

## Insuficiencia respiratoria en paciente con cirrosis hepática y hepatocarcinoma

*Respiratory failure in patient with hepatic cirrhosis and hepatocarcinoma*

**Marian Payeras Capó<sup>1</sup>, Héctor Rodrigo Lara<sup>2</sup>, Andrés Arturo Arteaga Luján<sup>3</sup>, Rafael Félix Ramos Asensio<sup>2</sup>, Del Rio Vizoso<sup>4</sup>, Elisa Torres del Pliego<sup>4</sup>**

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

### Correspondencia

Elisa Torres del Pliego  
Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F  
Hospital Universitario Son Espases  
Ctra. de Valldemossa, 79. 07010 - Palma  
E-mail: elisa.torres@ssib.es

Recibido: 11 - VI - 2018

Aceptado: 22 - VIII - 2018

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.33.03.50

### Resumen

Mujer de 51 años con cirrosis hepática por enol y VHC tratada y en respuesta viral sostenida que presenta insuficiencia respiratoria con evolución desfavorable hasta fallecer.

**Palabras clave:** cirrosis hepática, insuficiencia respiratoria, hepatocarcinoma.

### Abstract

51-year-old woman with liver cirrhosis due to enol and HCV treated and in sustained viral response who presented respiratory failure with unfavorable evolution until death.

**Keywords:** liver cirrhosis, respiratory failure, hepatocarcinoma.

### Presentación del caso

Se presenta el caso de una mujer de 51 años, sin alergias medicamentosas conocidas, fumadora de 20 cigarrillos al día, ex-consumidora de alcohol y ex-usuaria de drogas por vía parenteral. Diagnosticada de pancreatitis crónica y cirrosis hepática de etiología enólica y por VHC, descompensada en forma de hemorragia digestiva por varices esofágicas, precisando ingreso en UCI y colocación de TIPS en 2012. Además diagnóstico de hepatocarcinoma (CHC) de 3.3cm –estadio A de la clasificación BCLC– que se trató con resección quirúrgica en 2014, con RMN posterior de control sin imágenes de recidiva. En 2015 inició tratamiento antiviral con Dacatasvir y Sofosbuvir durante 24 semanas, alcanzando respuesta viral sostenida.

A finales del 2015 ingresa por neumonía bilobar (**Figura 1**) tratada con antibiótico empírico, presentando buena evolución en planta, por lo que es dada de alta. Un mes después reingresa por cuadro de disnea y sensación distérmi-

Figura 1



Figura 2



ca. A su llegada a urgencias la paciente presenta malestar general, taquicardia, taquipnea y signos de insuficiencia respiratoria; a la exploración destaca hipofonosis bibasal y crepitantes bilaterales, así como dolor a la palpación en hipocondrio derecho.

La analítica realizada mostró leucocitosis con neutrofilia, alteración del perfil hepático (bilirrubina total 4.6mg/dl a expensas de la directa, ALT 124U/L, AST 61U/L, GGT 95U/L y FA 178U/L), además de elevación de alfa-feto-proteína (142.65ng/ml).

La placa de tórax al ingreso corresponde a la **figura 2**. Se le realizó TAC toraco-abdominal con contraste que evidenció múltiples nódulos pulmonares bilaterales, áreas de consolidación pulmonar muy extensas en LID, LSI y LII, adenopatías hiliares y mediastínicas y derrame pleural bilateral moderado. El TIPS permanecía permeable y se observó una masa suprarrenal derecha de 35x20mm. Los cultivos bacteriológico y viral de líquido pleural fueron negativos.

Se inició tratamiento con antibiótico empírico y oxigenoterapia a alto flujo, sin embargo la evolución fue tórpida y rápidamente fatal, siendo exitus a las 48 horas de ingreso.

## Discusión

En resumen, paciente con pancreatitis crónica y cirrosis hepática con antecedente de CHC tratado quirúrgicamente, con tratamiento reciente con fármacos antivirales de acción directa (AAD) para el VHC, que ingresa por insuficiencia respiratoria aguda asociado a nódulos pulmonares bilaterales.

Mencionar que los AAD no conducen a un estado de inmunosupresión. Los efectos secundarios más habituales del Sofosbuvir® son cefalea, astenia, náuseas, tos y disnea de esfuerzo; en caso del Daclatasvir®, a éstos se le suma la erupción cutánea, sequedad de piel y prurito.

Sin embargo no se han descrito en la literatura casos de insuficiencia respiratoria ni alteraciones a nivel pulmonar secundario a los mismos.

En el diagnóstico diferencial en primer lugar incluimos agentes infecciosos, entre los cuales mencionaremos bacterias, hongos y parásitos. Respecto a los agentes bacterianos destacar el *Streptococcus pneumoniae*, agente etiológico más frecuente de neumonía en la población general. Aunque habitualmente se presenta con afectación lobar y suele asociarse a broncograma aéreo, ocasionalmente puede producir afectación nodular, siendo habitualmente de aparición única<sup>1</sup>. *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa* son agentes etiológicos habituales de neumonía intrahospitalaria, aunque ambas suelen producir un patrón radiológico de bronconeumonía<sup>2</sup>. *Mycoplasma pneumoniae*, microorganismo habitual en las neumonías atípicas, produce un infiltrado retículo-nodular de disposición parahiliar, y se asocia a anemia hemolítica, alteraciones dermatológicas como exantema, urticaria o eritema nodoso, y a hepatitis colestásica anictérica<sup>3</sup>. La fiebre Q, zoonosis causada por *Coxiella burnetii*, se caracteriza por el desarrollo de una neumonía con fiebre elevada y distrés respiratorio agudo, asociado a hepatitis aguda, frecuentemente anictérica, con granulomas y hepatomegalia<sup>4</sup>. *Mycobacterium tuberculosis* no puede olvidarse en la lista de posible agentes bacterianos. En la primoinfección, que suele ser paucisintomática, habitualmente se produce una neumonitis inespecífica en lóbulos medios e inferiores, y en la reactivación aparece una clínica insidiosa de malestar general, febrícula, tos o sudoración nocturna, asociado a hemoptisis, y es habitual ver lesiones nodulares cavitadas, predominante en segmentos apicales.

En cuanto a los hongos, destacamos *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* o *Blastomyces dermatidis*, todos ellos hongos dismórficos que pueden producir un patrón de neumonía similar a la tuberculosis, sin embargo son endémicos de zonas de África y América. *Aspergillus fumigatus* y *Rhizomucor*, en cambio, son micosis oportunistas típicos de pacientes muy inmunodeprimidos.

Referente a los parásitos destacamos la zoonosis por *Echinococcus granulosus*, agente etiológico del quiste hidatídico, muy frecuente en nuestro medio. En el 10-30% de los casos puede producir afectación pulmonar, habitualmente con desarrollo de un único quiste con una pared gruesa, que no suele dar síntomas hasta que no supera los 4-5 cm de diámetro<sup>5</sup>.

En segundo lugar se plantean las causas neoplásicas. Las que más frecuentemente se presentan con nódulos pulmonares bilaterales son la neoplasia pulmonar, bien por su afectación primaria múltiple, poco frecuente (3%), o bien por la presencia de una neoplasia pulmonar primaria asociada a metástasis pulmonares contralaterales, correspondiendo a un estadio IVA del TNM<sup>6</sup>.

Además, el pulmón es el segundo órgano con más afectación metastásica, ya sea por vía hematogena arterial, venosa o linfática. Éstas suelen ser bilaterales y periféricas, siendo los tumores primarios que más frecuentemente metastatizan a pulmón la neoplasia de vejiga, mama, recto o riñón<sup>7</sup>. No debemos olvidar la afectación torácica de los linfomas, habitualmente con presencia de adenopatías mesentéricas y afectación parenquimatosa por invasión pulmonar por contigüidad a partir de adenopatías hiliares, asociándose a clínica respiratoria inespecífica<sup>8</sup>.

En el contexto de la paciente, afecta de cirrosis hepática, también se debe valorar la posibilidad de un CHC. Varios estudios recientes han evidenciado que existe un inesperado aumento del riesgo de recidiva tumoral en aquellos pacientes que han presentado un CHC tras conseguir la respuesta viral sostenida con el tratamiento con AAD, pudiendo éste metastatizar vía hematogena a nivel pulmonar, ganglionar, óseo y suprarrenal<sup>9</sup>.

En tercer y último lugar, otras enfermedades que pueden ocasionar una presentación similar son entidades menos prevalentes. Una de ellas es la sarcoidosis, con afectación pulmonar en más del 90% de los casos, aunque típicamente presenta un patrón retículo-nodular de predominio en campos medios y superiores asociado a adenopatías paratraqueales en "cáscara de huevo"<sup>10</sup>. Las vasculitis como la enfermedad de Churg Strauss o la granulomatosis de Wegener también deben plantearse. Sin embargo, la primera se asocia a un cuadro clínico de asma y eosinofilia, con aparición de infiltrados pulmonares migratorios, y en la segunda es típica la aparición de nódulos cavitados de predominio en campos inferiores, asociado a la ocupación del tracto respiratorio superior que conduce a una clínica de sinusitis con secreción purulenta o hemorrágica<sup>11,12</sup>. La amiloidosis frecuentemente produce hepatomegalia debido al depósito de amiloide en el hígado siendo los depósitos a nivel pulmonar muy poco frecuentes así como la sintomatología relacionada.<sup>13</sup> Por último, la histiocitosis de células de Langerhans, caracterizada por la infiltración de órganos por estas células, se presenta en pacientes con hábito tabáquico, como en el caso presentado. Sin embargo en esta entidad habitualmente se observan lesiones micronodulares y microquísticas de predominio en campos superiores y medios<sup>14</sup>.

En conclusión, la etiología más probable de los nódulos pulmonares bilaterales asociados a la clínica de insuficiencia respiratoria aguda rápidamente progresiva, en el contexto de una paciente cirrótica, con antecedentes de CHC y recientemente tratada con AAD, asociado a una elevación de la alfa-fetoproteína, es la recidiva tumoral probablemente con un patrón difuso inadvertido por el TAC, con metástasis pulmonares.

## Examen anatómico y patológico postmortem

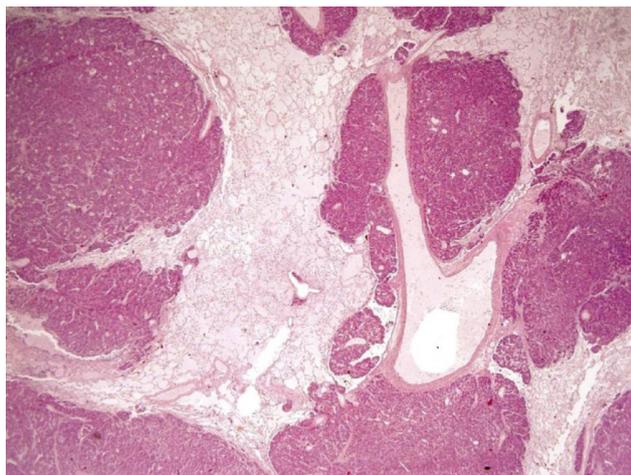
A la apertura de la cavidad torácica se observó en la superficie pleural de ambos pulmones abundantes lesiones puntiformes amarillentas que tienden a coalescer y formar grandes placas (**Imagen 1**). A la disección de los órganos se observaron los dos pulmones aumentados de peso, siendo el izquierdo de 1000g y el derecho de 1360g. Al corte, ambos mostraban las mismas lesiones observadas en superficie externa, extendiéndose por el parénquima pulmonar desde la periferia hacia la zona central. El corazón de 300g, no mostraba alteraciones externas ni lesiones macroscópicas, a la apertura se observaron perímetros valvulares y espesor miocárdico dentro de la normalidad. En el tracto gastrointestinal se observa leve contenido hemorrágico en cavidad gástrica e intestino delgado. Hígado intensamente atrofico que pesa 746g y que muestra superficie y parénquima totalmente reemplazado por formaciones micronodulares de diferentes tamaños y de coloración amarillenta ligeramente verdosa. Se observan lesiones de características neoplásicas predominantemente en el lóbulo derecho. Páncreas y bazo con peso dentro de la normalidad sin alteraciones macroscópicas. Riñones atroficos que pesan 134 g el derecho y 139 el izquierdo, con mala delimitación corticomedular, sin dilataciones pielocaliciales ni otras particularidades.

Imagen 1



El estudio histológico de las lesiones pulmonares mostró extensa infiltración de vasos linfáticos y del parénquima pulmonar por una proliferación de células epiteliales, de gran tamaño, con abundante citoplasma eosinófilo y núcleo aumentado de tamaño e irregular (**Imagen 2**). El estudio del hígado mostró un parénquima hepático completamente sustituido por formaciones micronodulares y extensa fibrosis, compatible con patrón de cirrosis de etiología mixta, vírica (VHC) y alcohólica, observándose áreas de pobremente diferenciado con invasiones angiolímfáticas

Imágen 2



degeneración maligna con hepatocarcinoma multinodular extensas. Tras los hallazgos hepáticos, se realizó estudio inmunohistoquímico de las lesiones pulmonares, las cuales mostraron inmunopositividad para antígeno hepatocitario, siendo negativo para TTF-1, Napsina, Ck7

y Ck5-6, lo que confirmaba su origen hepatocelular. El resto de órganos mostró congestión vascular, con ligeros signos de hipoxia.

Con los datos macro y microscópicos, se realizó el diagnóstico de carcinoma hepatocelular, pobremente diferenciado con afectación multinodular parenquimatosa extensa, sobre cirrosis micronodular de etiología vírica (VHC) y enólica, con metástasis masivas pulmonares con linfangitis carcinomatosa extensa.

## Conclusión

La linfangitis carcinomatosa es una forma relativamente frecuente (estimada entre el 8 y 14%)<sup>15,16</sup> de diseminación de los carcinomas de mama, estómago y pulmones<sup>17</sup>, siendo extremadamente infrecuente en los carcinomas hepatocelulares<sup>18</sup>. La diseminación del tumor mediante la vía linfática resulta en perfusión-ventilación insuficiente, dando una clínica similar a la del tromboembolismo pulmonar, con disminución de la función pulmonar hasta el fallo respiratorio.

## Bibliografía

- Miyake H, Kaku A, Okino Y, Hori Y, Nakano F, Takuma M, et al. Clinical manifestations and chest radiographic and CT findings of round pneumonia in adults. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1999;59:448-51.
- Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs. late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest*. 2000;117:1434-42.
- López M, Hernández MA, Álvarez P, Ludeña MD, Barrueco M. 49 years-old man with fever, malaise and pulmonary nodules. *Rev Clin Esp*. 2017;217(8):484-8.
- Frailé MT, Muñoz C. Infection by *Coxiella burnetii* (fever Q). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:29-32.
- Gafoor K, Patel S, Girvin F, Gupta N, Naidich D, Machnicki S, et al. Cavitary Lung Diseases: a clinical-radiologic algorithmic approach. *Chest*. 2018 (article in press)
- Gutiérrez Lara G, et al. Neoplasia pulmonar múltiple primaria. *Med Integral*. 2002;40(7):305-9.
- Scott CD, Harpole DH. The biology of pulmonary metastasis. *Thorac Surg Clin*. 2016;26:1-6.
- Diego de la Campana J, et al. Manifestaciones pulmonares en pacientes con linfomas. *Rev Cubana Med*. 2002;41(2);79-86.
- Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribero A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol*. 2016;65(4):719-26.
- American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) and World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; (160): 736-55.
- Choi YH, Im JG, Han BK, et al. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome. Radiologic and clinical findings. *Chest* 2000; 117: 117-24.
- Martínez F, Chung JH, Digumarthy SR, et al. Common and uncommon manifestations of Wegener granulomatosis at chest CT: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2012;32(1): 51-69.
- Xu L, Cai BQ, Zhong X, Zhu YJ. Respiratory manifestations in amyloidosis. *Chin Med J*. 2005;118(24):2027-33.
- Vassallo R, Ryu JH, Cloby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2000;342:1969-78.
- Winterbauer RH, Effenbein IB, Ball WC Jr. Incidence and clinical significance of tumor embolization to the lungs. *Am J Med*. 1968 Aug; 45(2): 271-90.
- Kane RD, Hawkings HK, Miller JA, Noce PS. Microscopic pulmonary tumor emboli associated with dyspnea. *Cancer*. 1975 Oct;36(4): 1473-82.
- Thomas A, Lenox R. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis as a primary manifestation of colon cancer in a young adult. *CMAJ*. August 12, 2008. 179(4)
- Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2000;216:698-703.