

Hepatoblastoma del adulto: presentación de un caso

A case of adult hepatoblastoma

Rafael Pila-Pérez, MD,¹ Jaider Luis Saurith-Monterrosa, MD,^{1*} Pedro Rosales-Torres, MD,¹ Rafael Pila-Peláez, MD,¹ Javier Alberto Artola-González, MD.¹

¹ Hospital Manuel Ascunce Domenech; Camagüey, Cuba.

***Correspondencia:**

Jaider Luis Saurith-Monterrosa, MD,
jaidersaurith@hotmail.com

Fecha recibido: 13/01/19
Fecha aceptado: 18/02/19

Resumen

Fundamento: el hepatoblastoma del adulto (HBA) es un tumor hepático poco frecuente y con un mal pronóstico, lo cual contrasta con el hepatoblastoma infantil (HBI). Esta patología aún no ha sido comprendida completamente y hasta la fecha, no se han reportado de forma adecuada más de 50 casos en la literatura médica. **Objetivo:** presentar el caso de un paciente que fue egresado de nuestro hospital con el diagnóstico de carcinoma hepatocelular, aproximadamente con 3 meses de anterioridad. **Caso clínico:** paciente masculino de 60 años con historia de alcoholismo y de ser un fumador inveterado. Fue ingresado en nuestro hospital por dolor abdominal, en el momento del examen físico, puso de manifiesto un tumor palpable en la región del hipocondrio derecho. Este paciente había sido egresado aproximadamente 3 meses atrás, con el diagnóstico de carcinoma hepatocelular, en el curso de una cirrosis hepática. El hombre falleció por causa de la progresión de la enfermedad y la autopsia reveló la existencia de un HBA. **Conclusiones:** el HBA es un tumor infrecuente, de grave pronóstico y muchos casos son asintomáticos hasta el momento del diagnóstico. Dicho tumor, por lo regular, presenta un gran tamaño. Las enzimas hepáticas, la alfafetoproteína y los estudios imagenológicos revelan el diagnóstico de un hepatocarcinoma, el cual es un tumor frecuente en los adultos. Asimismo, el estudio histológico confirma el diagnóstico. Debido a su mal pronóstico, y a las mejores perspectivas de tratamiento en niños, hoy en día es lógico utilizar el tratamiento pediátrico en los adultos. Se necesitan más estudios de investigación para el manejo óptimo del HBA.

Palabras clave

Tumores del hígado, hepatoblastoma, cáncer hepático, adultos.

Abstract

Background: In contrast to childhood hepatoblastoma, adult hepatoblastoma (HBA) is a rare and not-fully-understood liver tumor with a poor prognosis. To date, about 50 cases have been adequately reported in the medical literature. **Objective:** We present the case of a patient who was discharged from our hospital with a diagnosis of hepatocellular carcinoma approximately 3 months before returning. **Clinical case:** A 60-year-old male patient with a history of alcoholism and heavy smoking was admitted to our hospital for abdominal pain. Physical examination revealed a palpable tumor in the right hypochondrium region. This patient had been discharged approximately 3 months previously with a diagnosis of hepatocellular carcinoma in the course of liver cirrhosis. The patient died, and the autopsy revealed an HBA. **Conclusions:** Adult hepatoblastoma is an infrequent tumor with a severe prognosis. Many cases are asymptomatic until the time of diagnosis, and the tumor is usually very large. Liver enzymes, alpha-fetus protein, and imaging studies lead to a diagnosis of hepatocellular carcinoma which is a common tumor in adults. Histological study confirms the diagnosis. Due to the poor prognosis for HBA in contrast to better prospects for treatment of hepatoblastoma in children, it is logical to use pediatric treatment in adults. More research is needed for the optimal treatment of HBA.

Keywords

Liver tumors, hepatoblastoma, liver cancer, adults.

INTRODUCCIÓN

Entre los tumores malignos del hígado, el hepatoblastoma es común en las edades tempranas de la vida. Este tipo de tumor ha recibido distintas denominaciones, pero la más frecuente es la de *tumor mixto maligno hepático*, debido a las diversas clases de células que podrían encontrarse en él. Por su parte, el término *blastoma* no solía utilizarse cuando este tipo de tumor aparecía en adultos. Sin embargo, se ha aceptado al comprobarse que no existen diferencias entre el hepatoblastoma del adulto (HBA) y el hepatoblastoma de la infancia (HBI) (1).

Así pues, el HBA es un tumor hepático poco frecuente y con un mal pronóstico, lo cual contrasta con el HBI. Además, aún no se comprende completamente (2). En efecto, desde la primera descripción del HBA, realizada por Marx en 1904, con la denominación de *tumor mixto del hígado* (1), no se han reportado adecuadamente más de 50 casos en la literatura médica (3).

En contraste con el HBI, los adultos con hepatoblastoma tienen un pronóstico fatal, con una media de vida de dos meses y una supervivencia al año de tan solo el 24 % (4). Se han referido muchas teorías sobre el origen embriogénico del hepatoblastoma y sobre el papel que las células pluripotenciales hepáticas desarrollan en esta entidad (5). En consecuencia, el objetivo de este trabajo es presentar el caso de un paciente con un HBA: el primero descrito y diagnosticado en nuestro hospital.

CASO CLÍNICO

Paciente de 60 años, agricultor, alcohólico y fumador inveterado, que ingresó en nuestro servicio por causa de un dolor abdominal y una masa tumoral en el hipocondrio derecho. El hombre, además, contaba con el antecedente de haber sido egresado de este hospital hacía tres meses, debido a un diagnóstico de hepatocarcinoma, instalado en una cirrosis hepática.

El paciente refirió malestar general, dispepsia, así como dolor epigástrico y en el hipocondrio derecho, con varios meses de evolución y pérdida de 12 kg de peso. Además, manifestó que no existió contacto con sustancias tóxicas y sí con múltiples animales domésticos. Asimismo, el examen físico puso de manifiesto una gran alteración del estado constitucional, palidez y sudoración. El hombre se presentó afebril, sin adenopatías en las cadenas ganglionares y con un ligero tinte icterico en las escleras.

Entre tanto, el aparato cardiorrespiratorio se mostró normal, con una presión arterial de 110/70 mm Hg, y una frecuencia cardiaca de 112 lpm. Se constató la presencia de una tumoración de consistencia dura y superficie lisa en el abdo-

men, la cual generaba dolor a la palpación en el hipocondrio derecho y que, además, rebasaba el reborde costal por 12 cm.

No se encontraron alteraciones en otros aparatos y sistemas, incluidos el aparato urológico y el fondo de ojo, los cuales resultaron normales. A continuación, se describen los estudios analíticos con resultados positivos (**Tabla 1**).

Tabla 1. Estudios analíticos realizados al paciente y que tuvieron resultados positivos

Paraclínicos realizados	Resultados	Valores de referencia
Hemoglobina	8 g/dL	13,8-17,2 (g/dL)
Glucemia	2,8 mmol/L	40,7-50,3 %
Volumen corpuscular medio	70 Ft	82-92 Ft
Fosfatasa alcalina	890 U/L	50-130 U/L
γ-glutamilttransferasa	560 U/L	8-35 U/L
Lactato deshidrogenasa	1105 UI/L	130-300 UI/L
Bilirrubina total	23 mmol/L	5,1-17,0 mmol/L
Bilirrubina directa	5,2 mmol/L	1,7-5,1 mmol/L
Transaminasa glutámico pirúvico	420 U/L	5-35 U/L
Transaminasa glutámico oxalacética	440 U/L	5-30 U/L
Alfafetoproteína	1813 ng/mL	1-20 ng/mL
Velocidad de sedimentación globular	101 mm/h	20 mm/h

El resto de los exámenes, incluidos iones, enzimas pancreáticas, coagulación y función renal, fueron normales. De otro lado, el antígeno de superficie para el virus de la hepatitis B y el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C resultaron negativos.

La radiografía de tórax mostró la existencia de un enfisema pulmonar, mientras que el electrocardiograma (ECG) confirmó una taquicardia sinusal. Asimismo, el ultrasonido abdominal reveló la presencia de una masa sólida de 12 a 15 cm, con bordes finos, consistencia firme y superficie nodular.

Entre tanto, la tomografía axial computarizada (TAC) mostró la presencia de una gran masa hepática con áreas de necrosis de aproximadamente 15 cm, con las mismas características del ultrasonido.

En consecuencia, se intentó realizar una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de hígado. Sin embargo, los familiares del paciente se negaron, en vista de que la condición del enfermo era muy grave y ya se sabía su diagnóstico.

El paciente falleció como consecuencia de la gravedad de su enfermedad. Por tanto, sobre la base de la política institucional de mejoras en la práctica médica, se realizó un estudio necrópsico en el cual se observó de forma macroscópica un hígado de gran tamaño (aproximadamente 15 cm), con bordes finos (**Figura 1**).

De otro lado, el estudio histopatológico fue compatible con un hepatoblastoma epitelial mixto del hígado, tal y como se observa a continuación (**Figuras 2 y 3**).

DISCUSIÓN

El hepatoblastoma es un tumor maligno del hígado, que suele afectar a niños menores de 2 años y si no se extirpa puede ser mortal (4). Dicho tumor tiene dos variantes anatómicas: el tipo epitelial y el tipo mixto epitelial y mesenquimal. Este último contiene focos de diferenciación mesenquimatosas, consistentes en mesénquima primitivo, osteoide, cartilago y músculo estriado (6).

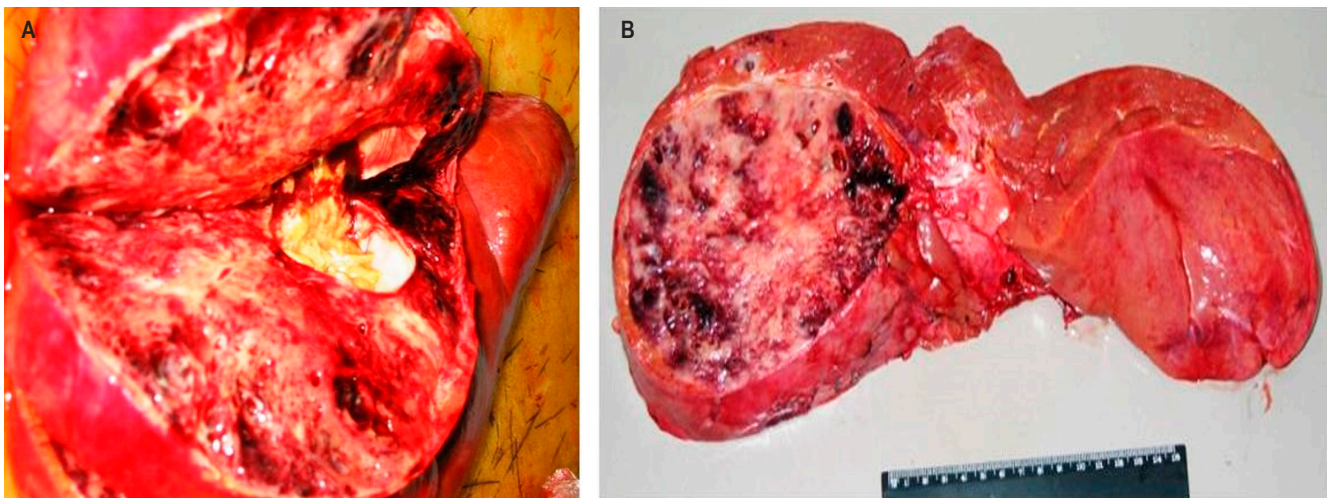


Figura 1. A. Corte del lóbulo derecho: obsérvese la masa tumoral, aparentemente bien delimitada, de aspecto abigarrado y con zonas blanquecinas hemorrágicas. **B.** Obsérvese la lesión tumoral típica.

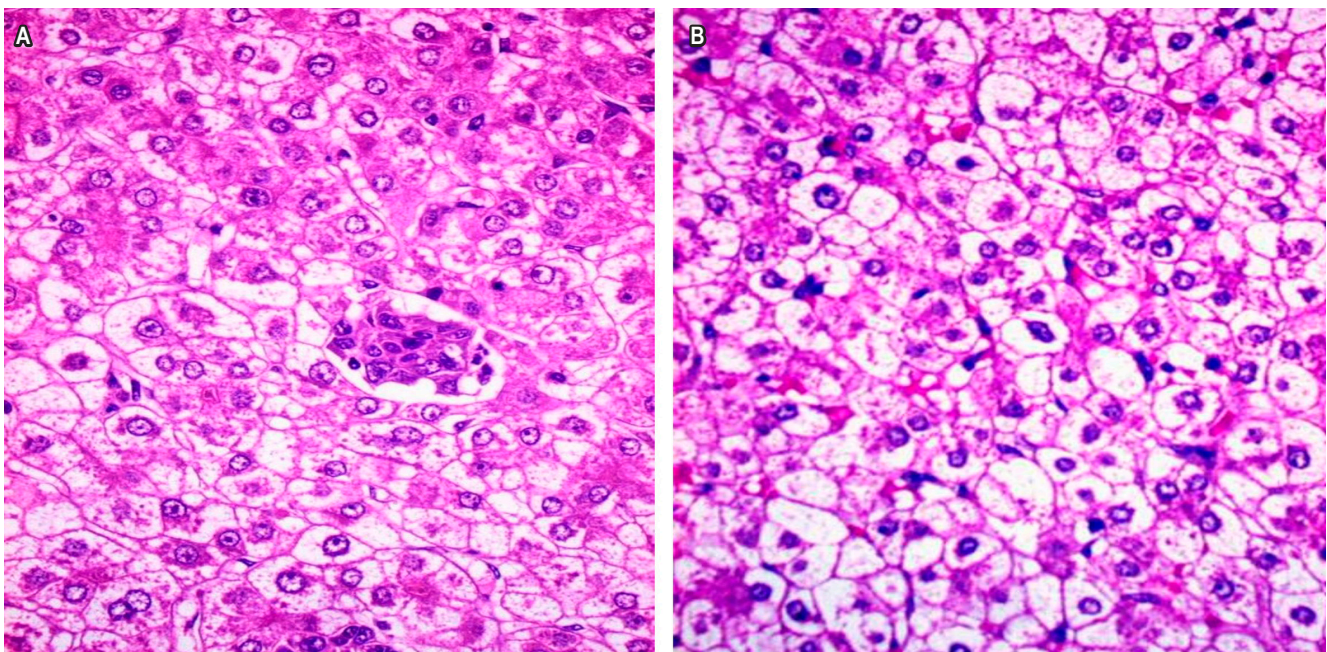


Figura 2. Microfotografías que muestran el área epitelial con un patrón fetal característico, células uniformes, poliédricas, y con abundante grasa y glucógeno.

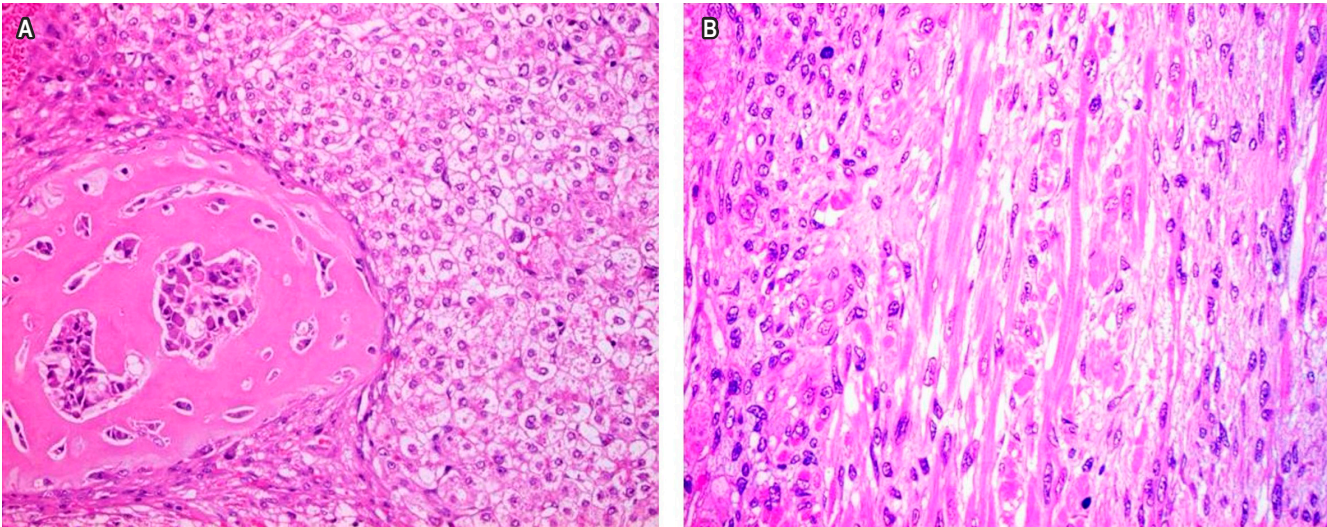


Figura 3. A. Imagen histológica de un campo del tumor, la cual muestra un patrón trabecular grueso y colágeno, con células inmaduras centrales, dentro de un área epitelial típica. **B.** Imagen histológica de otro campo del tumor, de tipo epitelial, que muestra un patrón de diferenciación embrionario, con células en disposición más discohesiva, y presencia de trabéculas. Obsérvese la cromatina irregular y el prominente nucléolo. H/E- 40X.

Estos tumores han recibido diferentes denominaciones, algunas un tanto confusas, como *tumor embrionario mixto de hígado*, *tumor mixto hepático del hígado*, *hepatoblastoma del adulto* y *hepatoblastoma mixto del adulto*. Este último término es el más aceptado en la actualidad (7).

De otra parte, el hepatoblastoma constituye un tumor raro en la infancia, con una incidencia anual de 0,5-1,5 por cada 1 000 000 de habitantes. Por lo general, se presenta entre el sexto mes de nacimiento y los 5 años (8).

Algunos autores señalan que el primer caso de HBA se reportó en 1958 (9). En efecto, hasta hoy, según informan Xiao y colaboradores (3), solo se han reconocido 50 casos de pacientes con esta patología.

El HBA se presenta de forma similar que en los casos pediátricos, en los cuales usualmente se observa una masa en el cuadrante superior derecho. Estos hepatoblastomas suelen ser asintomáticos y afectan a ambos sexos por igual, con una media en el diagnóstico de 52 años (5, 7).

Asimismo, no es habitual asociar el HBA con la cirrosis hepática. En efecto, es frecuente que existan calcificaciones tumorales visibles radiográficamente, cuyo hallazgo no es usual en otros tumores malignos del hígado (4, 7). Esto no fue reportado en nuestro caso descrito.

Por tanto, el HBA es un tumor de crecimiento lento, bien tolerado por el paciente y con pocos síntomas. Suele haber dolor, así como frecuentemente aparece una masa palpable que surge a los 2-4 meses del diagnóstico (10), tal y como

se observó en nuestro paciente en el momento en el que el tumor adquirió un gran tamaño y estuvo diseminado (10).

Estos síntomas se objetivaron en el enfermo y se asociaron con manifestaciones de un síndrome constitucional importante. Entre estas señales apreciadas en el paciente, se observaron astenia, anorexia, gran pérdida de peso e incluso ictericia por compresión del árbol biliar (1, 6, 7).

Entre tanto, en el 25 % de los casos, el HBA ha sido asociado con enfermedades del hígado como la cirrosis hepática, la hepatitis por virus B y C (1). La existencia de estas patologías no fue observada o demostrada en nuestro caso.

El diagnóstico del HBA siempre ha sido resultado del estudio histológico de piezas quirúrgicas o de necropsias (1-7). Este último escenario fue corroborado en nuestro caso descrito, en cuyo paciente fue efectuada una necropsia, que se realizó siguiendo la política institucional de mejoras en la práctica médica.

De igual forma, el estudio imagenológico es de gran valor, ya sea por ultrasonido abdominal, tomografía axial o resonancia magnética. Estas pruebas permiten observar una masa nodular de gran tamaño, con un rango de 5-24 cm de diámetro, circunscrita por una fina capsular fibrosa o pseudocapsular (1). Nuestro paciente presentó un tumor de 15 cm, sin calcificaciones y sin cápsula por la imagenología. Cabe mencionar, además, que la alfa-fetoproteína se encuentra elevada en más del 50 % de los casos de HBA reportados (1, 5).

Así bien, la histología del HBA ha sido comparada con la del HBI (10). En efecto, el HBI epitelial se ha subdividido en 4 categorías histológicas: la forma fetal (1/3 de los casos), el mixto fetal embriogénico (20%), el macrotrabecular (30%) y el de células pequeñas indiferenciadas (2-3%) (6, 9).

En cerca del 25% de los casos de HBA publicados, se revelan condiciones como fibrosis y cirrosis (4). Además, se describen hallazgos con diferentes componentes mesenquimales que semejan las características del fibrosarcoma, el osteosarcoma, el condrosarcoma, el angiosarcoma y el rhabdomyosarcoma (1, 10).

Los componentes celulares más comunes son los hepatoblastos originados desde el endodermo del piso hepático, o los de células bipotenciales del progenitor diploide, los cuales pueden diferenciarse en los hepatocitos o en los colangiocitos (1, 7, 8).

Una mutación en la vía Wnt/ β -catenina se ha constituido recientemente en una señal que orienta a los hepatoblastomas en la infancia y que ha sido reportada en el 50-90% de los casos (11).

Los hallazgos pleomórficos de los hepatoblastomas denotan el origen común de las células pluripotenciales, lo que permite observar los aspectos epiteliales (hepatocitos y colangiocitos), así como los fenotipos mesenquimales (endotelio y sinusoides) (5, 10, 11). No obstante, como se mencionó anteriormente, el diagnóstico siempre ha sido el resultado del estudio histológico de piezas quirúrgicas o de necropsias (1, 9).

Dentro de este contexto, el tratamiento del HBA, como el de todos los tumores hepáticos, es quirúrgico cuando el diagnóstico se realiza antes de la diseminación o del crecimiento exagerado del hepatoblastoma. De esta forma, se impide la resección hepática. En consecuencia, la completa resección oncológica es la piedra angular del tratamiento, fundamentalmente en aquellos casos en los que el enfermo no presenta síntomas.

En el momento del diagnóstico, la gran mayoría de los pacientes presentan un tumor irreseccable (12). El tratamiento quirúrgico ha demostrado resultados muy pobres: una supervivencia global del 24% al año. Sin embargo, el año de supervivencia en los casos de tumores irreseccables es del 0%, mientras que en los resecables es del 41% (1).

Se ha reportado que los pacientes que han sido tratados, y cuyos tumores han sido resecados en edades inferiores a los

45 años, tienen un mejor pronóstico (42%), frente a aquellos enfermos mayores de 45 años manejados de la misma forma y cuyo pronóstico ha sido positivo en un 0% (1, 7).

Entre tanto, en los tumores que no han sido operados, la quimioembolización arterial transcatéter sistémica con cisplatino y pirarubicina ha demostrado una buena respuesta a esta terapéutica (13).

Así pues, el tratamiento y el pronóstico del hepatoblastoma en la población infantil son mucho mejores que en los adultos. Se han practicado diversos tipos de terapias con vincristina, cisplatino y 5-fluoracilo como tratamientos adyuvantes, así como otros métodos que incluyen la hepatectomía o el trasplante de hígado.

Gracias a estas alternativas, la supervivencia a los 5 años ha alcanzado el 75%, con un 66% libre de recurrencias. En contraste, el pronóstico en los adultos suele ser pobre, por lo que la única opción de tratamiento válida en la actualidad es la cirugía radical (siempre que esta sea posible), tanto del tumor primario como de las metástasis (14).

CONCLUSIONES

El HBA es un tumor infrecuente en edades superiores a los 5 años, pero en los adultos tiene un pronóstico fatal. Muchas veces es asintomático y cuando se manifiestan los síntomas, el tumor ya presenta un gran tamaño, razón por la cual la terapéutica se torna difícil.

Esta patología sugiere una alta sospecha diagnóstica, ya que los estudios de protocolo, como las enzimas hepáticas y el tamizaje con alfafetoproteína, orientan hacia un tumor hepático. En el caso de nuestro paciente, se trató de un hepatocarcinoma y no de un hepatoblastoma, tal y como fue descrito. El paciente falleció, pero su diagnóstico se realizó bajo el estudio histológico, algo que suele omitirse en los procedimientos de estos casos, dado su mal pronóstico y la inexperiencia para su manejo en los adultos.

Por tanto, y en vista de las similitudes biológicas, para el manejo de la HBA parece lógico implementar los esquemas de estratificación y control que suelen emplearse en el abordaje de la población pediátrica.

Conflicto de interés

Los autores declaran que el proyecto no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Rougemont AL, McLin VA, Toso C, Wildhaber BE. Adult hepatoblastoma: learning from children. *J Hepatol*. 2012;56(6):1392-1403.
<http://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.028>
2. de Bree K, Westermann AM, Klümpen HJ, Verheij J, Phoa SS, Oomen M, van Gulik TM. Two Cases of Hepatoblastoma in Young Adults. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2018;7(3):404-408.
<http://doi.org/10.1089/jayao.2017.0125>
3. Duan XF, Zhao Q. Adult hepatoblastoma: a review of 47 cases. *ANZ J Surg*. 2018;88(1-2):E50-E54.
<http://doi.org/10.1111/ans.13839>
4. von Schweinitz D. Hepatoblastoma: recent developments in research and treatment. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21(1):21-30.
<http://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2011.10.011>
5. Darwiche H, Petersen BE. Biology of the adult hepatic progenitor cell: "ghosts in the machine". *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2010;97:229-249.
<http://doi.org/10.1016/B978-0-12-385233-5.00008-8>
6. Cotran RS, Kumar V, Collins J. Hígado y vías biliares. En: Cotran RS, Kumar V, Collins J. *Patología Estructural y Funcional de Robbins*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2006. p. 926.
7. Wang YX, Liu H. Adult hepatoblastoma: systemic review of the English literature. *Dig Surg*. 2012;29(4):323-330.
<http://doi.org/10.1159/000342910>
8. Litten JB, Tomlinson GE. Liver tumors in children. *Oncologist*. 2008;13(7):812-820.
<http://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0011>
9. Barnett WH, Erickson EE, Halpert B. Embryonic tumor of the liver in an adult. *Cancer*. 1958;11(2):306-309.
[http://doi.org/10.1002/1097-0142\(195803/04\)11:2<306::aid-cnrcr2820110211>3.0.co;2-r](http://doi.org/10.1002/1097-0142(195803/04)11:2<306::aid-cnrcr2820110211>3.0.co;2-r)
10. Zimmerman A, Saxena R. Hepatoblastoma. En: Bosman F, Carneiro F, Hurbán R, Theise. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. p. 228-35.
11. Cairo S, Armengol C, Buendia MA. Activation of Wnt and Myc signaling in hepatoblastoma. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:480-486.
<http://doi.org/10.2741/393>
12. Diehl AM. Neighborhood watch orchestrates liver regeneration. *Nat Med*. 2012;18(4):497-499.
<http://doi.org/10.1038/nm.2719>
13. Boulter L, Govaere O, Bird TG, Radulescu S, Ramachandran P, Pellicoro A, Ridgway RA, Seo SS, Spee B, Rooijen NV, Sansom OJ, Iredale JP, Lowell S, Roskams T, Forbes SJ. Macrophage-derived Wnt opposes Notch signaling to specify hepatic progenitor cell fate in chronic liver disease. *Nat Med*. 2012;18(4):572-579.
<http://doi.org/10.1038/nm.2667>
14. Caso-Maestro Ó, Justo-Alonso I, Cambra-Molero F, Manrique-Municio A, Calvo-Pulido J, Jiménez-Romero C. Adult hepatoblastoma: case report with adrenal recurrence. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(10):638-639.
<http://doi.org/10.4321/s1130-01082013001000014>