



TUMORES HEPÁTICOS PRIMARIOS POCO FRECUENTES SOBRE HÍGADO SANO: CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS Y HEPATOCARCINOMA SARCOMATOIDE.

¹ Sáez Gómez A B, ⁴ Marín García D,
² Jiménez Pérez M, ³ Ranea Jimena S A

¹ Sección de Aparato Digestivo.
Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina.
² Servicio Aparato Digestivo y ³ Servicio Anatomía Patológica del Hospital Carlos Haya de Málaga.
⁴ Servicio Aparato Digestivo del Hospital de Antequera.

RESUMEN

Fundamentos: la mayoría de los tumores hepáticos primarios se presentan sobre un hígado con hepatopatía previa. El virus B y C constituyen los factores de riesgo más frecuentes. La incidencia de tumor hepatocelular sobre hígado sano oscila entre el 8-11%.

Casos Clínicos: estos dos casos clínicos se muestran como ejemplo de tumores hepáticos primarios muy poco frecuentes en hígado no cirrótico. La presentación atípica de la lesión hepática tumoral en estos dos casos hizo necesario un minucioso estudio médico. Para el diagnóstico final fue básico un detallado análisis histológico.

Conclusión: el hepatocarcinoma de células claras y carcinoma con transformación sarcomatosa son entidades poco frecuente cuya etiología y criterios diagnósticos no están del todo establecidos.

PALABRAS CLAVE: tumores hepáticos primarios; carcinoma de células claras; hepatocarcinoma sarcomatoide.

ABSTRACT

Background : greater part of primary liver tumors are manifested in patients who have a history of liver disease. Viral hepatitis type B and C are the most frequent risk factors. The incidence of hepatocellular carcinoma cases without a previous liver disease is about 8- 11%.

CORRESPONDENCIA:

Ana Belén Sáez Gómez
Tel: 610.336.320
Mail: anita_80saez@hotmail.com

Case Reports: these clinical cases are examples of uncommon primary liver tumors in a noncirrotic liver. Because of clinical presentation in both reported cases was atypical, it was necessary a detailed medical study. A histological analysis was basic for a certain diagnosis.

Conclusion: clear cell carcinoma of the liver and hepatic carcinoma with sarcomatous feature are infrequent tumors whose etiology and diagnosis criterly are not well-established.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones tumorales primarias hepáticas se originan a partir de los hepatocitos, epitelio biliar o tejido mesenquimal. El tumor hepático más frecuente en individuo adulto es el tumor metastásico. Dentro de los tumores primarios malignos hepáticos, el hepatocarcinoma es el más frecuente (85%), representando el 5% de todos los cánceres siendo el 5º tumor más frecuente en el mundo y el 2º del aparato digestivo. Su desarrollo está fuertemente relacionado a factores medioambientales, dietéticos y hábitos de vida. Presenta una incidencia variable entre grupos étnicos, región geográfica y sexo con una prevalencia superior en varones.

La mayoría de lesiones hepáticas malignas se asocian con la presencia de hepatopatía crónica establecida presentando un papel de gran relevancia la existencia de hepatitis crónica viral, siendo el riesgo de desarrollo tumoral directamente proporcional a la duración de la infección y gravedad de la hepatitis subyacente. El virus de la hepatitis B es uno de los carcinógenos más importantes, siendo más relevante en países asiáticos y africanos. El virus de la hepatitis C también constituye un importante papel en el desarrollo tumoral. España presenta una incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) intermedia con un diagnóstico de entre 3 y 30 CHC por cada 100.000 varones.

El abordaje diagnóstico de lesiones hepáticas está bien establecido mediante la realización de correcta anamnesis, determinaciones serológicas y técnicas de imagen; en un porcentaje alto es posible realizar un diagnóstico final sin necesidad de estudio anatomopatológico.

A continuación se presentan dos casos clínicos que muestran la presentación atípica de lesión hepática tumoral sobre hígado sin historia previa de hepatopatía conocida.

CASO 1

Paciente varón de 61 años, con antecedentes médicos de hipertensión arterial (HTA) y bocio multinodular; colecistectomizado y en tratamiento con antihipertensivo con buen control.

Acude a consulta por rectorragia ocasional y alteración del hábito intestinal con tendencia a deposiciones

diarreicas y molestias abdominales más intensas a nivel de hipocondrio derecho.

En el estudio analítico presenta hemograma, coagulación y bioquímica con perfil hepático, metabólico y lipídico normal salvo elevación de GGT (78 U/L); serología viral negativa para VHB (incluido cuantificación de ADN-VHB) y VHC. La autoinmunidad fue negativa así como los marcadores tumorales α -feto proteína y CEA siendo el CA 19.9 de 43.9.

Se realiza exploración mediante colonoscopia que evidencia diverticulosis colónica y varios pólipos que se extirpan con pinzas con histología de adenoma vellosos con displasia moderada y márgenes de resección libres. En ecografía de abdomen se aprecia un hígado de tamaño y ecoestructura normal, sin dilatación de vía biliar, observándose una lesión hepática hiperecogénica de contorno ligeramente lobulado y homogéneo con un diámetro aproximado de 10 cm en segmento VII recomendándose resonancia magnética (RMN) para caracterización.

La RMN (**Figura 1**) evidencia la gran lesión hepática con un comportamiento de señal que muestra una región central estrellada a modo de cicatriz que no realiza precozmente y un componente periférico con presencia de grasa y realce intenso precoz en fase arterial disminuyendo en fases posteriores sugestivo de lesión benigna probablemente hiperplasia nodular focal siendo la presencia de grasa una característica atípica para HNF. El resto de estructuras abdominales presentan una morfología normal.

Ante los hallazgos en las pruebas diagnósticas se decide vigilancia estrecha del paciente solicitando para confirmar dicho diagnóstico estudio hepatoesplénico con 5mCi de fitato de Tc 99m por medicina nuclear obteniendo

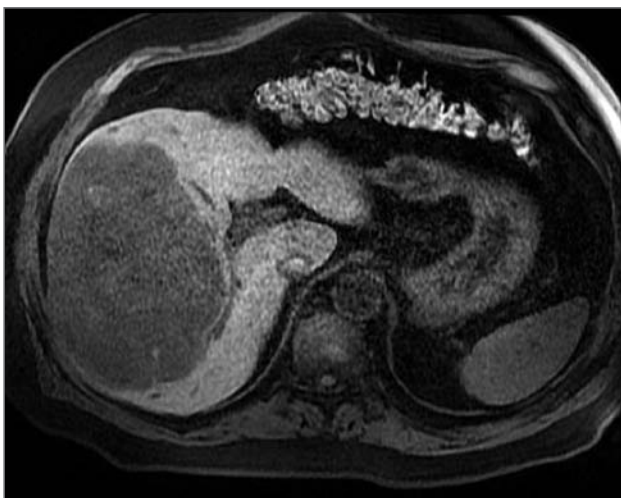


FIGURA 1.- RMN. Se evidencia la gran lesión hepática sugestivo de lesión benigna probablemente hiperplasia nodular focal.

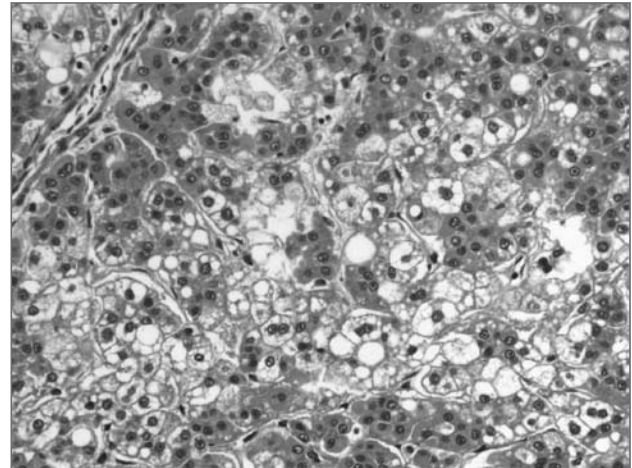


FIGURA 2.- Hepatocarcinoma bien diferenciado con áreas de células claras y patrón trabecular.

niendo secuencias vascular y hepática cuyos resultados descartan hiperplasia vascular focal, adenoma hepático y hemangioma como diagnóstico de lesión hepática. Se solicita una nueva RNM hepática y TAC toraco-abdominal que junto con hallazgos en pruebas anteriores plantean como posibilidades diagnósticas la existencia de lesión metastásica o hepatocarcinoma indiferenciado altamente sugestivo de hepatocarcinoma fibrolamelar. El estudio de extensión mediante TAC torácico no evidencia otras lesiones.

El caso clínico es presentado en unidad de tumores digestivos de nuestro hospital decidiéndose intervención quirúrgica, practicándose hepatectomía derecha. El análisis histológico de la pieza quirúrgica evidencia la presencia de hepatocarcinoma bien diferenciado con áreas de células claras (HCC) en una proporción superior al 60% y patrón trabecular con bordes de resección no afectados (**Figura 2**).

Actualmente el paciente se encuentra estable, libre de enfermedad y en seguimiento ambulatorio a través de nuestra consulta externa.

CASO 2

Paciente varón de 71 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial en relación a hiperaldosteronismo primario que se resolvió con extirpación de glándula suprarrenal izquierda en 2001, hipertrofia benigna de próstata y herniorrafia inguinal izquierda. No hábitos tóxicos. No antecedentes familiares de patología neoplásica digestiva. No antecedentes de hepatopatía.

Ingresa para estudio en nuestro servicio por un cuadro de síndrome constitucional de dos meses de evolución acompañado de anemia progresiva, febrícula y molestias abdominales inespecíficas en región epigástrica junto a deposiciones semilíquidas sin productos

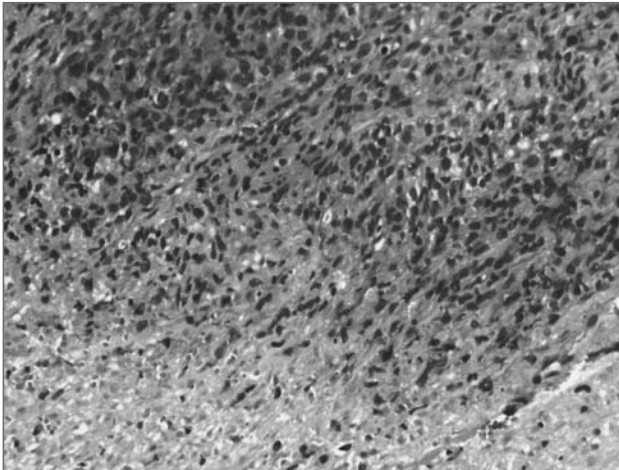


FIGURA 3.- Biopsia hepática: tejido tumoral muy anaplásico tipo carcinoma hepatocelular con transformación sarcomatoide.

patológicos. Aporta ecografía de abdomen que informa de presencia de una gran masa hepática de contornos polilobulados localizado en lóbulo hepático izquierdo. En analítica destaca la presencia de anemia microcítica hipocrómica ferropénica junto a trombocitosis, leucocitosis y PCR de 170; el perfil hepático, coagulación y marcadores tumorales estaban dentro del rango de la normalidad. Los marcadores virales hepáticos fueron negativos. Ante la sospecha de lesión hepática 2ª a neoplasia primaria gastrointestinal; se realiza estudio endoscópico mediante gastroscopia y colonoscopia sin encontrarse lesiones orgánicas.

En el estudio radiológico mediante TAC de abdomen y torácico se evidencia lesión hepática de aproximadamente 10x18 cm captadora de contraste que ocupa lóbulo hepático izquierdo y parte del derecho junto a trombosis de vena porta izquierda y derrame pleural izquierdo no presentando alteraciones en el resto de las estructuras. Ante los hallazgos obtenidos y la sospecha diagnóstica de presencia de tumor hepático primario se procede a la realización de biopsia hepática cuyo informe anatomopatológico hace referencia a tejido tumoral muy anaplásico tipo carcinoma hepatocelular con transformación sarcomatoide (**Figura 3**).

Con el diagnóstico emitido y ante la no posibilidad de tratamiento curativo mediante cirugía el paciente fue remitido a unidad de Oncología para decidir actitud terapéutica falleciendo varios meses después.

DISCUSIÓN

La mayor parte de CHC diagnosticados guarda relación con la presencia de factores de riesgo. El VHB y VHC constituyen dos de los carcinógenos más relevantes. Entre otros podemos nombrar la presencia de cirrosis hepática, el consumo de alcohol, la exposición a aflatoxina B1 y a compuestos químicos como el thorotrast, y la existencia de hepatopatías metabólicas y autoinmunitarias.

Los dos casos expuestos anteriormente presentan un punto en común, la ausencia de factores de riesgo conocidos para el desarrollo de CHC. En el primer caso clínico el diagnóstico tumoral fue de hepatocarcinoma de células claras (HCC) que se caracteriza por la presencia de células con abundante glucógeno y microesteatosis, variante histológica poco frecuente que se presenta en hígados no cirróticos y cuyo mecanismo de desarrollo parece estar relacionado con la presencia de enfermedades metabólicas, entre ellas, alteraciones del metabolismo glucémico, por ello se postula su asociación con la esteatohepatitis no alcohólica (1,2). No están claramente establecidos los criterios diagnósticos para el HCC, la prevalencia oscila entre 7,5-12,5% de los tumores hepáticos diagnosticados (2). La similitud en cuanto a histología a otras lesiones tumorales en especial tumor renal de células claras, hace esencial la exclusión de tumor de esta variante en otra localización para el diagnóstico definitivo de tumor primario hepático, siendo de gran ayuda para ello la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica en el estudio histológico del tejido hepático biopsiado. (3) En este caso la no existencia de lesiones tumorales extrahepáticas mediante la exclusión por pruebas de imagen junto con estudio histológico y aplicación de técnicas de inmunohistoquímica detalladas apoyó el diagnóstico definitivo de hepatocarcinoma primario de células claras. En cuanto al pronóstico, presenta variabilidad según los diversos artículos publicados (3,4). En nuestro caso, el tratamiento realizado con intención curativa mediante hepatectomía resultó ser un éxito.

El hepatocarcinoma con transformación sarcomatosa (HCTS) también conocido como carcinoma sarcomatoide o pseudocarcinoma presentado en el segundo caso clínico, constituye otra entidad poco frecuente dentro de los tumores primarios hepáticos con una frecuencia entre el 2,2 – 3.9% (5). Como en el primer caso clínico, el paciente no presentaba hepatopatía previa u otros factores de riesgo, estando los niveles de alfafetoproteína y resto de marcadores tumorales dentro del rango y con una serología viral negativa para VHB y VHC, coincidiendo con lo documentado en la literatura (6). No está bien caracterizada la patogénesis de la transformación sarcomatoide del carcinoma hepático pero se postula que el componente sarcomatoide representa una diferenciación sarcomatosa de las células epiteliales más que una combinación de sarcoma y hepatocarcinoma. Se han relacionado la exposición a drogas antineoplásicas o quimiembolización arterial con los procesos de degeneración, necrosis y regeneración de las células de carcinoma (7). En nuestro caso el paciente no tenía antecedentes de exposición a fármacos quimioterápicos. El modo de presentación habitual suele ser dolor en hipocondrio

derecho, fiebre y malestar general, que junto con las pruebas de imagen hace plantear como diagnóstico diferencial la existencia de un absceso hepático. Dentro del proceso diagnóstico también debemos incluir el colangiocarcinoma y pseudotumor inflamatorio así como otras lesiones hipervasculares como el carcinoma neuroendocrino, siendo por ello el estudio histológico fundamental para confirmar el diagnóstico.

Los estudios publicados indican que la supervivencia de los pacientes con HCTS es menor que en aquellos pacientes con hepatocarcinoma, pudiendo estar relacionado con la presencia frecuente de metástasis e invasión a otros órganos vecinos. Presenta una pobre respuesta a tratamiento mediante embolización transarterial y un porcentaje alto de recurrencia tras resección.

En conclusión el hepatocarcinoma de células claras y carcinoma con transformación sarcomatosa constituyen una entidad poco frecuente pero a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de tumores hepáticos primarios. En ambos casos el tumor se presenta sobre un hígado sano siendo las pruebas de imagen no concluyentes. El estudio histológico fue esencial para su correcto diagnóstico hecho que nos hace recordar la importancia de la biopsia hepática en los casos en los que anamnesis, estudio analítico y combinación de técnicas de exploración incluyendo pruebas de imagen no nos ofrece un diagnóstico definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orikasa H, Ohyama R, Tsuka N, Eyden BP, Yamazaki K. Lipid-rich clear cell hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis in a patient with diabetes mellitus. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2001; 33:195-200.
2. Emile JF, Lemoine A, Azoulay D, Debuire B, Bismuth H, Reynes M. Histological, genomic and clinical heterogeneity of clear cell hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 2001; 38:225-31.
3. Atsushi Takahashi, Hironobu Saito. Case of clear-cell hepatocellular carcinoma that developed in the normal liver of a middle-aged woman *World J Gastroenterol* 2008; 14(1):129-31.
4. Wu PC, Lai CL, Lam KC, Lok AS, Lin HJ. Clear cell carcinoma of liver. An ultrastructural study. *Cancer* 1983; 52:504-7.
5. Okuda K, Peters RL, Simson IW. Gross anatomical features of hepatocellular carcinoma from three disparate geographic areas: proposal a new classification. *Cancer* 1984; 54:2165-73.
6. Kazikoe S, Kojiro M, et al. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of 14 autopsy cases. *Cancer* 1987; 59:310-6.
7. Kojiro M, Sugihara S, Kakizoe S et al. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: an especial reference to a relationship with anticancer therapy. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1989;23:S4-S8.