

Manifestaciones radiológicas de la toxicidad hepática por quimioterapia.

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Irune Perez Arroyuelos, Silvia Lopez Romero, Nerea Insausti Jaca, Pablo Sadaba Sagredo, Iciar Aguirre Oloriz, Zalema Fernandez Temprano

Objetivos Docentes

Es importante conocer los diferentes tipos de agentes quimioterápicos y como afectan a los diversos órganos. El hígado es el órgano afectado con mayor frecuencia durante los tratamientos con quimioterapia dado que se trata del mayor órgano responsable del aclaramiento de estos fármacos y es de gran utilidad para el radiólogo reconocer como se manifiesta la toxicidad hepática.

Revisión del tema

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

AGENTES CITOTÓXICOS:

El mecanismo de acción de los agentes quimioterápicos clásicos incluye la interrupción del ciclo celular y la síntesis de ADN y ARN. Sin embargo, además de atacar a las células tumorales con un rápido crecimiento estos agentes citotóxicos también afectan a las células de la médula ósea y del tracto gastrointestinal.

AGENTES CITOTÓXICOS

TIPO	MECANISMO	EJEMPLOS
Alquilantes	Daño al ADN, no específico de fase	Platinos (cisplatino, carboplatino, oxiplatino), nitrosoureas (carmustina, lomustina), busulfan
Antimetabolitos	Replicación del ADN/ARN en fase S	Análogos de pirimidinas (gemcitabina), metotrexato, citarabina
Antibióticos	Interfieren con enzimas	Doxorrubicina,

antitumorales	necesarias para la replicación del ADN	adriamicina, mitomicina C, bleomicina
Inhibidores de la isomerasa	Interfieren con enzimas necesarias para la replicación del ADN	Topotecan, irinotecan, etopoxido
Inhibidores mitóticos	Alcaloides que inhiben la mitosis en células tumorales	Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina), taxanos (docetaxel, paclitaxel)

FÁRMACOS DIANA:

Las nuevas terapias moleculares se han desarrollado como resultado de un mejor conocimiento de la biología tumoral. Son agentes dirigidos contra moléculas específicas responsables de la regulación de las actividades celulares.

FÁRMACOS DIANA

CLASE	EJEMPLOS Y USOS FRECUENTES
Anticuerpos monoclonales	Cetuximab: colon, cabeza y cuello Trastuzumab: mama Rituximab: linfoma
Inhibidores de la tirosin quinasa	Gefitinib: pulmón no células pequeñas Sunitinib: riñón Sorafenib: riñón Imatinib: GIST, LMC
Agentes contra otras moléculas	Everolimus: riñón Temsorilimus: riñón L-asparaginasa: LLA
Inmunoterapia	Interleucina 2: riñón Interferon: riñón, LMC
Inmunomoduladores	Lenalidomida: mieloma

El inicio y presentación de la toxicidad puede diferir entre ambos tipos de terapias.

Antes de centrarnos en la quimiotoxicidad hepática incluimos un breve repaso de las complicaciones de la quimioterapia según tipo de tumor y agente utilizado.

TIPO DE TUMOR:

- Carcinoma colorectal:

Síndrome venooclusivo hepático, esplenomegalia, pancreatitis- Oxiplatino
Esteatosis hepática, esteatohepatitis- Irinotecan
Colitis-Cetiximab

- Neoplasia de mama:

Esteatosis hepática. retracción capsular hepática- Tamoxifeno

Congestión hepática por fallo cardíaco congestivo- Trastuzumab

- Carcinoma de células renales:

Pancreatitis- Sunitinib, sorafenib

Sangrado, pancreatitis, trombosis, ascitis- Sunitinib

Fallo renal- Everolimus

- Melanoma

Rash, colitis, hepatitis, hipofisitis- Ipilimumab

- Adenocarcinoma de páncreas

Vasculitis, trombosis venosa portal- Gemcitabina

Enteritis- Erlotinib

HEPATOTOXICIDAD Y HALLAZGOS POR IMAGEN

La toxicidad hepática por quimioterapia puede presentarse de diferentes maneras y se puede producir en cualquier paciente con tratamiento quimioterápico. El daño hepático puede ser un resultado directo del agente quimioterápico en si o una reacción combinada a analgésicos, antibióticos, antieméticos y resto de medicación. Algunos agentes causan daño hepatocelular agudo o incluso colestasis mientras que otros pueden producir daño sinusoidal y endotelial junto con trombosis como en el síndrome obstructivo sinusoidal (enfermedad venooclusiva hepática).

La presentación clínica de la toxicidad hepática varía desde paciente asintomático con leve aumento de transaminasas hasta pacientes que asemejan hepatitis aguda viral. Las complicaciones más frecuentes:

ESTEATOSIS HEPÁTICA

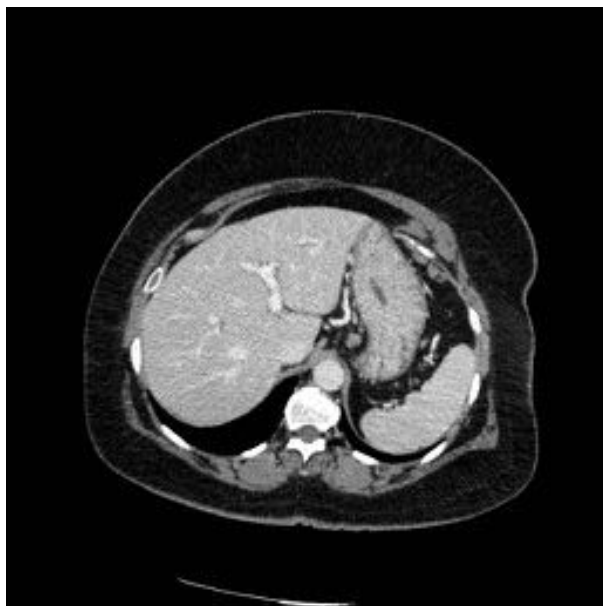


Fig. 1 *Mujer de 56 años con adenocarcinoma de sigma sobre pólipo con base afectada. TC abdominal previo a inicio de tratamiento con XELOX (capecitabina y oxiplatino). Parénquima hepático de densidad normal.*



[Fig. 2](#) Tc abdominal de la misma paciente de la figura 1 tras 5 meses de tratamiento. Disminución de densidad de parénquima hepático en relación con esteatosis difusa. Tras 6 meses de tratamiento se detecta una alteración de la función hepática G2 junto con glucemias elevadas que lleva a la suspensión de los ciclos restantes e inicio de controles.

La quimioterapia (por ejemplo el 5-fluorouracilo, derivados de platinos y taxanos) causa un estrés oxidativo en las células tumorales y células normales que conduce a la esteatosis hepática. Es la forma de toxicidad hepática más frecuente. Se define como la acumulación de glóbulos de grasa en los hepatocitos mientras que la esteatohepatitis es una secuela histológica más seria que se manifiesta con degeneración de hepatocitos. El hígado graso puede ser detectado en los estudios radiológicos y puede explicar una elevación de transaminasas. Se manifiesta como un aumento de ecogenicidad hepática (ecografía) o una disminución de la densidad del parénquima hepático (TC). La demostración de hígado graso es importante ya que puede alterar la función hepática y los futuros planes de resección quirúrgica, especialmente en los pacientes que reciben terapia neoadyuvante por enfermedad metastásica hepática. También puede alterar o interrumpir la quimioterapia para evitar mayor daño hepático.

PSEUDOCIRROSIS



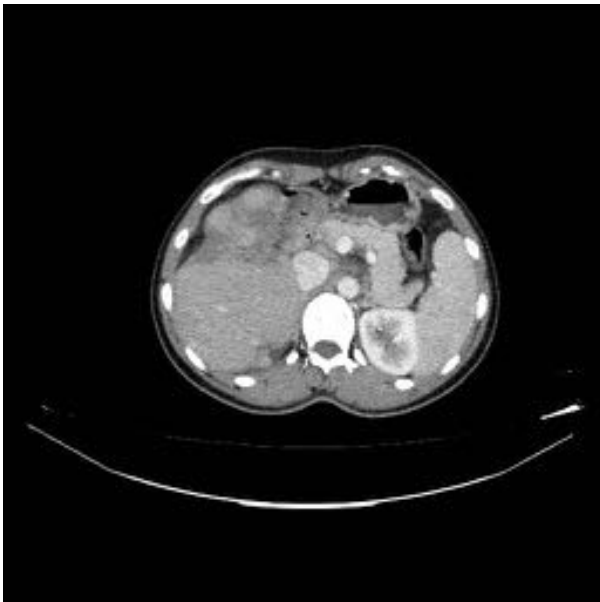
[Fig. 3](#) *Mujer de 38 años con cáncer de mama de alto riesgo. TC abdominal previo al inicio de quimioterapia, hígado normal.*



[Fig. 4](#) *Misma paciente que figura 3. TC realizado 4 meses después de finalizar quimioterapia con docetaxel y trastuzumab. Continúa con trastuzumab y herceptin. La paciente presenta alteración de perfil hepático, astenia de 3 meses de evolución, ictericia y coluria. La TC muestra alteración del contorno hepático con áreas de retracción (figura 6) y patrón de realce heterogéneo. No se detectan metástasis hepáticas.*



[Fig. 5](#) TC realizado 4 meses después de finalizar quimioterapia con docetaxel y trastuzumab. Continúa con trastuzumab y herceptin. La paciente presenta alteración de perfil hepático, astenia de 3 meses de evolución, ictericia y coluria. La TC muestra alteración del contorno hepático con áreas de retracción (figura 6) y patrón de realce heterogéneo. No se detectan metástasis hepáticas.



[Fig. 6](#) TC realizado 4 meses después de finalizar quimioterapia con docetaxel y trastuzumab. Continúa con trastuzumab y herceptin. La paciente presenta alteración de perfil hepático, astenia de 3 meses de evolución, ictericia y coluria. La TC muestra alteración del contorno hepático con áreas de retracción (figura 6) y patrón de realce heterogéneo. No se detectan metástasis hepáticas.

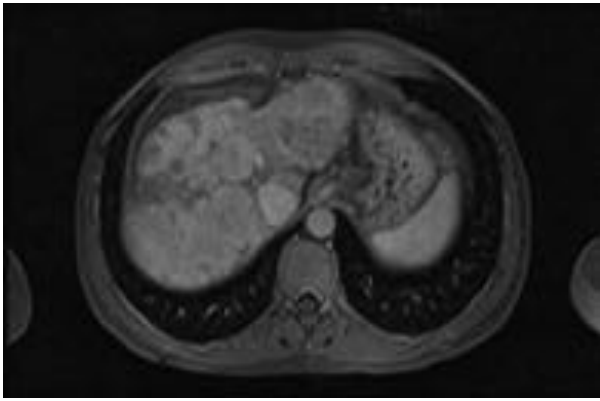


Fig. 7 RM secuencia axial T1 con gadolinio. Misma paciente de figuras 3-6. Muestra una alteración del contorno hepático con hígado regenerativo con extensas áreas de fibrosis. A pesar de que ni la TC ni la RM sugerían la presencia de metástasis la biopsia hepática demostró metástasis de carcinoma de mama. La paciente falleció en poco tiempo.

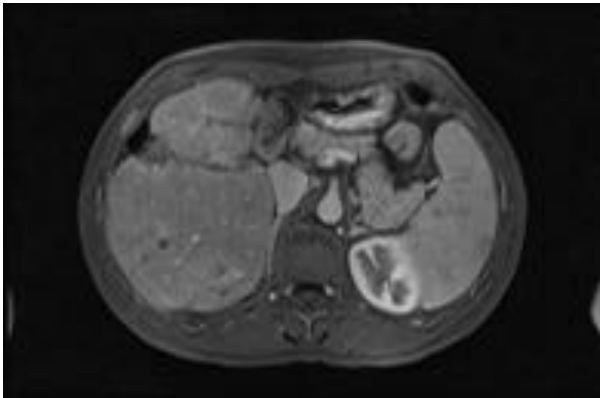


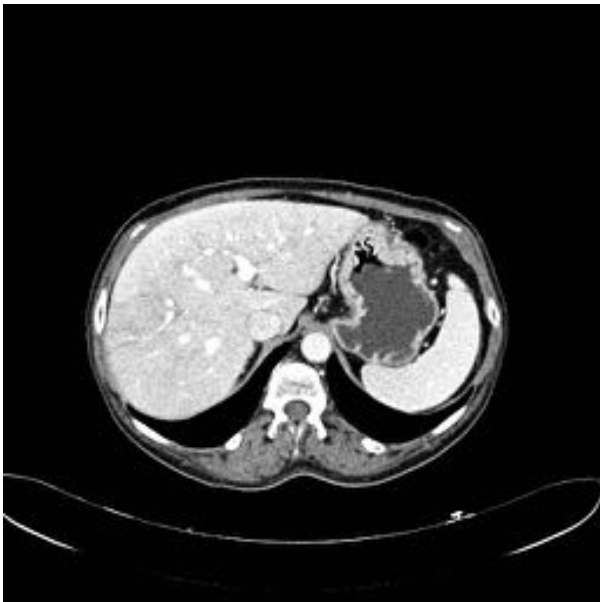
Fig. 8 RM secuencia axial T1 con gadolinio. Misma paciente de figuras 3-7. Retracción capsular. A pesar de que ni la TC ni la RM sugerían la presencia de metástasis la biopsia hepática demostró metástasis de carcinoma de mama. La paciente falleció en poco tiempo.

La retracción capsular hepática o pseudocirrosis se puede ver en tumores primarios hepáticos y en pacientes con metástasis hepáticas en tratamiento quimioterápico. Se ve especialmente en cáncer de colon y mama metastásicos aunque también se ha visto en cáncer de páncreas metastásico tras tratamiento con gemcitabina y oxiplatino. También puede ocurrir secundariamente al efecto hepatotóxico de la quimioterapia sin que exista metástasis hepática subyacente. La retracción ocurre típicamente adyacente a una lesión metastásica tras el tratamiento quimioterápico y puede aparecer en 1-3 meses. Los hallazgos histológicos sugieren que se debe a una hiperplasia nodular regenerativa. Estos cambios remedian una cirrosis hepática en casos de enfermedad metastásica extensa y pueden asociar signos de hipertensión portal incluyendo ascitis, colaterales portosistémicas y esplenomegalia. Es importante reconocer la retracción capsular como una complicación postratamiento. El tratamiento incluye el cese de la quimioterapia lo que puede normalizar los hallazgos.

SÍNDROME OBSTRUCTIVO SINUSOIDAL



[Fig. 9](#) TC abdominal con contraste. Mujer de 57 años con cáncer de sigma localizado intervenido. Paciente asintomática con alteración de pruebas de perfil hepático tras 5 meses de tratamiento con XELOX (oxiplatino y capecitabina). Patrón heterogéneo de realce de parénquima hepático, en mosaico, con venas suprahepáticas permeables. Síndrome obstructivo sinusoidal.



[Fig. 10](#) TC abdominal con contraste. Mujer de 57 años con cáncer de sigma localizado intervenido. Paciente asintomática con alteración de pruebas de perfil hepático tras 5 meses de tratamiento con XELOX (oxiplatino y capecitabina). Patrón heterogéneo de realce de parénquima hepático, en mosaico, con venas suprahepáticas permeables. Síndrome obstructivo sinusoidal.



[Fig. 11](#) *Misma paciente de figuras 9 y 10. TC de control 4 meses después de suspender el tratamiento por toxicidad hepática. Mejoría progresiva de pruebas de perfil hepático.*



[Fig. 12](#) *Síndrome obstructivo sinusoidal. Idéntico patrón al causado por quimioterapia en este caso en mujer de 35 años con enfermedad de Crohn en tratamiento con inmunosupresor (azatioprina). Patrón de realce heterogéneo en mosaico y parcheado en segmentos V y VI.*



Fig. 13 *Síndrome obstructivo sinusoidal. Idéntico patrón al causado por quimioterapia en este caso en mujer de 35 años con enfermedad de Crohn en tratamiento con inmunosupresor (azatioprina). Patrón de realce heterogéneo en mosaico y parcheado en segmentos V y VI.*

Previamente denominada enfermedad venooclusiva hepática es un patrón de daño hepático vascular causado por el depósito microvascular de material fibroso dificultando el flujo normal en las pequeñas venas intrahepáticas. Histológicamente se caracteriza por dilatación y congestión sinusoidal, fibrosis perisinusoidal y disrupción de hepatocitos. Como síntomas frecuentes se incluyen ictericia, hepatomegalia, dolor abdominal, ascitis y encefalopatía.

Se da con mayor frecuencia en pacientes con trasplante de médula ósea y altas dosis de quimioterapia en pacientes con leucemia. Con los agentes quimioterápicos clásicos ocurre en el 54% de los pacientes con cáncer de colon metastásico tratados con oxiplatino.

Los hallazgos radiológicos en TC consisten en hepatoesplenomegalia, ascitis, engrosamiento de pared vesicular, varices periesofágicas y recanalización de vena umbilical así como un patrón de realce parcheado con estrechamiento de venas suprahepáticas.

Es una entidad con una alta morbi-mortalidad.

ESCLEROSIS BILIAR

Puede ser el resultado de daño tóxico en el sistema biliar o por cambios isquémicos secundarios a fibrosis del plexo venoso peribiliar, resultando ambos casos en una estenosis ductal. Los hallazgos radiológicos son como los de la colangitis esclerosante con estenosis segmentarias de los ductos biliares. El hallazgo de edema periductal y estriación grasa en el ligamento hepatoduodenal, realce y engrosamiento parietal del coledoco y estenosis de la luz sugieren el diagnóstico de esclerosis biliar causada por quimioterapia en el contexto clínico de posible colangitis. Como tratamiento se pueden utilizar las infusiones intrahepáticas de corticoides junto a la quimioterapia.

PATRONES DE HEPATOTOXICIDAD

Patrón	Características	Agentes
Síndrome obstructivo sinusoidal	Daño microvascular y fibrosis.	Oxiplatino, dacarbazina, ciclofosfamida, vincristina.
	Cáncer de mama y colon	Gemcitabina, FOLFOX (ácido folínico, 5

Pseudocirrosis	metastásicos.	fluorouracilo y oxiplatino).
Esteatosis	Acumulo graso en hepatocitos.	Irinotecan, oxiplatino, cetiximab, tamoxifeno.
Esclerosis biliar	Hallazgos radiológicos idénticos a la colangitis esclerosante.	Floxuridina.

Imágenes en esta sección:

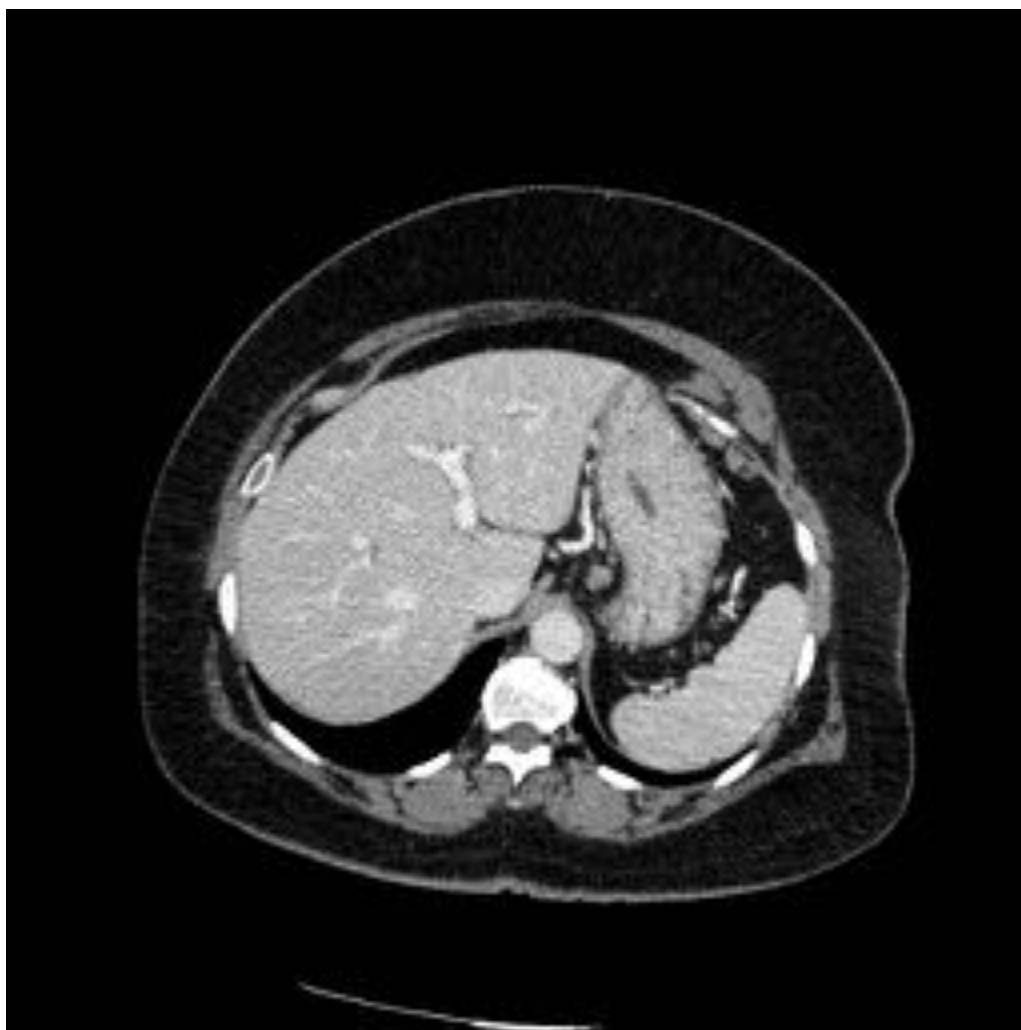


Fig. 1: Mujer de 56 años con adenocarcinoma de sigma sobre pólipo con base afectada. TC abdominal previo a inicio de tratamiento con XELOX (capecitabina y oxiplatino). Parénquima hepático de densidad normal.



Fig. 2: Tc abdominal de la misma paciente de la figura 1 tras 5 meses de tratamiento. Disminución de densidad de parénquima hepático en relación con esteatosis difusa. Tras 6 meses de tratamiento se detecta una alteración de la función hepática G2 junto con glucemias elevadas que lleva a la suspensión de los ciclos restantes e inicio de controles.



Fig. 3: Mujer de 38 años con cáncer de mama de alto riesgo. TC abdominal previo al inicio de quimioterapia, hígado normal.

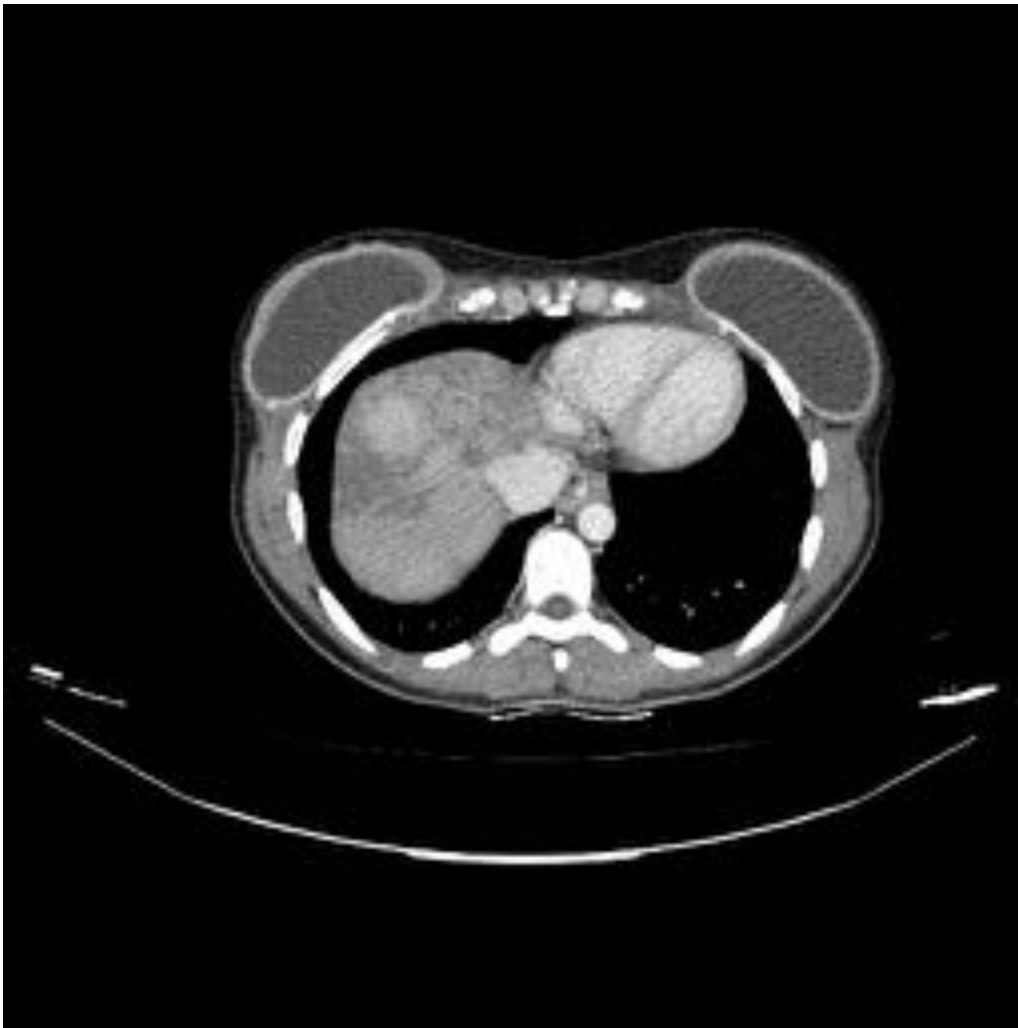


Fig. 4: Misma paciente que figura 3. TC realizado 4 meses después de finalizar quimioterapia con docetaxel y trastuzumab. Continúa con trastuzumab y herceptin. La paciente presenta alteración de perfil hepático, astenia de 3 meses de evolución, ictericia y coluria. La TC muestra alteración del contorno hepático con áreas de retracción (figura 6) y patrón de realce heterogéneo. No se detectan metástasis hepáticas.



Fig. 5: TC realizado 4 meses después de finalizar quimioterapia con docetaxel y trastuzumab. Continúa con trastuzumab y herceptin. La paciente presenta alteración de perfil hepático, astenia de 3 meses de evolución, ictericia y coluria. La TC muestra alteración del contorno hepático con áreas de retracción (figura 6) y patrón de realce heterogéneo. No se detectan metástasis hepáticas.



Fig. 6: TC realizado 4 meses después de finalizar quimioterapia con docetaxel y trastuzumab. Continúa con trastuzumab y herceptin. La paciente presenta alteración de perfil hepático, astenia de 3 meses de evolución, ictericia y coluria. La TC muestra alteración del contorno hepático con áreas de retracción (figura 6) y patrón de realce heterogéneo. No se detectan metástasis hepáticas.

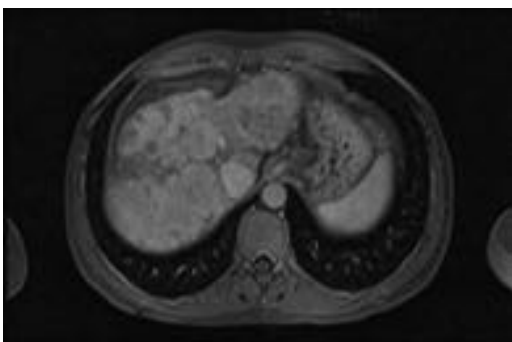


Fig. 7: RM secuencia axial T1 con gadolinio. Misma paciente de figuras 3-6. Muestra una alteración del contorno hepático con hígado regenerativo con extensas áreas de fibrosis. A pesar de que ni la TC ni la RM sugerían la presencia de metástasis la biopsia hepática demostró metástasis de carcinoma de mama. La paciente falleció en poco tiempo.

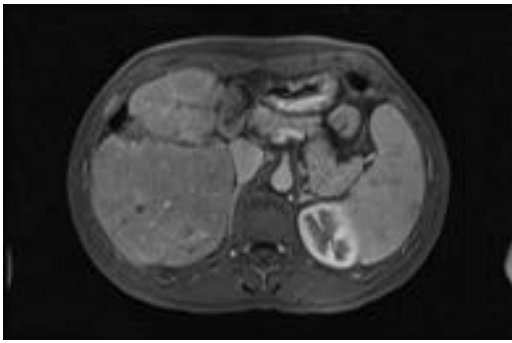


Fig. 8: RM secuencia axial T1 con gadolinio. Misma paciente de figuras 3-7. Retracción capsular. A pesar de que ni la TC ni la RM sugerían la presencia de metástasis la biopsia hepática demostró metástasis de carcinoma de mama. La paciente falleció en poco tiempo.



Fig. 9: TC abdominal con contraste. Mujer de 57 años con cáncer de sigma localizado intervenido. Paciente asintomática con alteración de pruebas de perfil hepático tras 5 meses de tratamiento con XELOX (oxiplatino y capecitabina). Patrón heterogéneo de realce de parénquima hepático, en mosaico, con venas suprahepáticas permeables. Síndrome obstructivo sinusoidal.

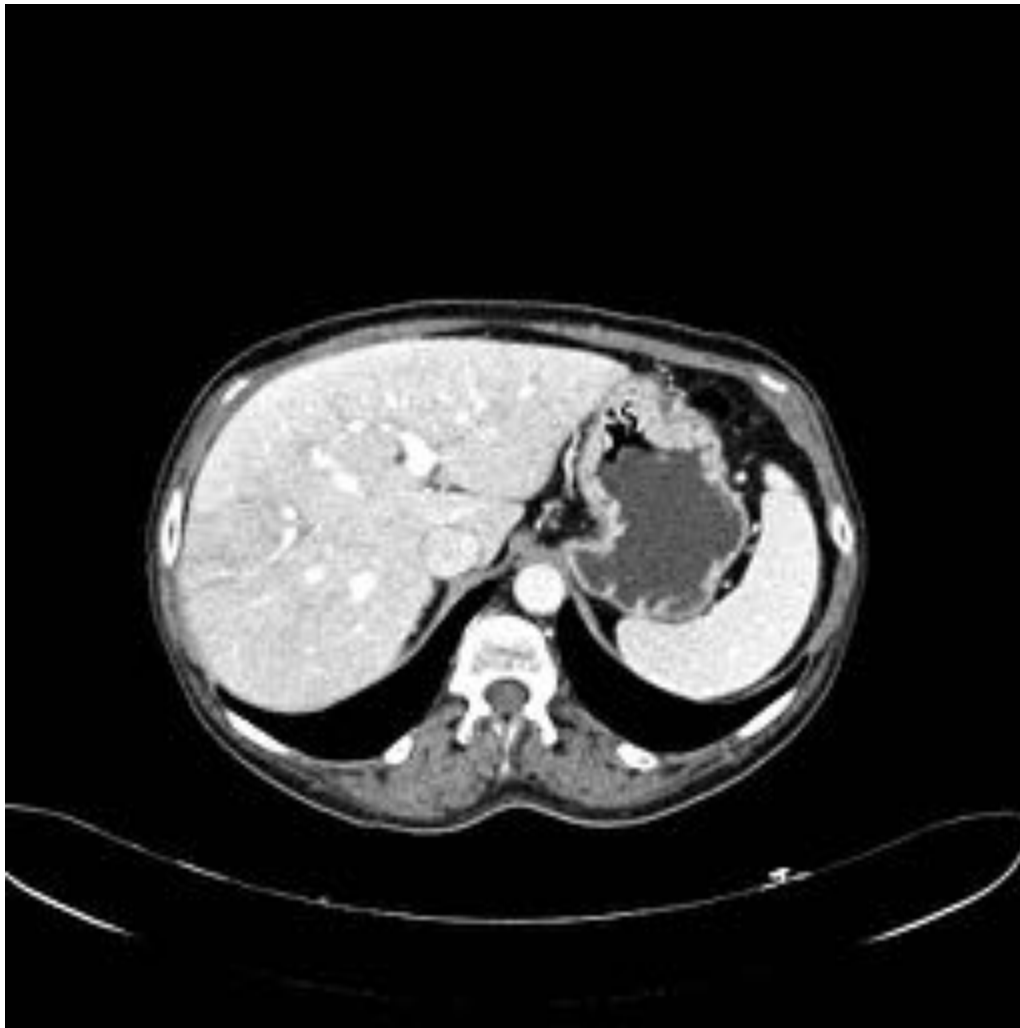


Fig. 10: TC abdominal con contraste. Mujer de 57 años con cáncer de sigma localizado intervenido. Paciente asintomática con alteración de pruebas de perfil hepático tras 5 meses de tratamiento con XELOX (oxiplatino y capecitabina). Patrón heterogéneo de realce de parénquima hepático, en mosaico, con venas suprahepáticas permeables. Síndrome obstructivo sinusoidal.



Fig. 11: Misma paciente de figuras 9 y 10. TC de control 4 meses después de suspender el tratamiento por toxicidad hepática. Mejoría progresiva de pruebas de perfil hepático.



Fig. 12: Síndrome obstructivo sinusoidal. Idéntico patrón al causado por quimioterapia en este caso en mujer de 35 años con enfermedad de Crohn en tratamiento con inmunosupresor (azatioprina). Patrón de realce heterogéneo en mosaico y parcheado en segmentos V y VI.



Fig. 13: Síndrome obstructivo sinusoidal. Idéntico patrón al causado por quimioterapia en este caso en mujer de 35 años con enfermedad de Crohn en tratamiento con inmunosupresor (azatioprina). Patrón de realce heterogéneo en mosaico y parcheado en segmentos V y VI.

Conclusiones

La quimioterapia puede resultar tóxica para múltiples órganos, resultando el hígado frecuentemente afectado y es importante saber reconocer los diferentes patrones de afectación hepática. El correcto reconocimiento de estas entidades por parte del radiólogo puede permitir a los clínicos el adecuado manejo de sus pacientes oncológicos disminuyendo la morbi-mortalidad de los mismos.

Bibliografía / Referencias

1. Sharma A, Houshyar R, Bhosale P, Choi J-I, Gulati R, LallC. Chemotherapy induced liver abnormalities: an imaging perspective. *Clinical and Molecular Hepatology* 2014;20:317-326.

2. Torrasi JM, Schwartz LH, Gollub MJ, Ginsberg MS, Bosl GJ, Hricak H. CT findings of chemotherapy induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology* 2011;volume 258:number 1-January:41-56.
3. Viswanathan C, Truong M, Sagebiel T, Bronstein Y, Vikram R, Patnana M, Silverman P, Bhosale P. Abdominal and pelvic complications of nonoperative oncologic therapy. *Radiographics* 2014;34:941-961.