

Tumor carcinoide hepático difuso asociado a falla hepática: Reporte de un caso y revisión de la literatura

Hepatic diffuse carcinoid tumor associated with hepatic insufficiency: case report and literature review

Jairo García MD,¹ William Valencia MD,¹ Javier Hernández MD,¹ Yanette Suárez MD,²
Albis Hani de Ardila MD,³ Jaime Alvarado B. MD,³ Alberto Rodríguez MD,³
Claudia Solano MD,³ Raúl Cañadas MD,³

RESUMEN

El tumor carcinoide puede comprometer el hígado en una forma primaria (TCHP) o por metástasis de sitio distante. Ambas presentaciones son generalmente como tumores solitarios o múltiples pero es muy raro el compromiso difuso. Así como también son muy pocos los reportes que relacionan estos tumores con la presencia de insuficiencia hepática aguda.

ABSTRACT

The carcinoid tumor can compromise the liver in a primary form (TCHP) or with metastases of distant place. Both presentations are generally solitary or multiple tumors but the presentation diffuse is very unusual. As well, there are few reports that relate these tumors with hepatic acute insufficiency.

ANTECEDENTES

Los tumores carcinoides se originan en el sistema neuroendocrino, con preferencia en el tracto gastro-intestinal (TGI) y en el árbol bronquial (1). El término “carcinoide” es un nombre genérico inicialmente asignado por Oberndorfer en 1907 (2). Y hay evidencia de que el 90% de los tumores carcinoides ocurren en el TGI, más comúnmente en el apéndice y en el ileon terminal. El hígado es un sitio común para metástasis carcinoides, pero contrariamente, el Tumor Carcinoide Hepático Primario (TCHP) es una entidad muy rara, y sólo fue descrito por primera vez en 1958 por Edmondson (3).

Desde entonces existen en la literatura mundial reportes de series de casos donde describen al TCHP

como un tumor sólido y solitario a veces con nódulos satélites múltiples que es muy difícil diferenciar de un tumor carcinoide metastásico ya que ambos presentan este mismo patrón de presentación (4-6).

Por eso, el diagnóstico del TCHP está basado principalmente en la confirmación histológica del tumor carcinoide incluyendo marcadores tumorales y en la exclusión de otro tumor primario no hepático; requiriendo imágenes preoperatorias tales como la tomografía abdominal de contraste y el OCTREOSCAN (una gammagrafía con DPTA-Pen-tetreótido para detectar tumores neuroendocrinos). También se utilizan como apoyo diagnóstico los niveles séricos de cromogranina A y del ácido 5-hidroxi-indol acético (7-9). Aunque el TCHP se comporta como un tumor maligno de bajo

¹ Medicina Interna- Residente de primer año de Gastroenterología. Grupo Unidad de Gastroenterología Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

² Medicina Interna-Gastroenterología-Hepatología. Grupo Unidad de Gastroenterología Hospital Universitario San Ignacio

Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

³ Medicina Interna-Gastroenterología. Grupo Unidad de Gastroenterología Hospital Universitario San Ignacio Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
Fecha recibido: 05-04-06 / Fecha aceptado: 30-05-06

grado que progresa lentamente, es difícil evaluar el pronóstico y la posibilidades de diseminación difusa e infiltrante de esta enfermedad debido a su baja frecuencia y falta de datos prospectivos (10).

En este artículo, nosotros describimos el caso clínico de un paciente que ingresa con una disfunción hepática progresiva originada en un tumor carcinoide hepático difuso (TCHD) que posteriormente le ocasiona la muerte al hacer una insuficiencia hepática aguda. La importancia de este caso es que en la literatura hay muy pocos reportes del TCHD, y muy escasa también, la evidencia de que estos tumores lleven a insuficiencia hepática aguda.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 63 años, de origen libanés, vive en San Andrés, ocupación comerciante. Consulta por cuadro de dos meses de evolución de astenia, adinamia, edema de miembros inferiores, aumento del perímetro abdominal, ictericia progresiva y coluria sin acolia.

Antecedentes personales

Diabetes Mellitus tipo II de 20 años de evolución, en manejo dieta y metformina.

Toxicoalérgicos: Tabaquismo 10 paquetes año. No consumo de alcohol.

Revisión por sistemas sin otros datos positivos.

EXAMEN FÍSICO

Paciente obeso, ictericia marcada en escleras y piel, luce crónicamente enfermo.

Peso: 108 Kg, Índice masa corporal: 36.

Signos vitales: Tensión arterial 110/80, frecuencia cardíaca 72 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 18 por minuto, T = 37 °C

Cardiopulmonar normal. Abdomen globoso, peristaltismo normal, onda ascítica positiva, hígado aumentado de tamaño palpable 8 cms debajo reborde costal, no doloroso. No esplenomegalia. No masas.

Extremidades: Edema Grado II miembros inferiores

Neurológico: No asterixis, no déficit neurológico

Piel: Ictericia mucocutánea marcada.

Sin otros estigmas de enfermedad hepática.

A su ingreso se consideran las siguientes impresiones diagnósticas:

1. ¿Enfermedad hepática crónica descompensada?
2. Enfermedad infiltrativa hepática de etiología a establecer
3. ¿Hepatocarcinoma?

Al ingreso, dentro de los paraclínicos se encuentran Leucos: 17.400 N 69%, Hb 14, PLT 158.000 PT 14/12,5 VSG 19

Glicemia 198, FA 266, CR 0,67 BT 12.2 BD 8,14 LDH 801 AST 104 ALT 128

Albúmina 3,9 Uroanálisis normal.

El mismo día de su ingreso el paciente presenta cuadro de melenas por lo cual se realiza endoscopia alta que muestra: Esófago sin evidencia de várices, estómago con gastritis crónica antral sin gastropatía hipertensiva. En bulbo duodenal tres úlceras Forrest III y una Forrest Ib a la cual se le realiza escleroterapia con adrenalina y adecuado control del sangrado.

Se hospitaliza iniciando manejo con esomeprazol endovenoso, vitamina K, furosemida, espironolactona, lactulosa, y por sangrado digestivo y presencia de ascitis se inicia cubrimiento antibiótico.

Dentro de su estudio se solicitan serologías para virus B y C los cuales son negativos. Alfafetoproteína 0,84 ng/ml (0–15).

Creatinina 1,2, BUN 18.

Por leucocitosis y sudoración nocturna se realiza toma de hemocultivos en número de 3 y urocultivo, los cuales fueron negativos.

Durante su hospitalización se realizan los siguientes estudios:

Ecografía abdominal total, la cual evidencia hepato-megalia con deformidad estructural y ascitis en moderada cantidad. La paracentesis muestra un líquido ascítico de color: amarillo, aspecto ligeramente turbio, glucosa: 172 mg/dl, proteínas: 1,8 g/dl, albúmina: 0,8 g/dl, GRAM: mononucleares+ no se observan gérmenes. Muestra parcialmente coagulada. Escasos leucocitos, predominio linfocitos.

Se plantea posibilidad de realización de biopsia hepática, pero durante su hospitalización se presenta deterioro de su estado general con prolongación de pruebas de coagulación con INR hasta 3,7. De la misma forma presenta ascenso rápidamente progresivo de las bilirrubinas hasta 41 y compromiso de función renal de rápida instauración con creatinina (1,8 a 3,6) y BUN (36 a 85). El último día, encefalopatía y finalmente el paciente fallece con

compromiso multisistémico dado por insuficiencia hepática aguda e insuficiencia renal.

El estudio postmortem mostró como hallazgo positivo a nivel hepático:

Compromiso parenquimatoso difuso por tumor maligno de alto grado, pobremente diferenciado, de origen neuroendocrino. Los estudios de inmunohistoquímica mostraron positividad de las células tumorales con cromogranina y focalmente con citoqueratina c6, confirmando células de origen neuroendocrino. El antígeno común leucocitario fue negativo descartando la posibilidad de neoplasias hematolinfoides.

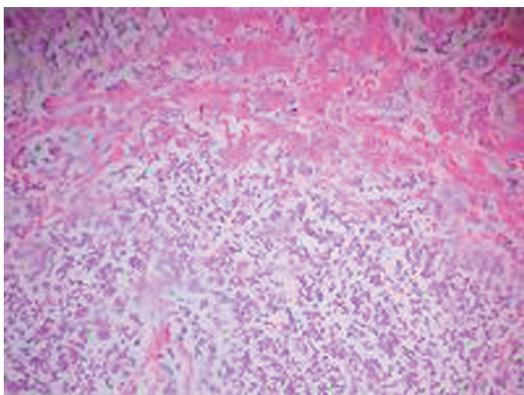


Figura 1. Estudio postmortem

DISCUSIÓN

Tanto los tumores primarios del hígado como las lesiones metastásicas pueden afectar la función hepática. En las lesiones primarias, el tumor puede aumentar su tamaño, pudiendo dar múltiples lesiones satélites o infiltrar en forma difusa el resto del parénquima hepático hasta afectar su funcionamiento. Y aunque el daño en la función del hígado es inusual, existen reportes que describen la ocurrencia de insuficiencia hepática secundaria a su infiltración por población de células tumorales (11-14).

La etiología más frecuente de la infiltración neoplásica del hígado que puede originar insuficiencia hepática es la neoplasia hematológica (principalmente linfomas y leucemias) (15, 16). Otras infiltraciones malignas metastásicas provienen de adenocarcinomas, melanomas y tumores anaplásicos de diferentes sitios primarios. Sin embargo, hay muy pocos reportes de insuficiencia hepática secundaria a infiltración neoplásica por tumor carcinoide tanto en su variante de TCHP o como metástasis provenientes de un

sitio primario distante. La diseminación metastásica al hígado ocurre como depósitos discretos de tumor, tanto en forma única o múltiple, o menos común como siembras de células malignas en un patrón difuso (17).

Varios mecanismos se han sugerido para explicar la asociación de infiltración hepática con insuficiencia hepática (18):

- Infiltración vascular del sistema porta o de las arterias hepáticas generando injuria isquémica y necrosis.
- Invasión de pequeños conductos biliares intra-hepáticos resultando en necrosis extensa de los conductos o colangitis diseminada.
- Infiltración sinusoidal masiva intrahepática por células malignas causa también isquemia y necrosis hepatocelular
- Reemplazo de vastas áreas de parénquima hepático por células malignas que pueden llevar a destrucción crítica de la masa hepática.
- Masiva liberación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral que lleva a activación de leucocitos circulantes, células de Kupffer y plaquetas en los sinusoides hepáticos impidiendo la microcirculación sinusoidal y generando isquemia microscópica que en forma diseminada pueden inducir la FHA.

Hacer el diagnóstico de infiltración hepática en pacientes que se presentan con insuficiencia hepática es difícil y requiere un alto grado de sospecha si la evidencia de neoplasia primaria está ausente, como es el caso de nuestro paciente. Cerca del 10% de los pacientes que tienen un tumor carcinoide desarrollan síndrome carcinoide caracterizado por flush, diarrea, rinorrea, palpitaciones y dolor abdominal. Este síndrome se presenta generalmente cuando hay metástasis hepáticas de tumor carcinoide (1, 5, 18).

Respecto a la insuficiencia hepática, los síntomas y signos son similares cuando se produce por enfermedades primarias del hígado que cuando es por infiltración neoplásica, por lo que el diagnóstico diferencial es hecho muchas veces postmortem.

Por último, usualmente la muerte se presenta como una consecuencia directa de la insuficiencia hepática, más que ocasionada por la malignidad en sí (19).

Se considera que el diagnóstico precoz y el tratamiento específico del tumor carcinoide pueden evitar o ayudar

a resolver la insuficiencia hepática en respuesta a la destrucción de las células infiltrantes (20).

Queda por establecer si el tumor carcinoide hepático difuso es un carcinoma primario, variedad del TCHP o si el compromiso difuso es producido por metástasis de un carcinoide primario definido.

REFERENCIAS

1. Ramage JK, Davies A, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, et al. Guidelines for the management of gastro-enteropancreatic neuro-endocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 Supplement IV: iv1-iv16.
2. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dunn-darms. *Frank Z Pathol* 1907; 1: 426-429.
3. Edmondson HA, Carcinoid tumor. In: Edmondson HA eds. *Tumor of the Liver and Intra-hepatic Bile Ducts (Atlas of Tumor Pathology)*. Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC. Section 7, Fascicle 1958; 25: 105-111.
4. Nikfarjam M, Evans P, Muralidharan V, Christophi C. Not all hepatic carcinoids are metastases. *Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2004; 19(2): 232-233.
5. Mehta DC, Warner R, Parnes I et al. An 18-years follow-up of primary hepatic carcinoid with carcinoid syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 60-2.
6. Askawa T, Tomioka T, Abe K et al. Primary hepatic carcinoid tumor. *J Clin Gastroenterol* 1999; 34: 123-7.
7. Touzios J, Kiely J, Pitt S, Rilling W, Quebbeman W, et al. Primary and metastatic hepatic carcinoid: is there an algorithm? *Ann Surg Oncol* 2003; 10(10): 1133-5.
8. Takayasu K, Muramatsu Y, Sakamoto M, et al. Findings in primary hepatic carcinoid tumor: US, CT, MRI, and angiography. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 99-102.
9. Hsueh C, Tan XD, González-Crussi F. Primary hepatic neuroendocrine carcinoma in a child: morphological, immuno-cytological, and molecular bio-logic studies. *Cancer* 1993; 71: 2600-2605.
10. Fenwick S, Wyatt J, Toogood G and Lodge J. Hepatic Resection and Transplantation for Primary Carcinoid Tumors of the Liver. *Annals of Surgery* 2004; 39(2): 210-219.
11. Keeffe EB. Acute liver failure. I: Grendell JH, McQuaid KR, Friedman SL, red. *Current diagnosis & treatment in gastroenterology*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1996; 475-83.
12. Sawabe M, Kato Y, Ohashi I et al. Diffuse intrasinusoidal metastasis of gastric carcinoma of the liver leading to fulminant hepatic failure: a case report. *Cancer* 1990; 65: 169-73.
13. McGuire BM, Cherwitz DL, Rabe KM et al. Small-cell carcinoma of the lung manifesting as acute hepatic failure. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 133-9
14. Fang JW, Lau JY, Wu PC, et al. Fulminant hepatic failure in non metastatic renal cell carcinoma. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 474-7.
15. Dich NH, Goodman ZD, Klein MA. Hepatic involvement in Hodgkin's disease: clues to histologic diagnosis. *Cancer* 1989; 64: 2121-6.
16. 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.
17. Mehmet RM, Ismail S, Cevat C et al. Fulminant hepatic failure as the initial manifestation of primary hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 575-8.
18. 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.
19. Nakagawa K, Miller FN, Sims DE, et al. Mechanisms of interleukin-2-induced hepatic toxicity. *Cancer Res* 1996; 56: 507-10.
20. Masataka Iwao¹, Makoto Nakamuta¹, Munehika Enjoji¹, Hiroaki Kubo, Takayoshi Fukutomi, Yuichi Tanabe. Primary hepatic carcinoid tumor: case report and review of 53 cases. *Med Sci Monit* 2001; 7(4): 746-50.