
Caso Clínico / Clinical Case

FALÊNCIA HEPÁTICA FULMINANTE - A PROPÓSITO DE UM CASO

D. BRITO¹, J. M. ROMÃOZINHO¹, P. AMARO¹, M. FERREIRA¹, P. NEVES¹, A. ROSA¹, S. SARAIVA², M. R. SILVA³, D. FREITAS¹

Resumo

A falência hepática aguda secundária a infiltração maligna do fígado é rara. As neoplasias malignas do foro hematológico, nomeadamente os linfomas e as leucemias, são as etiologias mais frequentemente implicadas. Descreve-se um caso de falência hepática aguda em que os dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos indicavam a presença de linfoma disseminado. Surpreendentemente, a histologia veio revelar que se tratava de uma invasão maciça do fígado por carcinoma neuroendócrino de células pequenas, situação de extrema raridade.

Summary

Acute hepatic failure secondary to malignant infiltration of the liver is very unusual. Haematological malignant neoplasias, namely lymphomas and leukaemia's, are the most frequent aetiologies. The authors will be describing a case of acute hepatic failure in which the clinical, laboratory and radiological findings indicated the presence of disseminated lymphoma. Surprisingly, the histology revealed complete invasion of the liver by neuroendocrine small cell carcinoma, an extremely rare occurrence.

GE - J Port Gastrenterol 2005, 12: 167-171

INTRODUÇÃO

O termo falência hepática fulminante (FHF) foi originalmente definido como uma disfunção hepatocelular severa, em que a encefalopatia surgia dentro de 8 semanas após os primeiros sintomas - mormente icterícia, na ausência de doença prévia do fígado (1).

Posteriormente, alguns autores sugeriram que o termo FHF devia ser reservado apenas para os casos em que a encefalopatia surgia no prazo de 2 semanas após o início da icterícia, propondo o termo falência hepática subfulminante para as situações em que aquela síndrome se desenvolvia entre as 2 semanas e os 3 meses após o aparecimento daquele sinal (2). Mais recentemente, dada a necessidade de uma uniformização da nomenclatura, outros autores propuseram uma redefinição da FHF, a qual passaria a compreender três síndromas distintas, segundo o intervalo de tempo (em semanas) que mediava entre o aparecimento da icterícia e o início da encefalopatia: 1) falência hepática hiperaguda - dentro da primeira semana; 2) falência hepática aguda - entre a 2ª e a 4ª semanas; 3) falência hepática subaguda - entre a 5ª e a 12ª semanas (3). Pese embora as tentativas de uniformização propostas, não se chegou, ainda, a uma nomenclatura que fosse universalmente aceite e, como tal, sistematicamente aplicada.

A falência hepática aguda (FHA) - habitualmente associada a uma taxa de mortalidade da ordem dos 80% - pode ser devida a multiplicidade de causas, sendo suas etiologias mais comuns a toxicidade por drogas e a infecção por vírus hepatotrópicos. A FHA secundária a infiltração maligna do fígado é rara, sendo o seu diagnóstico por vezes efectuado apenas *post mortem* (4). Neste particular, as doenças malignas do foro hematológico, nomeadamente linfomas e leucemias, são as entidades nosológicas mais frequentemente implicadas (4,5-9). Causas muito menos comuns incluem as neoplasias hepáticas secundárias, nomeadamente, os adenocarcinomas, melanomas e os tumores anaplásticos (4, 10-12).

Apresenta-se um caso de falência hepática aguda por invasão maciça do fígado, devida a um carcinoma neuroendócrino de células pequenas, de origem incerta.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 53 anos de idade, comerciante, leucodérmico, referenciado ao Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) em Setembro de 2002, após internamento prévio no Hospital de Torres Novas, com o dia-

(1) Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

(2) Hospital Rainha Santa Isabel, Torres Novas, Portugal.

(3) Serviço de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Recebido para publicação: 29/10/2004

Aceite para publicação: 19/01/2005

gnóstico de falência hepática aguda de etiologia não esclarecida. Tratava-se de doente previamente saudável, com hábitos etílicos moderados, sem história de ingestão medicamentosa, nem de contacto com produtos tóxicos, transfusão de sangue ou comportamento sexual de risco. Queixas de astenia e cansaço fácil, com 2 semanas de evolução, motivaram observação e realização de exames complementares de diagnóstico e consequente internamento no Hospital da área de residência. Ao exame objectivo, como sinais anormais, referência apenas a icterícia e hepatomegália volumosa (5 dedos abaixo do rebordo costal). A avaliação analítica então efectuada revelou: Hb - 16,3 g/dl (13,0-18,0); Ht - 50,2% (40,0-54,0); VCM - 92,3 fl (76,0-96,0); leucócitos - 17,2 G/L (4,0-11,0) com 82% de neutrófilos; plaquetas - 129 G/L (150-400); protrombinemia - 54 %; VSG - 5 mm/h (<20); glicose - 152 mg/dl (60-109); sódio - 137 mmol/l (135-145); potássio - 3,3 mmol/l (3,5-5,3); creatinina - 0,9 mg/dl (<1,3); azoto ureico - 46 mg/dl (5-23); bilirrubina total - 5,6 mg/dl (0,3-1,0), bilirrubina directa - 2,9 mg/dl (0,0-0,5); γ -glutamyltranspeptidase - 1077 U/L (<30); fosfatase alcalina - 264 U/L (56-119); desidrogenase láctica - 2608 U/L (100-190); aspartato aminotransferase - 177 U/L (10-42); alanina aminotransferase - 471 U/L (10-40); albumina - 2,7 mg/dl (3,4-4,8); proteínas totais - 5,3 g/dl (6,2-8,1). A ecografia abdominal mostrou "fígado de dimensões muito aumentadas, contornos regulares e ecoestrutura heterogénea, sem dilatação das vias biliares e com ascite nos recessos peritoneais". Uma semana após o internamento em Torres Novas verificou-se deterioração do quadro clínico, com oligúria, ascite volumosa, edema dos membros inferiores e encefalopatia de grau I - II, associada com agravamento laboratorial progressivo, pelo que o doente foi transferido para o Serviço de Gastrenterologia dos HUC. Dos exames complementares de diagnóstico aqui realizados, salienta-se a negatividade dos testes serológicos (vírus A, B, C, *Epstein-Barr* e *Herpes Simplex*, e Citomegalovírus) e da pesquisa de autoanticorpos, e a normalidade dos níveis

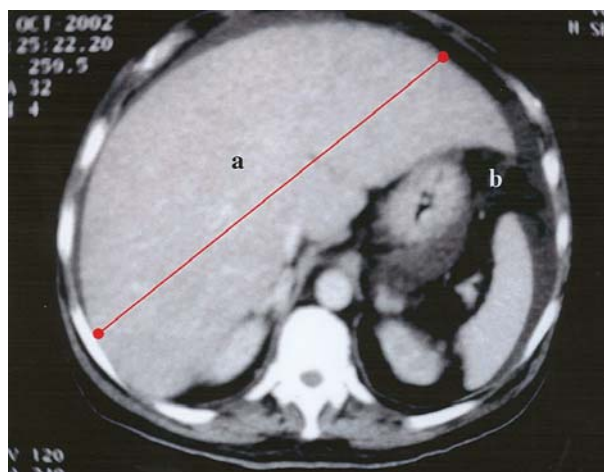


Figura 1 - Hepatomegália volumosa e heterogénea (a) com ascite (b).

séricos de ceruloplasmina, cobre e alfa-1 antitripsina. Também os valores dos marcadores tumorais, incluindo a alfafetoproteína, não alcançavam o limiar de positividade. A paracentese diagnóstica revelou a presença de um transudato (gradiente de albumina: 1,4), com uma contagem de células no líquido ascítico compatível com peritonite bacteriana espontânea (total de células: 1300/mm³ com 82% de neutrófilos), mas com cultura, citologia para células malignas e marcadores tumorais, negativos. A tomografia computadorizada tóraco-abdominal mostrou "um fígado de dimensões muito aumentadas à custa de ambos os lobos, ascite volumosa, derrame pleural bilateral e adenomegalias no mediastino, sem esplenomegália aparente" (Figura 1).

Apesar da terapêutica instituída (soros, pantoprazole, lactulose, cefotaxima, furosemida, espironolactona, multivitaminas, ácido fólico, ácido ursodesoxicólico, plasma fresco, albumina humana e vitamina K), verificou-se deterioração clínica e analítica progressiva (Quadro 1), pelo que, após permanência de 5 dias na enfermaria, o doente foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos de Gastrenterologia (UCIGE). Levantada a

Quadro1 - Evolução dos parâmetros analíticos

	16/09/02	25/09/02	27/09/02	02/10/02	06/10/02
Hemoglobina (g/dl)	16,3	15,9	14,5	12,1	9,6
Plaquetas (G/L)	129	110	102	102	34
Bilirrubina total (mg/dl)	5,6	23,8	24,0	26,1	36,4
Creatinina (mg/dl)	-	1,4	1,6	1,7	2,5
Albumina (mg/dl)	2,7	2,5	1,9	2,3	2,4
Tempo de Protrombina (s)	-	21,4 (13,9)	16,9 (13,9)	16,7 (13,9)	19,7 (13,9)
Desidrogenase láctica (U/L)	2608	2820	2424	2717	3464

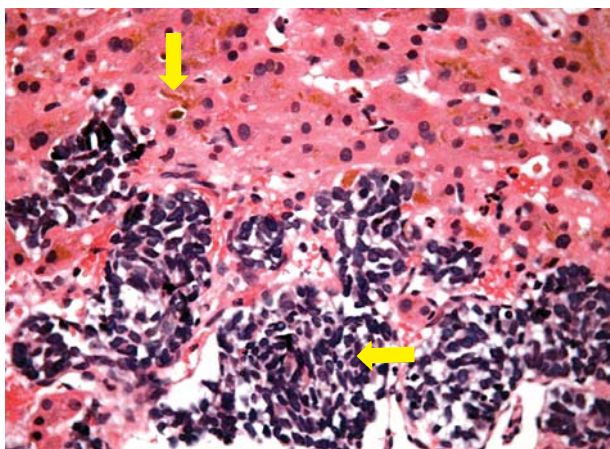


Figura 2 (HE 400 X) - Infiltração hepática por neoplasia de células pequenas e redondas (seta horizontal). Parênquima com fenômenos de bilirrubinostase (seta vertical).

hipótese de infiltração linfomatosa hepática - com base nos dados clínicos, analíticos e imagiológicos, foi efectuada de imediato biopsia hepática por via percutânea (com recurso à administração de plasma fresco) e um medulograma, tendo este último mostrado "infiltração da medula por células blásticas, fenotipicamente identificadas como linfoblastos". Dado o quadro de agravamento da função hepática e o aparecimento de febre elevada, insuficiência respiratória com necessidade de ventilação assistida e insuficiência renal, entendeu-se que o doente não reunia condições para ser submetido a quimioterapia agressiva, acabando por falecer ao 7º dia de internamento em falência multiorgânica, com o diagnóstico provisório de linfoma disseminado.

O estudo anátomo-patológico, com recurso a técnicas imunohistoquímicas (Figuras 2, 3, 4 e 5), veio posteriormente revelar que se tratava de "uma infiltração multifocal do fígado por carcinoma neuroendócrino de célu-

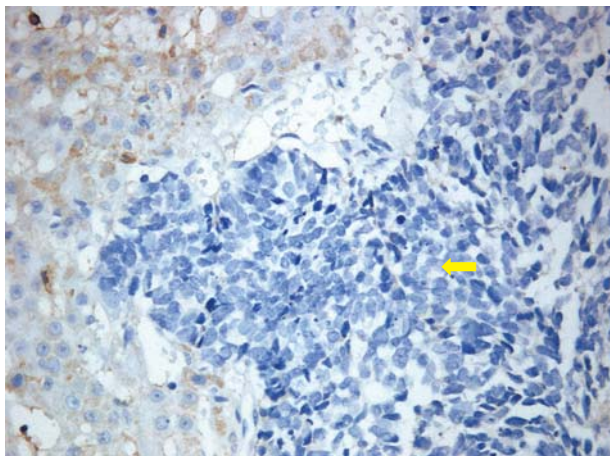


Figura 4 (LCA 400 X) - Negatividade das células neoplásicas para o antígeno leucocitário comum (seta).

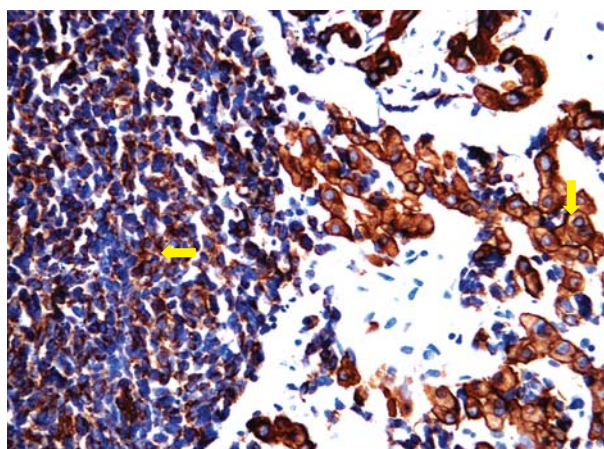


Figura 3 (CAM 5.2 400 X) - Células neoplásicas positivas para as citoqueratinas de baixo peso molecular (seta horizontal), com controlo positivo nos hepatócitos (seta vertical).

las pequenas (imunopositividade das células neoplásicas para as citoqueratinas de baixo peso molecular - CAM 5,2, positividade para os marcadores neuroendócrinos cromogranina e sinaptofisina, e negatividade para o antígeno leucocitário comum)", cuja localização primária não foi possível determinar, por não ter sido efectuada autópsia anátomo-clínica.

DISCUSSÃO

O envolvimento hepático por doenças malignas, primárias ou secundárias, é comum, embora raramente esteja na origem de situações de falência hepática aguda (FHA) (13). Neste particular, as doenças malignas de foro hematológico são as etiologias mais frequentemente implicadas, designadamente, os linfomas (não *Hodgkin* (5) e *Hodgkin* (6)), a histiocitose maligna (7) e as

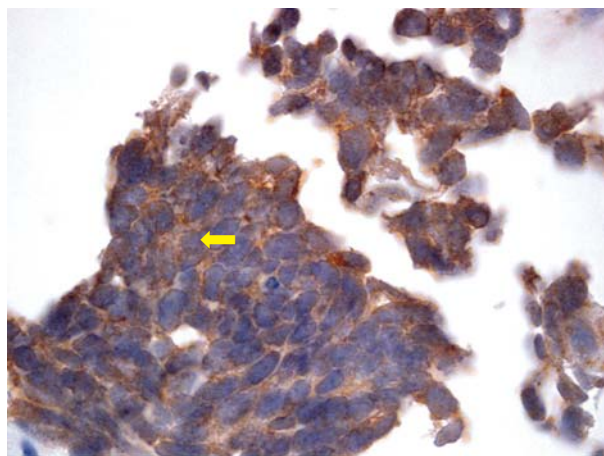


Figura 5 (Sinaptofisina 1000 X) - Células neoplásicas positivas para sinaptofisina (seta).

leucemias agudas e crônicas (8,9). Causas raras de FHA são os adenocarcinomas, os melanomas e os tumores anaplásticos (10-12).

No presente caso, os dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos, nomeadamente a hepatomegália volumosa e heterogênea, a desidrogenase láctica elevada, a presença de adenomegalias do mediastino e a infiltração da medula por células blásticas, fenotipicamente identificadas como linfoblastos, indicavam o diagnóstico de doença linfoproliferativa. Contudo, não se instituiu qualquer protocolo de quimioterapia, visto o *timing* da sua administração se encontrar manifestamente ultrapassado, em resultado do quadro de falência multiorgânica em que o doente se encontrava. O estudo anatomo-patológico da punção biópsia hepática, com recurso a técnicas imunohistoquímicas, indispensáveis para o diagnóstico, vieram revelar que não se tratava de um linfoma, situação potencialmente curável com quimioterapia precoce e específica (14), mas sim de uma invasão maciça do fígado por carcinoma neuroendócrino de células pequenas. Convirá salientar, a este propósito, que estão descritos na literatura situações de doentes com infiltração metastática do fígado por carcinoma, os quais foram submetidos a quimioterapia com base na suspeição clínica inicial de doença linfoproliferativa subjacente (4).

O diagnóstico de FHA por infiltração maligna do fígado é difícil e requer um alto grau de suspeição. A presença de linfadenopatias, associada a icterícia, febre e hepato-esplenomegália, aponta para possível infiltração linfomatososa hepática (15). A ultrasonografia abdominal e a tomografia computadorizada tóraco-abdominal, ainda que não forneçam um diagnóstico definitivo, poderão ser úteis na revelação de adenomegalias e/ou na confirmação da presença de hepato-esplenomegália (4). Dadas as implicações terapêuticas e de prognóstico que a entidade nosológica causal tem nestes doentes, qualquer dúvida relativa à patologia subjacente deverá ser rapidamente clarificada por biópsia hepática, óssea e/ou ganglionar, de modo a alcançar um diagnóstico etiológico preciso com a máxima celeridade possível (49). Tal reveste uma importância particular, devido ao facto da infiltração maligna do fígado, ocorrida no contexto duma doença neoplásica disseminada, constituir uma contra-indicação absoluta à realização de transplante hepático (4), o qual, como é sabido, representa, a única alternativa terapêutica eficaz na maioria das situações de FHA. Os casos de FHA por infiltração maligna do fígado apresentam, com raras exceções, um prognóstico ominoso, ocorrendo a morte em poucas semanas, geralmente por falência multiorgânica (15). Todavia, um diagnóstico etiológico seguro precoce e, decorrente-

mente, a instituição atempada de uma quimioterapia específica, poderá levar a uma regressão completa do quadro de FHA, particularmente nos casos de infiltrações linfomatosas malignas (5,8,14).

Correspondência:

Daniel Brito
Serviço de Gastrenterologia
dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Tel.: 23 940 06 34
Fax: 23 970 15 17
E-mail: dsbrito@iol.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Trey C., and Davidson C. S. The management of fulminant hepatic failure. In Popper H., and Schaffner F. (eds.), *Progress in Liver Disease*, vol. 3. New York, Grune & Stratton, 1970, p. 292.
2. Bernuau J., Rueff B., and Benhamou J.-P. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 97-106.
3. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-5.
4. 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.
5. Salo J, Nomdedeu B, Bruguera M, Ordi J, Gines P, Castells A, et al. Acute liver failure due to non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 774-6.
6. Trewby PN, Portmann B, Brinkley DM, Williams R. Liver disease as presenting manifestation of Hodgkin's disease. *Q J Med.* 1979; 48: 137-50.
7. Colby TV, LaBrecque DR. Lymphoreticular malignancy presenting as fulminant hepatic disease. *Gastroenterology* 1982; 82: 339-45.
8. Zafrani ES, Leclercq B, Vernant JP, Pinaudeau Y, Chomette G, Dhumeaux D. Massive blastic infiltration of the liver: a cause of fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1983; 3: 428-32.
9. Greer JP, Cousar JB, Miller RF, Vogler LB, Goodin JC, Graber SE, et al. T4+ (helper phenotype) chronic lymphocytic leukemia: case report with liver failure and literature review. *Med Pediatr Oncol* 1988; 16: 356-62.
10. Krauss EA, Ludwig PW, Sumner HW. Metastatic carcinoma presenting as fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1979; 72: 651-4.
11. Bouloux PM, Scott RJ, Goligher JE, Kindell C. Fulminant hepatic failure secondary to diffuse liver infiltration by melanoma. *J R Soc Med* 1986; 79: 302-3.
12. Stein AM, Fawaz K, Tabrizi A, Blanchard R, Hou S.. Multifocal malignant hemangioendothelioma presenting as acute hepatitis. A clinicopathologic study. *Am J Gastroenterol* 1977; 67: 370-4.
13. Myszor MF, Record CO. Primary and secondary malignant disease of the liver and fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 441-46.
14. Souto P, Romaozinho JM, Figueiredo P, Ferreira M, Sousa I,