

# Insuficiencia hepática rápidamente progresiva secundaria a infiltración por melanoma

S. Rubio<sup>a</sup>, A. Barbero-Villares<sup>a</sup>, T. Reina<sup>b</sup>, S. Nieto<sup>b</sup>, J. Mendoza<sup>a</sup> y L. García-Buey<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

## RESUMEN

Se describe el caso clínico de un paciente varón de 51 años con antecedentes personales de melanoma coroideo tratado con radioterapia 2 años antes. Se le diagnosticó hipertransaminasemia leve, que progresó a fallo hepático fulminante, con el fallecimiento del paciente en el período de un mes. Las pruebas de imagen (tomografía axial computarizada y ecografía abdominal) no fueron diagnósticas para el estudio etiológico. La autopsia reveló la existencia de melanoma que infiltraba difusamente el parénquima hepático.

El melanoma coroideo presenta un mal pronóstico debido a que la mayoría de los casos se diagnostican de forma tardía. En el 40% de los casos se objetivan metástasis en el momento del diagnóstico, y el hígado es el órgano más frecuentemente afectado (93-95%). La presentación como insuficiencia hepática puede aparecer después de un largo período libre de enfermedad. Por este motivo se recomienda realizar periódicamente análisis y ecografías hepáticos en pacientes diagnosticados de melanoma ocular.

present at diagnosis, and the most frequently affected organ is the liver (93-95%). Presentation as acute liver failure can appear after a long disease-free period. For this reason, periodic laboratory tests and hepatic ultrasound examination are recommended in patients diagnosed with this malignancy.

## INTRODUCCIÓN

La infiltración maligna masiva del hígado es una causa poco frecuente de fallo hepático fulminante. En un registro realizado en Londres entre 1978 y 1995, se detectaron 18 casos entre 4.020 pacientes con fallo hepático fulminante<sup>1</sup>. Éste se atribuye a la invasión intrasinusoidal masiva del hígado, y las neoplasias descritas en la bibliografía son carcinoma de mama, melanoma, leucemias y linomas, así como hemangioendotelioma maligno<sup>2</sup>.

## RAPIDLY-PROGRESSIVE LIVER FAILURE SECONDARY TO MELANOMA INFILTRATION

We describe the case of a 51-year-old man with a history of intraocular melanoma treated with radiotherapy 2 years previously. The patient was diagnosed with mild hypertransaminasemia that progressed to acute liver failure and death in a period of one month. Radiological investigations such as spiral computed tomography and abdominal ultrasonography failed to give an etiologic diagnosis. Autopsy revealed melanoma with diffuse infiltration of the hepatic parenchyma.

Because diagnosis is usually delayed, the prognosis of intraocular melanoma is poor. In 40% of cases metastases are

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 51 años de edad, fumador de 20 cigarrillos-día, bebedor de 100 g de alcohol al día, con hiperuricemia en tratamiento farmacológico, diagnosticado de melanoma coroideo de 10 × 8,7 mm en el ojo izquierdo hacía 2 años y tratado con braquiterapia. Como antecedentes quirúrgicos, 9 meses antes se le había intervenido de hernia discal en las vértebras lumbares L4-L5 y de menisco de rodilla izquierda por artroscopia el mes previo al ingreso. El paciente estaba en tratamiento con alopurinol (100 mg al día). Entre los antecedentes familiares destacaba el diagnóstico reciente de neoplasia pancreática con metástasis hepáticas en un hermano de 56 años.

El paciente acudió a las consultas de Digestivo, remitido por su médico de atención primaria por detectar hipertransaminasemia en un análisis de control. El paciente se encontraba asintomático y en la exploración física destacaba la existencia de hepatomegalia no dolorosa de bordes regulares. En los análisis destacaban: bilirrubina total de 4,44 mg/dl (bilirrubina directa de 3,52 mg/dl), aspartatoaminotransferasa de 114 U/l, alaninaaminotransferasa de 115 U/l, gammaglutamiltranspeptidasa de 967 U/l y fosfatasa alcalina de 287 U/l. Se realizó una ecografía abdominal en la que se observó hepatomegalia con hígado de grano grueso desestructurado, en probable relación con hepatopatía crónica frente a hepatocarcinoma difuso, con porta y bazo de tamaño normal. Ante estos hallazgos, a los 15 días de la primera consulta en Digestivo, el paciente ingresó en el Servicio de Digestivo para completar el estudio, con la sospecha clínica de hepatopatía crónica alcohólica reagudizada o cirrosis hepática alcohólica con hepatocarcinoma asociado.

Al ingresar el paciente relataba la presencia de dolor continuo en el hipocóndrio derecho, edemas en miembros inferiores, ictericia, coluria e intensa astenia de una semana de evolución. En la exploración física se

Correspondencia: Dra. S. Rubio.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.

Correo electrónico: saioar@terra.es

Recibido el 17-3-2005; aceptado para su publicación el 23-5-2005.



Fig. 1. Imagen de tomografía axial computarizada en fase arterial, donde se observan lesiones nodulares hipercaptantes e hipocaptantes.

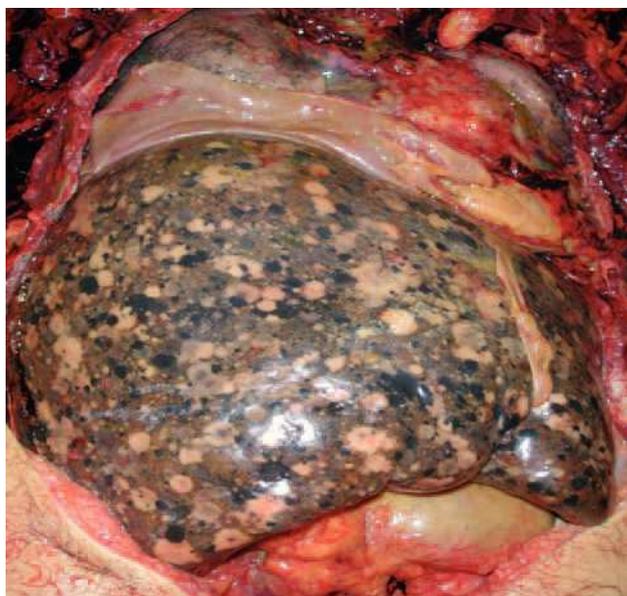


Fig. 2. Imagen macroscópica de la superficie hepática, donde se aprecian múltiples lesiones en placa de coloración rosada y negruzca de patrón difuso.

encontraba consciente y orientado, sin asterixis, con ictericia cutaneomucosa, hepatomegalia de 4 cm de borde irregular y no dolorosa, sin semiología de ascitis y edemas maleolares.

Los datos de laboratorio mostraban: hemoglobina de 13,9 g/dl, hematocrito del 40%, volumen corpuscular medio de 92  $\mu\text{m}^3$ , leucocitos 9.200 miles/ $\mu\text{m}^3$ , plaquetas de 127.000 miles/ $\mu\text{m}^3$ , actividad de protrombina del 91,57%, razón normalizada internacional de 1,06, tiempo de cefalina de 30,7 s, fibrinógeno de 564 mg/100 ml, glucosa de 68 mg/dl, urea de 41 mg/dl, creatinina de 1,1 mg/dl, sodio de 139 mEq/l, potasio de 3,8 mEq/l, bilirrubina de 15,8 mg/dl, aspartatoaminotransferasa de 90 U/l, alaninaaminotransferasa de 68 U/l, fosfatasa alcalina de 296 U/l, gammaglutamiltranspeptidasa de 794 U/l, albúmina de 2,6 mg/dl, hierro de 9  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , saturación de transferrina del 14%, transferrina de 2,2 mg/dl y ferritina de 528 ng/ml. Las serologías de hepatitis A (inmunoglobulina M antiviral de la hepatitis A), B y C, así como las del virus de la inmunodeficiencia humana, virus herpes, citomegalovirus y Epstein-Barr, fueron negativas. Los marcadores tumorales y el estudio inmunológico no presentaron hallazgos patológicos.

Se realizó una tomografía axial computarizada con contraste intravenoso en fases arterial, portal y tardía, donde se observaba una gran hepatomegalia con parénquima hepático desestructurado de forma difusa en las fases arterial y portal, así como innumerables imágenes nodulares hipercaptantes en ambas fases, todas ellas de tamaños similares (5-10 mm), imágenes que en su gran mayoría se tornaban isodensas con el parénquima hepático en la fase tardía. Se reconocían, además, varias lesiones focales hipocaptantes en todas las fases del estudio, tanto en el lóbulo izquierdo como en el derecho. Algunas de estas imágenes presentaban una mínima captación de contraste en la fase tardía, aunque fundamentalmente permanecían hipocaptantes (fig. 1). Ante estos hallazgos, el diagnóstico radiológico fue probable hepatopatía difusa con nódulos de regeneración y con áreas de esteatosis. Se recomendó completar el estudio mediante la realización de resonancia magnética y biopsia hepática.

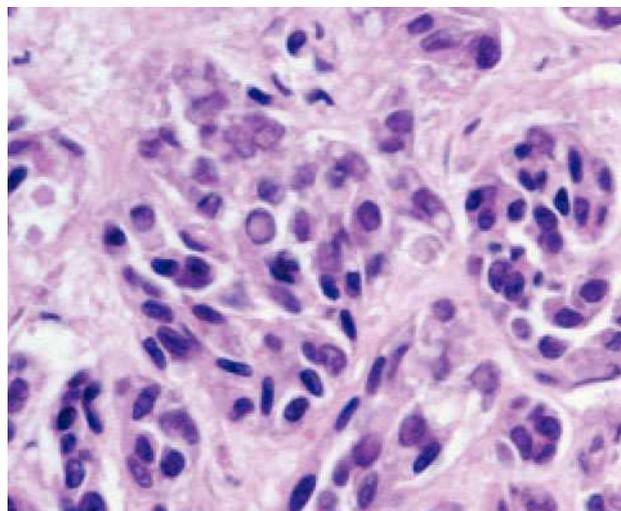


Fig. 3. Celularidad tumoral que presenta inclusiones intranucleares, pigmento marrón en el citoplasma (melanina) y abundantes mitosis.

Durante el ingreso la ictericia fue aumentando progresivamente y, ante la sospecha diagnóstica de hepatitis alcohólica, se decidió instaurar tratamiento con 15 mg/kg de ácido ursodeoxicólico y 40 mg día de prednisona. A los 15 días del ingreso el paciente presentó un cuadro brusco de oliguria (diuresis de 400 ml en 24 h), encefalopatía hepática grados II-III y descompensación hídrica grave. La analítica urgente mostró un aumento brusco de bilirrubina de 41,8 mg/dl (directa: 33,85 mg/dl), creatinina de 3,7 mg/dl y actividad de protrombina inferior al 20%. El cuadro clínico fue rápidamente progresivo hasta el fallecimiento del paciente en menos de 24 h. El hallazgo más relevante en el estudio autopsico fue un hígado aumentado de tamaño (6.380 g) que presentaba una arquitectura desestructurada y en cuya superficie se observaban, de forma diseminada, unas lesiones en placas amarillentas que alternaban con otras de color negro (fig. 2). Histológicamente estas lesiones correspondían a una proliferación tumoral de células de tamaño pequeño, de aspecto epitelioide o fusiforme y con presencia de pseudoinclusiones intranucleares (fig. 3) y de pigmento melánico. La celularidad tumoral se disponía formando nidos (fig. 4) que infiltraban y sustituían de manera difusa la práctica totalidad del parénquima hepático dejando algunos restos de hepatocitos conservados. Estos hallazgos fueron indicativos de metástasis de melanoma. No había metástasis de melanoma en ningún otro órgano.

La insuficiencia hepática aguda grave se define como la alteración importante de la coagulación, complicada con encefalopatía clínica en pacientes con función hepática previa normal o hepatopatía compensada<sup>3</sup>. En el estudio etiológico es importante investigar la existencia previa de hepatopatía, ya que el fallo hepático podría corresponder a un estadio final de la hepatopatía crónica de base, o ser secundario a otra enfermedad de presentación aguda. Entre los agentes etiológicos de la insuficiencia hepática aguda grave destacan los virus (principalmente el virus de

## DISCUSIÓN

La insuficiencia hepática aguda grave se define como la alteración importante de la coagulación, complicada con encefalopatía clínica en pacientes con función hepática previa normal o hepatopatía compensada<sup>3</sup>. En el estudio etiológico es importante investigar la existencia previa de hepatopatía, ya que el fallo hepático podría corresponder a un estadio final de la hepatopatía crónica de base, o ser secundario a otra enfermedad de presentación aguda. Entre los agentes etiológicos de la insuficiencia hepática aguda grave destacan los virus (principalmente el virus de

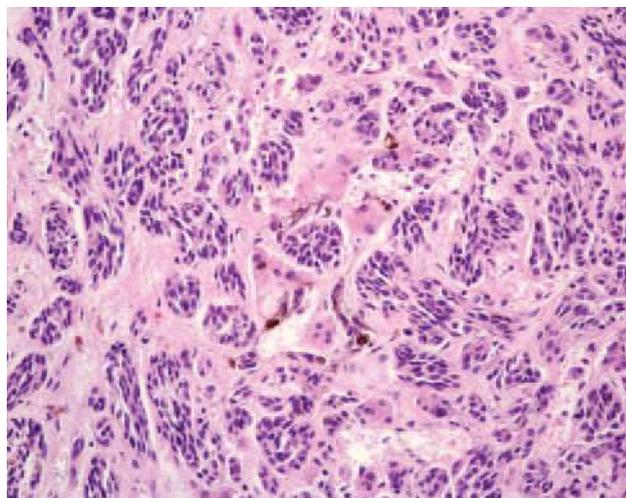


Fig. 4. Proliferación tumoral compuesta por células de aspecto epiteloidal y otras fusiformes que adoptan un patrón nodular y con extensión intrasinusoidal difusa, dejando algunos hepatocitos conservados.

la hepatitis B), causas tóxicas (entre ellas, fármacos), infiltración maligna masiva, afección vascular, enfermedad de Wilson y hepatitis autoinmunitaria<sup>2</sup>.

El melanoma ocular es el tumor maligno intraocular más frecuente en adultos. Sus localizaciones más habituales son: úvea (un 81% en coroides, un 18% en cuerpos ciliares y un 1% en iris) y conjuntiva (2%). El melanoma coroideo presenta un mal pronóstico debido a que la mayoría de los casos se diagnostican de forma tardía, de modo que en el 40% de los casos se objetivan metástasis en el momento del diagnóstico, siendo el hígado el órgano más frecuentemente afectado (93-95%)<sup>5-8</sup>. La presentación como fracaso hepático fulminante es rara pero, cuando esto ocurre, el parénquima muestra infiltración intrasinusoidal difusa, como en el caso aquí descrito. La infiltración difusa hepática es la característica más típica de este tipo de metástasis. Éstas pueden aparecer después de un largo período libre de enfermedad<sup>9</sup>. Por este motivo se recomienda realizar periódicamente analíticas y ecografías hepáticas en pacientes diagnosticados de melanoma ocular. Incluso se ha estudiado el tratamiento profiláctico con interferón alfa para prevenir la aparición de metástasis hepáticas, que actualmente está pendiente de nuevos estudios antes de su recomendación generalizada<sup>10</sup>.

En el caso descrito, se observó un fallo hepático fulminante secundario a la infiltración masiva del hígado por metástasis de melanoma coroideo, tras un período libre de enfermedad de 2 años. El hábito enólico importante del paciente (más de 100 g de alcohol/día), junto con los hallazgos inespecíficos de las pruebas de imagen, dificultó el diagnóstico diferencial en el momento inicial. Se citó al paciente 24 h antes del fallo hepático fulminante para la realización de una biopsia hepática transyugular, que no se llegó a efectuar por su fallecimiento. Probablemente la biopsia hepática hubiera revelado el diagnóstico que se estableció con la autopsia.

En conclusión, en todo paciente con antecedentes de melanoma ocular (independientemente del tiempo transcurrido desde su diagnóstico) que presente hepatopatía, ya sea leve o grave, hay que tener en cuenta como posibilidad diagnóstica la existencia de enfermedad metastásica por melanoma.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Rowtham D, Wendon J, Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single center experience of 18 cases. *Gut*. 1998;42:576-80.
2. Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology*. 1995; 21:240-52.
3. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005;41:1179-97.
4. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis*. 1986; 6:97-106.
5. Pichon N, Delage-Corre M, Paraf F. Hepatic metastatic miliaria from a malignant melanoma: 2 case reports. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28:593-5.
6. Te HS, Schiano TD, Kahaleh M, Lisssoos TW, Baker AL, Hart J, et al. Fulminant hepatic failure secondary to malignant melanoma: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:262-6.
7. Lesur G, Bergemer AM, Metges JP, Barre O, Dupuy P, Le Parc JM. The metastatic liver: a rare cause of hepatocellular insufficiency. *Ann Gastroenterol Hepatol*. 1992;28:217-20.
8. Montero JL, Muntané J, De las Heras S, Ortega R, Fraga E, De la Mata M. Acute liver failure caused by diffuse hepatic melanoma infiltration. *J Hepatol*. 2002;37:540-1.
9. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang HJ, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer*. 2004;100:122-9.
10. Dithmar S, Rusciano D, Lynn MJ, Lawson DH, Armstrong CA, Grossniklaus HE. Neoadjuvant interferon alfa-2b treatment in murine model for metastatic ocular melanoma: a preliminary study. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:1085-9.