Disease. Pediatrics 2002;109:526-39.
3. Samperi P, Consalvo C, Romano V, Gelardi S, Di Bella D, Schilirò G. Liver Involvement in White Patients With Sickle-cell Disease. Arch Pediatr Adolesc Med 1996;150:1177-80.
4. Shehab TM, Kaminski MS, Lok ASF. Acute Liver Failure Due to Hepatic Involvement by Hematologic Malignancy. Digestive Diseases and Sciences 1997;42:1400-5.
5. Blakolmer K, Gaulard P, Mannhalter C, Swerdlow S, Fassati LR, Rossi G, et al. Unusual peripheral T cell lymphoma presenting as acute liver failure and reappearing in the liver allograft. Transplantation 2000;70:1802-5.
6. Smith BC, James OFW. The failing malignant liver. Gut 1998;42:454-5.
7. Fang JW, Lau JY, Wu PC, Lai CL. Fulminant Hepatic Failure in Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. Digestive Diseases and Sciences 1992;37:474-7.
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. Gottrand F, Cullu F, Mazingue F, Nelken B, Lecomte-Houcke M, Farriaux JP. Intrahepatic Cholestasis Related to Vanishing Bile Duct Syndrome in Hodgkin's Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutrition 1997;24:430-3.
10. 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.
11. Waterson J, Priest JR. Jaundice as a paraneoplastic phenomenon in a T cell lymphoma. Gastroenterology 1989;97:1319-22.
12. Holt S, Varghese Z, Jarmulowicz M, Marley R, Amlot P, Manilton M, et al. Cytokine nephropathy and multi-organ dysfunction in lymphoma. Nephrology Dialysis Transplantation. 1998;13:1853-7.
13. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: Clinical presentation and use of prognostic index. Gut 1986;27:1377-81.
14. Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome: A potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. Am J Med 1994;96:155-62.
15. Stéphan JL, Merpit-Gonon E, Richard O, Raynaud-Ravni C, Freycon F. Fulminant liver failure in a 12-year-old girl with sickle cell anaemia: favourable outcome after exchange transfusions. Eur J Pediatr 1995;154:469-71.
16. Emre S, Kitabayashi K, Schwartz ME, Ahn J, Birnbaum A, Thung SN, et al. Liver transplantation in a patient with acute liver failure due to sickle cell intrahepatic cholestasis. Transplantation 2000;69:675-6.
17. Essani NA, Fisher MA, Farhood A, Manning AM, Smith CW, Jaeschke H. Cytokine-induced upregulation of hepatic intercellular adhesion molecule-1 messenger RNA expression and its role in the pathophysiology of murine endotoxin shock and acute liver failure. Hepatology 1995;21:1632-9.
18. Wang JH, Redmond HP, Watson RW, Bouchier-Hayes D. Role of lipopolysaccharide and tumor necrosis factor-alpha in induction of hepatocyte necrosis. Am J Physiol 1995;269:297-304.
19. Nakagawa K, Miller FN, Sims DE, Lentsch AB, Miyazaki M, Edwards MJ. Mechanisms of Interleukin-2-induced Hepatic Toxicity. Cancer Research 1996;56:507-10.
20. Iwai H, Nagaki M, Naito T, Ishiki Y, Murakami N, Sugihara J, et al. Removal of endotoxin and cytokines by plasma exchange in patients with acute hepatic failure. Critical Care Medicine 1998;26:873-6.