Localizador web
Artículo 142.001

Fallo hepático fulminante por un linfoma no hodgkiniano de estirpe T asociado al virus de la hepatitis C. Caso clínico

Pamela Cofré[a], José Miguel Valera[a], Gladys Smok[b], Carlos Regonessi[c] y Javier Brahm[a,d]

[a]Sección de Gastroenterología. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago de Chile. Chile.
[b]Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago de Chile. Chile.
[c]Sección de Hemato-Oncología. Clínica Las Condes. Santiago de Chile. Chile.
[d]Departamento de Gastroenterología. Clínica Las Condes. Santiago de Chile. Chile.

RESUMEN

Las neoplasias hematológicas afectan al hígado sin producir una disfunción hepática grave. Presentamos el caso de un paciente de sexo masculino, de 57 años de edad, y portador del virus de la hepatitis C (VHC), con daño hepático leve y sin tratamiento antiviral, que desarrolla un linfoma no hodgkiniano de estirpe T, agresivo, con infiltración hepática masiva y fallo hepático agudo. El estudio histológico del hígado, los ganglios y la médula ósea fue compatible con el diagnóstico de linfoma. Se intenta aplicar quimioterapia de rescate sin respuesta. El paciente falleció a los pocos días con una grave acidosis láctica. Revisamos los mecanismos inmunopatogénicos entre ambas enfermedades y las escasas comunicaciones que se presentan con insuficiencia hepática fulminante en la literatura médica.

FULMINANT LIVER FAILURE ASSOCIATED WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA AND HEPATITIS C VIRUS: A CASE REPORT

Hematological malignancies can affect the liver, without producing severe hepatic involvement. We report the case of a 57-year-old man with hepatitis C virus infection and mild chronic hepatitis without antiviral treatment, who developed an aggressive T-cell non-Hodgkin's lymphoma confirmed by histological studies including liver, lymph nodes and bone marrow. The patient developed massive hepatic infiltration and acute liver failure. Rescue chemotherapy was administered but the patient died soon after with severe lactic acidosis. The immunopathological features of this association and the few reports of cases presenting with acute liver failure are reviewed.

Correspondencia: Dr. J. Brahm.
Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont, 999.
Santiago de Chile. Chile.
Correo electrónico: jbrahm@redclinicauchile.cl

Recibido el 28-10-2005; aceptado para su publicación el 26-4-2006.

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN que pertenece a la familia *Flaviviridae*, y presenta hepatotrofismo y linfotrofismo[1]. La mayoría de los pacientes infectados con este virus no logran eliminarlo, y presentan una infección crónica que puede originar una cirrosis y un hepatocarcinoma. Además, se asocia con otros trastornos extrahepáticos, como enfermedades autoinmunes, crioglobulinemia mixta y linfoma[1,2].

La evolución de los linfomas asociados con el VHC no es distinta de la de los linfomas no asociados con esta infección viral, excepto por la mayor frecuencia de afección extranodular, especialmente del hígado y las glándulas salivales[3]. Por otra parte, si bien las neoplasias hematológicas (leucemia, linfoma de Hodgkin y linfoma no hodgkiniano [LNH]) pueden causar una elevación de las enzimas hepáticas, raramente producen una disfunción hepática grave o una insuficiencia hepática fulminante[4].

En este artículo se presenta el caso de un paciente portador del VHC, que desarrolla un LNH de estirpe T agresivo, que produce una infiltración hepática masiva y un fallo hepático fulminante (FHF).

CASO CLÍNICO

Paciente de 57 años de edad, de sexo masculino, portador del VHC, pesquisado como donante de sangre en 1998, en quien se realizaron controles hasta noviembre de 2002 con pruebas hepáticas normales. En agosto de 2003 consultó por presencia de vómitos, prurito y decaimiento, y se detectó un aumento de las transaminasas (SGOT/SGPT 194/207 U/l; valores normales [VN] 37/41) y de la fosfatasa alcalina (1.001 U/l; VN 129), con bilirrubina total de 1,2 mg/dl. La ecotomografía abdominal puso de manifiesto signos sugerentes de daño hepático crónico, ascitis leve y vía biliar normal. Se le indicó ácido ursodeoxicólico y fue derivado al hospital. Evaluado a finales de agosto, se detectó al examen físico la presencia de múltiples adenopatías cervicales y supraclaviculares izquierdas, hepatomegalia de 2-3 cm, bajo el reborde costal, taquicardia leve y temperatura axilar de 37,4 ºC. Los diagnósticos planteados fueron: hepatitis por el VHC y proceso linfoproliferativo asociado con este virus. La serología para el virus de la hepatitis A y B, virus de Epstein Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y toxoplasma fue negativa. El estudio inmunológico mostró anticuerpos antimitocondriales (AMA) positivos (1/320), antimúsculo liso y antinuclear negativos, con cuantificación de inmunoglobulinas A,

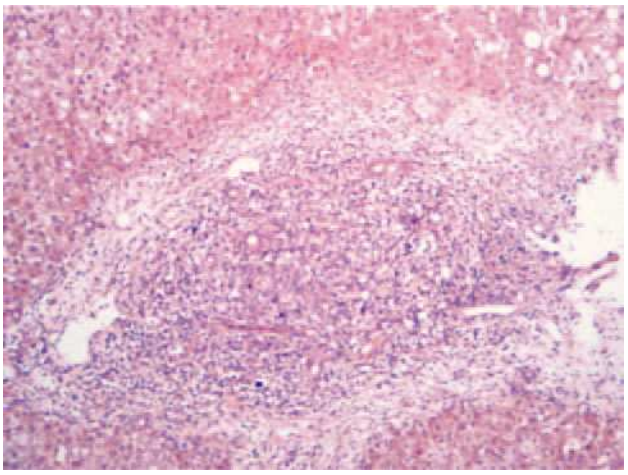

Fig. 1. Espacio porta, expandido por un denso infiltrado celular neoplásico, de estirpe linfoide (H-E 40).

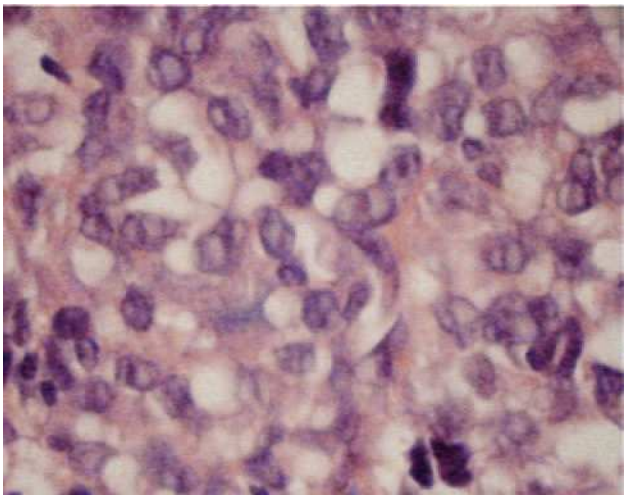

Fig. 2. Detalle del infiltrado neoplásico portal. Células pleomórficas, núcleos vesiculosos y hendidos, mitosis frecuentes.

G y M normales y beta-2 microglobulina elevada de 5,9 g/ml (VN < 2,2). El genotipo del VHC era 1b y la carga viral > 850.000 U de ARN/ml (> 5,93 log U/ml).

El paciente fue ingresado para realizarle una biopsia hepática, de médula ósea y ganglios cervicales, así como un estudio con tomografía computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis, cuyos resultados fueron normales, por lo que fue dado de alta a las 48 h.

Seis días después reingresó en estado muy grave y con un deterioro hemodinámico en la unidad de cuidados intensivos. Las pruebas de laboratorio al ingreso mostraron leucocitosis de 32.600/ l, plaquetas 24.700/ l, protrombina 62%, SGOT/SGPT 171/128 U/l, fosfatasa alcalina/GGT 319/288 U/l, bilirrubina total de 9,8 mg/dl, LDH 776 U/l (VN < 225) y ácido láctico 106 mmol/l (VN < 18,9). El estudio de imágenes mostró hepatoesplenomegalia, adenopatías en hilio hepático y tronco celíaco, múltiples adenopatías submaxilares, submentonianas, supraclaviculares y cadenas yugulares supra/infrahioideas. El resultado de la biopsia hepática demostró una infiltración masiva por un proceso linfoproliferativo de alto grado y esteatosis leve (figs. 1 y 2), con inmunohistoquímica compatible con estirpe de tipo T, sin evidencias de hepatitis crónica (fig. 3). La biopsia de médula ósea y de ganglios mostró un LNH folicular, y el inmunofenotipo de médula ósea fue compatible con un proceso linfoproliferativo clonal de estirpe T. La inmunohistoquímica de médula ósea, con $CD3^+$, $CD20^-$ y $Bcl\text{-}2^-$, fue compatible con LNH de alto grado inmunoblástico T, y su estudio citogenético detectó múltiples anomalías numéricas y estructurales en 5 células.

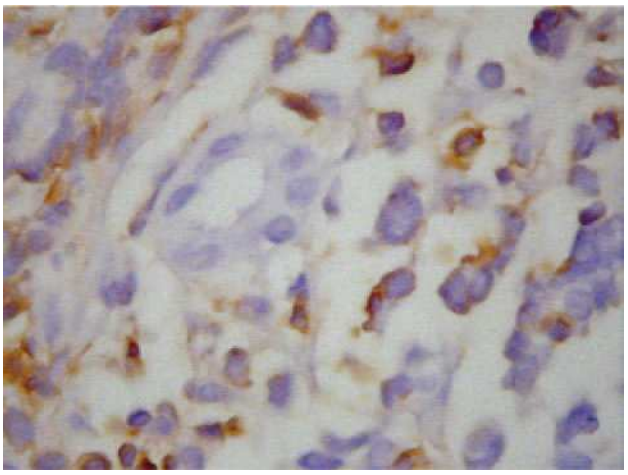

Fig. 3. Marcado de células neoplásicas con CD 45 (400).

El paciente presentó acidosis láctica grave, encefalopatía, trombocitopenia, descenso de protrombina y mayor aumento de la LDH, por lo que se intentó realizar quimioterapia de rescate al día siguiente de su ingreso con ciclofosfamida 750 mg/m^2, vincristina 2 mg, adriamicina 50 mg/m^2 y solumedrol 500 mg, sin respuesta: persistió la acidosis láctica grave y falleció 3 días después de su ingreso, 4 semanas después del inicio de los síntomas.

DISCUSIÓN

El paciente del presente caso, con infección por el VHC, desarrolló un LNH-T de alto grado de malignidad, con infiltración hepática masiva e insuficiencia hepática fulminante. Dos aspectos que cabe mencionar por su relevancia son la insuficiencia hepática debida a una infiltración por neoplasias y la asociación causal o no causal entre el virus C y los linfomas.

En la mayoría de los FHF por infiltración hepática están implicadas las neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas de Hodgkin y LNH), que causan una elevación de las enzimas hepáticas, principalmente de fosfatasas alcalinas, pero raramente una disfunción hepática grave o una insuficiencia hepática fulminante[4-6]. La incidencia de afección hepática en el LNH es del 16-22%[4], habitualmente por infiltración directa del hígado y de curso asintomático hasta etapas avanzadas de la enfermedad. En este paciente se mantuvo la bioquímica hepática normal hasta alrededor de un mes antes del diagnóstico de linfoma, presentando luego un aumento de las transaminasas de 4 veces y de la fosfatasa alcalina 8 veces su límite máximo normal, reflejo de la infiltración por el linfoma, lo que fue avalado por la biopsia hepática, que además no mostró una hepatitis crónica compatible con el VHC. También es importante destacar que nuestro paciente, al igual que los casos descritos en la bibliografía, presentó síntomas prodrómicos 2-4 semanas antes de desarrollar FHF por linfoma, que orientan el diagnóstico diferencial de las causas de FHF[6]. Las adenopatías palpables que orientaron el diagnóstico de neoplasia hematológica están presentes en pocos casos, y se ha planteado que haya un

subtipo de linfoma con invasión selectiva por algunos órganos.

El fallo hepático agudo ocurre cuando el parénquima hepático es reemplazado por células neoplásicas que se propagan difusamente por vía sinusoidal, produciendo isquemia hepatocelular y reemplazo del parénquima hepático por células tumorales, lo que explica la notable acidosis láctica que se observa en estos pacientes. Hay pocos casos comunicados en la literatura médica de fallo hepático agudo grave secundario a una infiltración linfomatosa del hígado, que es 2 veces más frecuente en los varones[4,6]. Estos casos se han presentado con disfunción hepática, que ha llevado al diagnóstico de linfoma, y en los pacientes con FHF se observa una mortalidad precoz del 67-100%, caracterizándose por la aparición de hepatomegalia, insuficiencia hepatocelular grave y lactato sérico elevado, además de una afectación esplénica, de la médula ósea y los ganglios. La mala supervivencia a corto plazo en estos casos hace necesario su diagnóstico y tratamiento precoz. Debe sospecharse ante la presencia de FHF con acidosis láctica y hepatomegalia, e idealmente confirmarse con una biopsia hepática, que en nuestro paciente demostró la infiltración linfomatosa y excluyó otras etiologías.

Si bien es poco frecuente el VHC asociado con el linfoma, se ha postulado por algunos autores un papel directo del VHC en la génesis de estos trastornos linfoproliferativos. Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología no aclarada, en cuya etiopatogenia se han implicado, entre otros, agentes biológicos, el VEB, el virus herpes 8, el HTLV I y II, el VIH y *Helicobacter pylori*. Por su parte, el VHC, como ya se mencionó, presenta hepatotropismo y linfotropismo. El VHC se asocia significativamente a la crioglobulinemia mixta, condición intermedia entre autoinmunidad y linfoproliferación, que tiene como marcador la clonalidad de la respuesta de linfocitos B.

Los tipos de linfoma más asociados al VHC son los no hodgkinianos de estirpe B, aunque hay estudios que han encontrado una prevalencia similar de infección por el VHC en el LNH de estirpe B y T, y en la enfermedad de Hodgkin[7]. La prevalencia del VHC en pacientes con LNH varía, según las series de diferentes países, entre el 0 y el 42%[8-13]. En relación con el genotipo del virus, se ha planteado que el 2a y algunas cuasi especies serían más linfotrópicas[14]. La afección extranodular es más frecuente en los pacientes con LNH y VHC, respecto a los que no tienen el virus (el 65 frente al 19%), y generalmente afecta al hígado y las glándulas salivales, pero con similar evolución[15].

Los fundamentos para plantear una asociación entre el VHC y el linfoma son que se ha encontrado ARN de este virus en células mononucleares de sangre periférica (linfocitos T, B y monocitos) y de médula ósea[16,17]. El mecanismo por el cual el VHC induciría alteraciones linfoproliferativas más frecuentes de células B aún no está claro, pero se plantean como hipótesis, no excluyentes, que la transformación neoplásica pueda estar causada por la estimulación antigénica crónica de las células B por el VHC y/o que se produzca una activación directa de las vías antiapoptóticas por el virus[16,18,19]. La comunicación de un caso en que hubo una regresión de un linfoma de bazo después del tratamiento antiviral con interferón y ribavirina reforzaría la posible relación VHC-linfoma y la estimulación antigénica del virus[20], si bien en forma teórica, por lo que no se descarta la asociación casual en nuestro caso. Si bien los linfomas de bajo grado pueden remitir con terapia antiviral, los de alto grado requieren quimioterapia sistémica, y se ha planteado el uso de interferón después de la remisión, para eliminar el estímulo antigénico[21].

La presencia de anticuerpos antimitocondriales en nuestro paciente, sin una correlación histológica, como es la alteración de los ductos biliares, se interpretó como un hallazgo sin significación clínica. La presencia de autoanticuerpos se ha descrito en alrededor del 10% de los pacientes portadores del VHC, con un espectro diverso de manifestaciones clínicas[22].

La presentación de este caso nos refuerza la necesidad del estudio clínicohistológico precoz de estos pacientes con VHC y FHF por un deterioro linfomatoso, para iniciar el tratamiento a la mayor brevedad considerando su mal pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferri C, Monti M, La Civita L, Longombardo G, Greco F, Pasero G, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. Blood. 1993; 82:3701-4.
2. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo C, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphomas. Br J Haematol. 1994;88:392-4.
3. Tomita N, Kodama F, Takabayashi M, Kawano T, Yamoji S, Fujimahi K, et al. Clinical features and outcome in HCV-positive aggresive non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 2003;44:1159-64.
4. Lettieri C, Berg B. Clinical features of non-Hodgkin's lymphoma presenting with acute liver failure: a report of five cases and review of published experience. Am J Gastroenterol. 2003; 98:1641-6.
5. De Sanjosé S, Nieters A, Goedert JJ, Domingo-Domenech E, Fernández de Sevilla A, Bosch R, et al. Role of hepatitis C virus infection in malignant lymphoma in Spain. Int J Cancer. 2004;111:81-5.
6. 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.
7. Capote Huelva FJ, Gil García JL, Álvarez Rojas C, Calderón Sandubete E. Infección por el virus de la hepatitis C y desarrollo de linfomas. Med Clin (Barc). 2001;117:678-9.
8. Sánchez A, Yebra M, Portero F, Provencio M, Miralles C, España P. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Med Clin (Barc). 2001; 116:333-4.
9. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, Musto P, Szklo A, Sanpaolo M, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: an Italian multicenter case-control study. Blood. 2003;102:996-9.
10. Paydas S, Kilic B, Yavuz S, Disel U, Tanriverdi K, Sahin B, et al. Anti-HCV and HCV-RNA prevalence and clinical correlations in cases with non-Hodgkin's lymphoma. Am J Hematol. 2003;74:89-93.
11. Turner N, Dusheiko G, Jones A. Hepatitis C and B-cell lymphoma. Ann Oncol. 2003;14:1341-5.

12. Silvestri F, Pipan C, Barillari G, Zaja F, Fanin R, Infanti L, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. Blood. 1996;87:4296-300.
13. Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, Douer D, Gutekunst K, Mizokami M, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodkin's lymphoma. Ann Intern Med. 1997; 127:423-8.
14. Silvestri F, Barillari G, Fanin R, Pipan C, Falasca E, Salmaso F, et al. The genotype of hepatitis C virus in patients with HCV-related B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Leukemia. 1997; 11:2157-61.
15. De Vita S, Sacco S, Sansonno D, Gloghini A, Dammacco F, Crovatto M, et al. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. Blood. 1997;90:776-82.
16. Sung V, Shimodaira S, Doughty A, Picchio G, Can H, Yen T, et al. Establishment of B-cell lymphoma cell lines persistently infected with hepatitis C virus in vivo and in vitro: the apoptotic effects of virus infection. J Virol. 2003;77:2134-46.
17. Gabrielli A, Manzin A, Candela M, Caniglia ML, Paolucci S, Danieli MG, et al. Active hepatitis C virus infection in bone marrow and peripheral blood mononuclear cells from patients with mixed cryoglobulinemia. Clin Exp Immunol. 1994;97:87-93.
18. Negro F, Levrero M. Does the hepatitis C virus replicate in cells of the hematopoietic lineage? Hepatology. 1998;28:261-4.
19. Quinn E, Chan C, Hadlock K, Foung S, Flint M, Levy S. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis. Blood. 2001;98:3745-9.
20. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki J, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002;347:89-94.
21. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:653-62.
22. Ramos-Casals M, Pares A, Jara LJ, Solans R, Vinas O, Vázquez P, et al. Antimitochondrial antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: description of 18 cases and review of the literature. J Viral Hepatol. 2005;12:648-54.