

NOTA CLÍNICA

Hepatoblastoma en el adulto

Javier A.-Cienfuegos¹, Tania Labiano², Nicolás Pedano¹, Gabriel N. Zozaya¹, Pablo Martí Cruchaga¹, Ángel Panizo² y Fernando Rotellar¹

¹Departamento de Cirugía General y ²Servicio de Anatomía Patológica. Clínica Universidad de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra

RESUMEN

El hepatoblastoma (HB) en el adulto (HBA) es un tumor muy infrecuente del que se han descrito 45 casos hasta junio de 2012. A diferencia del HB en la infancia (HBI), tiene un pronóstico fatal. Presentamos el caso de una mujer de 37 años, asintomática, que consulta por una masa hepática de 12 cm de diámetro que ocupa los segmentos 5 y 6 del hígado, alfa-fetoproteína de 1.556,30 UI/ml. Se realizó bisegmentectomía. La histología confirmó el diagnóstico de HB con presencia de células epiteliales formando túbulos y estructuras trabeculares con marcadores para hepatocitos y colangiocitos. La enferma falleció a los 10 meses por progresión de la enfermedad. Recientemente se ha confirmado la mutación en la vía de señalización Wnt/ β -Catenina en el HBI y su relación con un pronóstico peor. Debido a su mal pronóstico, parece lógico aplicar las pautas terapéuticas descritas en la población infantil, en la que se obtienen mejores resultados.

Palabras clave: Hepatoblastoma adulto. Vía Wnt/ β -Catenina.

ABSTRACT

Adult hepatoblastoma (AHB) is a very rare tumor, having been described 45 cases up to June 2012. In contrast to HB in infancy (IHB), it has poor prognosis. We present the case of a 37-year-old asymptomatic woman who consulted for a large –12 cm diameter– mass involving segments 5 and 6 of the liver, and alfa-fetoprotein of 1,556,30 UI/mL. A bisegmentectomy was carried out. The microscopic study confirmed the AHB diagnosis, revealing the presence of epithelial cells forming clusters, trabecular patterns and tubules. The patient died on the 10th postoperative month due to progression disease.

The Wnt/ β -Catenin signaling pathway mutation has been reported and associated with a poor prognosis in IHB. Due to the AHB poor prognosis, seems reasonable to introduce the therapeutic regimens described in children who have a better outcome.

Key words: Adult hepatoblastoma. Wnt/ β -Catenin signaling pathway.

Recibido: 20-08-2012
Aceptado: 16-10-2012

Correspondencia: Javier A.-Cienfuegos. Departamento de Cirugía General. Clínica Universidad de Navarra. Avda. Pío XII, n.º 36. 31008 Pamplona
e-mail: fjacien@unav.es

INTRODUCCIÓN

El hepatoblastoma del adulto (HBA) es un tumor muy infrecuente, habiéndose publicado 45 casos hasta mayo de 2012 (1). A diferencia del hepatoblastoma en la infancia (HBI), tiene un pronóstico fatal, con una supervivencia media de dos meses y una supervivencia al año del 24 % (1,2). El patrón histológico del HBA ha suscitado diversas hipótesis sobre su origen embrionario y el papel de las células madre hepáticas pluripotenciales (CMHp) (3,4). Presentamos el tercer caso de hepatoblastoma del adulto publicado en nuestro país y el 46 en la literatura médica (1,5,6).

CASO CLÍNICO

Mujer de 37 años que consulta por la presencia de una masa en el hipocondrio derecho desde hace un mes y sin otra sintomatología. Refiere la toma de anticonceptivos desde hace doce años y sin transfusiones previas. Diagnosticada hace siete años de infección por virus B con motivo de un embarazo. Entre sus antecedentes familiares destacan madre diagnosticada de cirrosis hepática.

En la exploración física se observa hepatomegalia de 5 cm por debajo del reborde costal, sin esplenomegalia ni ascitis. En la analítica: hemograma y pruebas de función hepática normales. Alfa-fetoproteína (AFP): 1.556,30 UI/ml (valores normales: 0-10 UI/ml). Serología hepatitis B: HBsAg positivo; anti-HBs negativo; HBeAg negativo; anti-HBe positivo; anti-HBc positivo.

En la ecografía y tomografía axial computarizada abdominal (TAC) se objetivó una masa heterogénea bien definida de 12 cm de diámetro, que ocupaba los segmentos

A.-Cienfuegos J, Labiano T, Pedano N, Zozaya GN, Martí Cruchaga P, Panizo A, Rotellar F. Hepatoblastoma en el adulto. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:229-231.

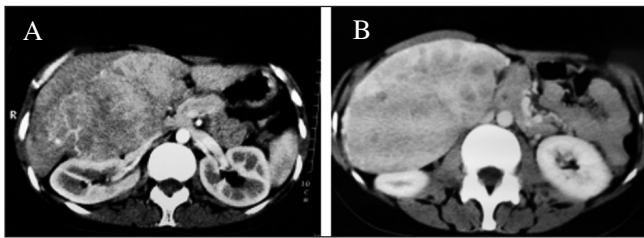


Fig. 1. TAC abdominal con contraste, fase arterial (A) y fase venosa (B), mostrando masa hipodensa de 12 cm con ligero realce periférico (pseudocapsular) que ocupa los segmentos V y VI y desplaza el riñón derecho y el páncreas.

hepáticos 5 y 6, sin signos de invasión vascular y que desplazaba la vena porta derecha (Fig. 1). Se realizó resección de los segmentos 5 y 6, con preconditionamiento hepático de 10 minutos y control ecográfico, sin complicaciones. La enferma falleció a los 10 meses por progresión tumoral. Informe macroscópico: masa polilobulada de 11 cm de diámetro bien definida que desplaza el parénquima hepático normal. Es un tumor sólido, de aspecto “grisáceo”, limitado por finos septos fibrosos. Microscópicamente, neoformación constituida por células de aspecto epitelial que se disponen formando nidos y estructuras tubulares, así como en cordones separados por tejido fibroso vascularizado y separado del parénquima hepático normal por una cápsula fibrosa bien vascularizada (Fig. 2). Las células son de tamaño normal, con un citoplasma basófilo y núcleos de aspecto fetal y embrionarios, redondos u ovalados. Se encuentran frecuentes imágenes de mitosis, sin invasión vascular ni de la cápsula. Las células tumorales presentaban intensa inmunorreactividad frente a la citoqueratina hepatocitaria CAM5.2 y focalmente frente a las citoqueratinas AE3/AE1. El resto de marcadores para cromogranina, sinaptofisina y desmosina fueron negativos.

DISCUSIÓN

El hepatoblastoma es un tumor poco frecuente en la infancia (incidencia anual: 0,5-1,5/1.000.000) y que se suele presentar entre los seis meses y cinco años de vida (2,7). En 1958 se describió el primer caso de hepatoblastoma en el adulto (8,9) y hasta junio de 2012 se habían recogido 45 casos publicados recientemente por Rougemont (1). De forma similar a los casos pediátricos, se presentan como una masa hepática, generalmente asintomática y sin antecedentes de hepatopatía, aunque en los adultos se ha referido infección viral previa (A, B, C) en el 25 % de los pacientes, como ocurría en nuestro caso (1,2).

En la ecografía abdominal, TAC y resonancia magnética nuclear (RMN), se presenta como una masa uninodular grande (rango 5-24 cm) circunscrita por una fina capa conectiva o pseudocápsula. En el 90 % de los casos pediátricos la AFP está muy elevada y es un marcador de la respuesta al tratamiento (2,7). De los 45 casos publicados de

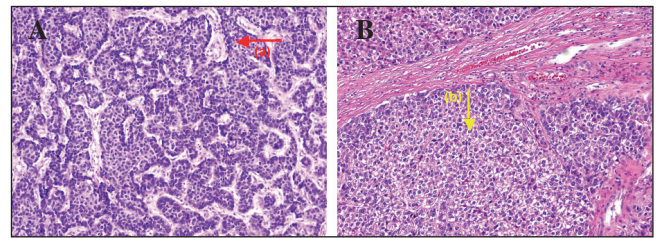


Fig. 2. Imagen microscópica: neoformación epitelial formando estructuras tubulares con una luz central (flecha) (A) y agregado sólidos simulando cordones hepatocitarios (B).

adultos, la AFP estaba elevada en 18, era normal en 8 y se desconocía en los 19 restantes (1).

El examen macroscópico suele describir una tumoración nodular bien definida por una pseudocápsula que desplaza el parénquima sano y las estructuras vasculares. Dependiendo del componente mesenquimal pueden presentar áreas de hemorragia o necrosis. En los hepatoblastomas mixtos (epiteliales y mesenquimales) –45 % de los HB– pueden identificarse tejidos osteoides o cartílago con un componente teratogénico (1,10). La histología del HBA se ha contrastado con la del hepatoblastoma en la infancia. En el hepatoblastoma epitelial pediátrico se han definido cuatro subtipos histológicos: el hepatoblastoma tipo fetal (33 % de los casos), el mixto fetal y embrionario (20 %), el patrón macrotrabecular (3 %) y el hepatoblastoma de células pequeñas indiferenciado (2-3 %) (2,7,8,10).

En el 25 % de los hepatoblastomas del adulto se ha referido la coexistencia de fibrosis y cirrosis (1). Se han descrito componentes mesenquimales, reminiscentes de fibrosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, angiosarcoma o rabdiomiosarcoma (1,10).

El componente celular más importante son los hepatoblastos –células procedentes del endodermo anterior– o células diploides progenitoras bipotenciales que pueden diferenciarse en hepatocitos o colangiocitos (1,2,7). En el primer caso, expresan marcadores como la AFP, α 1-antitripsina y albúmina; y en el segundo, citoqueratina 7 y 19 (CK-19) y gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT). En el periodo fetal y neonatal, los hepatoblastos se encuentran dispersos o formando acúmulos celulares en torno al conducto biliar terminal de Hering. Disminuyen en el periodo neonatal, llegando a suponer menos del 0,01 % de las células parenquimatosas (3).

Los hepatoblastos tienen un citoplasma mayor (10-12 μ m) que el de sus precursoras, las células madre hepáticas pluripotenciales (CMHp). Las CMHp tienen un diámetro entre 7-9 μ m con una relación núcleo-citoplasma muy alta, y tan sólo constituyen el 0,5-2 % de las células parenquimatosas en todas las edades. Además de los marcadores mencionados, también expresan marcadores de las células madre hematopoyéticas: THY-1, CD117, CD34, CD45, moléculas de adhesión epitelial (EpCAM), neuronal (NCAM), CD133 y citoqueratinas (CK 8/18/19) (10-12).

En el 50-90 % de los HB pediátricos se ha identificado una mutación de la vía de señalización Wnt/ β -Catenina presente tanto en los hepatocitos, y el epitelio biliar como en las células no parenquimatosas. Recientemente se ha confirmado la mayor presencia de la β -Catenina en el núcleo celular de los HB menos diferenciados con un componente más embrionario y de peor pronóstico (13).

Las características pleomórficas de los hepatoblastomas quizá respondan a su linaje común en las células pluripotenciales, expresando fenotipos epiteliales (hepatocitos, colangiocitos) y mesenquimales (endotelio, sinusoidales) (14,15).

La resección oncológica con bordes libres (R0) es el tratamiento estándar, aunque debido a su evolución silente, muchos casos son irresecables en el momento del diagnóstico. Los resultados globales son muy pobres, con una supervivencia global al año del diagnóstico del 24 %. En los pacientes no resecados la supervivencia es del 0 %, y en los resecados del 41 %. Se ha descrito una supervivencia anual mejor en los pacientes menores de 45 años (42 %) frente a los mayores de 45 años (0 %) (1).

Recientemente se ha confirmado la buena respuesta a la quimioembolización neoadyuvante intraarterial (TACE) con cisplatino y epirubicina; otros autores han descrito la eficacia de la TACE en recurrencias intrahepáticas del HPA.

Los resultados descritos en la población pediátrica son mucho mejores. En dicha población, los pacientes se han clasificado según dos sistemas: el sistema PRETEX (*pre-treatment extent*) definido por el grupo europeo SIOPEL (<http://www.siope.org>) (2), que estadifica los pacientes en función del grado de afectación hepática con vistas a la respuesta al tratamiento oncológico neoadyuvante; y el sistema COG (Children's Oncology Group: <http://www.childrensoncologygroup.org>) (2) que los clasifica en cuatro estadios dependiendo de los hallazgos patológicos de la pieza quirúrgica. En la población infantil se han utilizado pautas de quimioterapia neoadyuvante basadas en cisplatino y doxorubicina (PLADO), y adyuvante con vincristina, cisplatino y fluorouracilo. Con dichas pautas y resecciones curativas (hepatectomía o trasplante) se han descrito supervivencias a los 5 años del 75 % y libre de enfermedad del 66 %. En niños con buenos factores pronósticos, la monoterapia neoadyuvante con cisplatino ha resultado tan eficaz como la poli-quimioterapia, y con menor toxicidad (2,7).

A pesar de la escasa experiencia en adultos, dadas la similitudes biológicas con el HBI, parece lógico trasladar los esquemas de estadificación y terapéuticos a dicha población, así como nuevas terapias "dirigidas".

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Lydia Munárriz su trabajo en la composición de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rougemont AL, McLin VA, Toso C, Wildhaber BE. Adult hepatoblastoma: Learning from children. *J. Hepatol* 2012;56:1392-403.
2. Schweinitz DV. Hepatoblastoma: Recent developments in research and treatment. *Semin Pediatr Surg* 2012;21:21-30.
3. Darwiche H, Petersen BE. Biology of the adult hepatic progenitor cell: "ghosts in the machine". *Prog Mol Biol Sci* 2010;97:229-49.
4. Sell S. Alpha-fetoprotein, stem cell and cancer. The Abbot Award Lecture. *Tumor Biol* 2008;29:161-80.
5. Díaz-Faes M, Lamamie de Clairac E, Pozo F, Urdiales G, Valverde D, et al. Mixed hepatoblastoma in an adult. *Rev Esp Enferm Dig* 1987; 71:157-60.
6. Vicente D, Bernabé R, Mazo J, Moreno Nogueira JA. Hepatoblastoma in an adult. *Med Clin (Barc)* 2001;116:758.
7. Litten JB, Tomlinson GE. Liver tumors in children. *The Oncologist* 2008;13:812-20.
8. Bartok I. Metastasizing hepatoblastoma in an adult. *Zentralbl Allg Pathol* 1958;11:55-60.
9. Carter R. Hepatoblastoma in the adult. *Cancer* 1969;23:191-7.
10. Zimmerman A, Saxena R. Hepatoblastoma. En: Bosman FF, Carneiro F, Hurlan RH, Theise ND, editors. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon. International Agency for Research on Cancer. 2010. p. 228-35.
11. Turner R, Lozoya O, Wang Y, Cardinale V, Gaudio E, Alpini G, et al. Human hepatic stem cell and maturational liver lineage biology. *Hepatology* 2011;53:1035-45.
12. Spee B, Carpino G, Schotanus BA, Katoonizadeh A, Borghet SV, Gaudio E, et al. Characterisation of the liver progenitor cell niche in liver diseases: Potential involvement of Wnt and Notch signalling. *Gut* 2010; 59:247-57.
13. Cairo S, Armengol C, Buendia MA. Activation of Wnt and Myc signaling in hepatoblastoma. *Front Biosci* 2012;4:480-6.
14. Diehl AM. Neighborhood watch orchestrates liver regeneration. *Nat Med* 2012;18:497-9.
15. Boulter L, Govaere O, Bird TG, Radulesen S, Ramachandran P, Pellucor A, et al. Marcovirus-derived Wnt opposes notch signaling to specify hepatic progenitor cell fate in chronic liver disease. *Nat Med* 2012;18:572-9.