

Infrecuente tumor hepático: Hepatoblastoma. Caso Clínico

Maite Campos Machado¹, Daniel Alfredo González González¹

¹Hospital Maciel, Clínica Quirúrgica 3, Universidad de la República Oriental del Uruguay, Montevideo, Uruguay.

Recibido el 2022-02-13 y aceptado para publicación el 2022-03-15

Correspondencia a:
Dr. Daniel Alfredo González González
danielalfredogg@gmail.com

Infrequent hepatic tumor: adult hepatoblastoma. Case report

Aim: To communicate the first adult hepatoblastoma case in Uruguay. There are only 69 adult cases reported in the international literature. **Materials and Method:** Review of the clinical history of a 33 year old female patient. During surgery of gastric estromal tumor in 2017, exploration on the left hepatic lobe found a tumor which biopsy showed a malignant neoplasia of a epithelial carcinoma with neuroendocrine differentiation. Poor response to neoadjuvant treatment. PET/CT negative for DOTATATE, but positive caption with FDG that suggest poor differentiate neuroendocrine tumor. Hepatic surgery was performed with II and III segmentectomy, cholecistectomy and splenectomy because tumor implants on the surface. **Results:** Pathological anatomy: hepatoblastoma with epithelial differentiation. No infiltration of the spleen. Tumor margins negative. Good postoperative evolution with 47 months of survival under chemotherapy at the time of this report. **Conclusions:** Adult hepatoblastoma is an aggressive tumor with high rates of recurrence and bad prognoses. The only diagnose is by histological findings.

The only curative treatment is the surgical resection, as on our case. The survival of patients under 45 years old, with surgical treatment is generally 12 months.

Key words: liver surgery; hepatoblastoma; adult.

Resumen

Objetivo: Comunicar el primer caso de hepatoblastoma adulto en Uruguay. Actualmente existen 69 casos reportados en la literatura internacional. **Materiales y Método:** Revisión de historia clínica de paciente de 33 años, sexo femenino. Operada en 2017 con diagnóstico de tumor estromal gástrico. En la exploración se constató tumoración hepática en lóbulo izquierdo que se biopsia. Resultado: neoplasia maligna de estirpe epitelial- carcinoma- diferenciación neuroendócrina. Pobre respuesta a tratamiento neoadyuvante. PET/CT evidenció ausencia de captación con DOTATATE asociado a actividad metabólica con FDG que sugiere TNE poco diferenciado. Se realiza segmentectomía II - III, colecistectomía y esplenectomía por implante en superficie esplénica. Anatomía patológica: hepatoblastoma subtipo epitelial. Bazo sin infiltración. Bordes de resección hepática libres de tumor. **Resultados:** Buena evolución postoperatoria. Al momento del reporte la paciente tiene una sobrevida de 47 meses bajo quimioterapia. **Conclusiones:** El hepatoblastoma en el adulto se caracteriza por una evolución agresiva y de mal pronóstico. Su diagnóstico es exclusivamente histológico. La única terapia pretendidamente curativa es la resección completa como lo fue en nuestra paciente. La sobrevida en menores de 45 años con tratamiento quirúrgico es de 12 meses. **Palabras clave:** cirugía de hígado; hepatoblastoma; adulto.

Introducción

El hepatoblastoma (HB) es un tumor excepcional en adultos, siendo en contraparte el tumor hepático más frecuente en la infancia. Usualmente afecta a niños menores a 3 años, con sobrevida a 5 años del 70% en enfermedad no diseminada.

Por tratarse de un tumor agresivo y muy poco frecuente en adultos, el manejo de los pacientes se dificulta por la falta de protocolos para su tratamiento estandarizado.¹

En la literatura hasta el año 2019 hay reportados 69 casos, siendo el siguiente el número 70 y el primer caso reportado en adultos en Uruguay^{2,3}.

Caso clínico

Paciente de 33 años, sexo femenino, asmática.

Consultó en enero 2017 por alteración del tránsito digestivo dado por diarreas. Se realizó ecografía de abdomen que no evidenció lesiones.

Posteriormente agregó dolor abdominal en hipocondrio derecho por lo que se realizó nueva ecografía en setiembre 2017 que informó proceso expansivo 130 x 107 x 93 mm en lóbulo izquierdo hepático. Se realizó Tomografía axial computarizada (TC) que evidenció tumoración con realce en contacto con bazo (Figuras 1 y 2). Dado estos hallazgos se solicitó realización de Resonancia Magnética Nuclear (RNM) en octubre 2017 que informa lesión de 150 x 110 x 130 mm que impresiona de origen gástrico.

Endoscopías digestivas sin lesiones.

Dado estos hallazgos se realizó exploración quirúrgica mediante laparotomía para toma de biopsia. El resultado anátomo patológico de dicha lesión es informado como carcinoma neuroendócrino (NE). Inmunohistoquímica (IHQ): Ki 67 40%, por lo que se clasifica como pobremente diferenciado.

PET/CT de diciembre de 2017 evidenció ausencia de captación con DOTATATE asociado a presencia de actividad metabólica en PET/CT con FDG que sugiere TNE poco diferenciado.

Se realiza tratamiento neoadyuvante con poliquimioterapia en base a cisplatino y etopósido completando 3 ciclos.

Posteriormente en TC de control se observa una progresión de la enfermedad por lo que en abril de 2018 se inicia tratamiento quimioterápico con carboplatino y paclitaxel.

Clínicamente persiste con dolor abdominal y masa palpable a nivel de hipocondrio derecho. Se solicita RNM control que informa lesión exofítica de lóbulo izquierdo hepático con signos de infiltración esplénica, gástrica y parietal, asociando segunda lesión en segmento III hepático (Figura 3).

Se realiza segmentectomía II-III, colecistectomía y esplenectomía por implante en superficie esplénica (Figura 4).

Se recibe resultado de anatomía patológica que informa: proliferación celular atípica de estirpe epitelial, con células pequeñas con núcleos redondos, ovals. Presenta sectores sólidos, trabeculares y predominantemente acinares y tubulares con aislados sectores quísticos y de aspecto en rosetas. Aislado focos de sustancia osteoide. Alto índice mitótico (Figuras 5 y 6).

En suma: hepatoblastoma subtipo epitelia- fetal y embrionario- mesenquimal con sustancia osteoide;

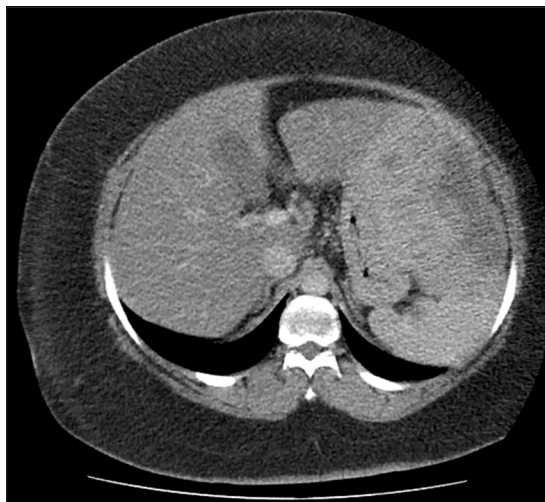


Figura 1. TAC evidencia proceso expansivo sólido de contornos irregulares y ecogenicidad heterogénea que mide 130 x 93 x 107 mm.

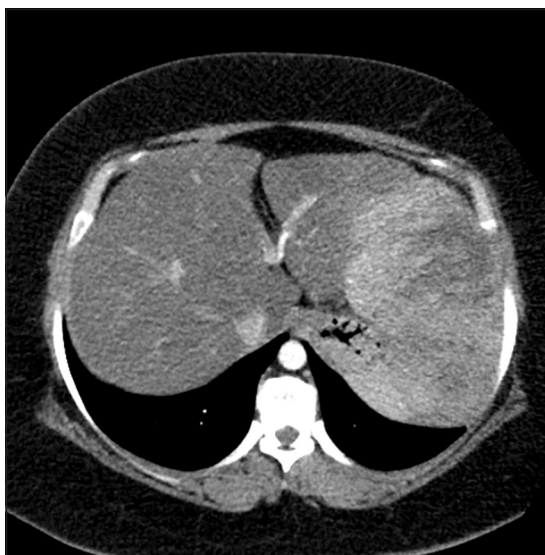


Figura 2. TAC, voluminosa masa con extenso componente emergente, deformación de la pared anterior del abdomen.

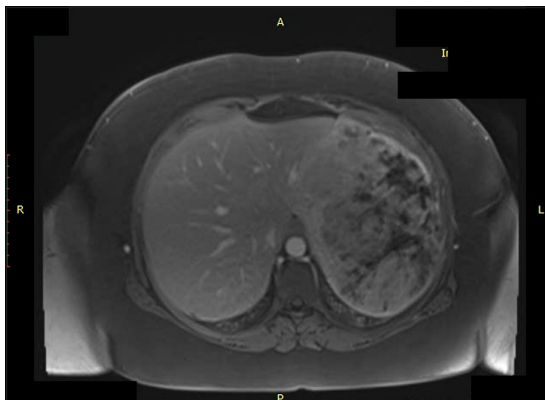


Figura 3. RNM destaca masa heterogénea con componente mayormente sólido y áreas quísticas hipervascularizadas. Compromete segmentos II y III.

CASOS CLÍNICOS



Figura 4. Pieza anatómopatológica de segmentectomía II-III.

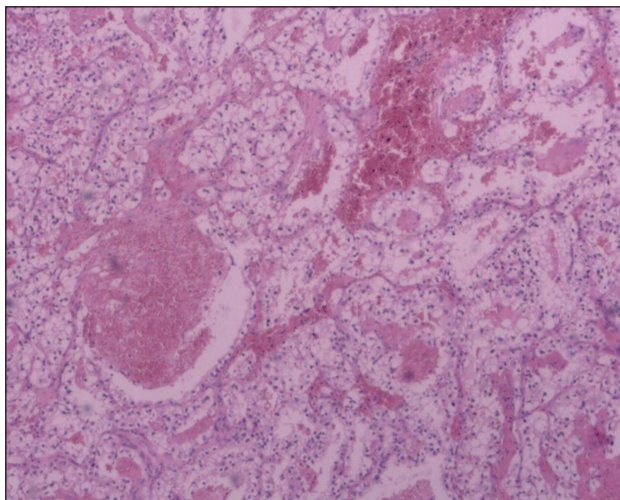


Figura 5. (Tinción HE- 40X). Patrón fetal, las células tumorales presentan citoplasma claro por la acumulación de glucógeno. Amplios sectores de hemorragia.

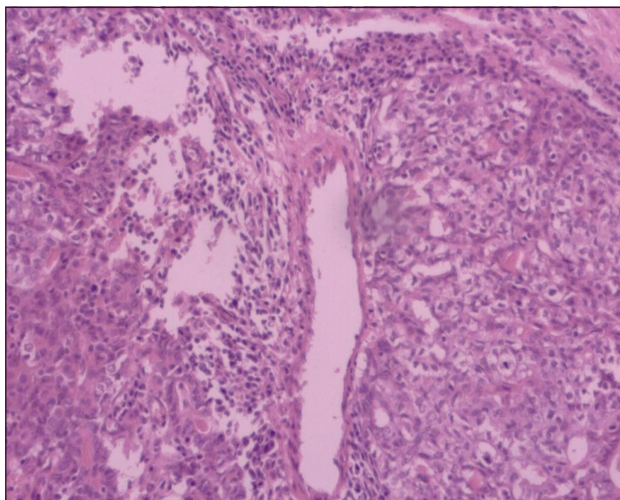


Figura 6. (Tinción HE- 40X). Vaso sanguíneo central, a izquierda patrón embrionario sólido, células con aumento de la relación núcleo/citoplasma, citoplasma basófilo y núcleos angulados; a derecha predomina el patrón fetal con células de citoplasma claro.

mixto. Márgenes libres de neoplasia (R0), superficie del bazo no infiltrada por tumor.

De la IHQ se destaca: CEA negativo, Glipican negativo, Citoqueratina 20 negativo, Hepar1 negativo, Alfafetoproteína negativo, Citoqueratina 7 positivo, WT 1 negativo, Vimentina positivo, Enolasa neuronal específica leve positivo, Citoqueratina 19 positivo, Betacatenina positivo, Ki 67 40%, Sinaptofisina negativo, Cromogranina moderado positivo.

Paciente con buena evolución postoperatoria.

Continua tratamiento adyuvante con 4 ciclos de cisplatino + Doxorubicina.

Discusión

Como se dijo anteriormente el HB es un tumor infrecuente en el adulto. En Uruguay, según el Registro Nacional del Cáncer³, se registraron 21 hepatoblastomas en el período 1992-2018. De éstos solo 1 es un adulto de 32 años (nuestro paciente). En el último quinquenio completamente procesado y analizado (2012-2016) sólo se registraron 3 hepatoblastomas en pacientes menores a 5 años; resultando en una frecuencia de 3 casos cada 5 años en niños.

En la bibliografía internacional se destaca un *ratio* hombre: mujer de 1. La edad promedio de diagnóstico es de 42 años (16 a 84 años), no encontrando una diferencia significativa en cuanto al sexo¹.

La sobrevida varía desde 2 semanas hasta los 38 meses, siendo la media desde el diagnóstico de 6 meses. Nuestra paciente al momento del reporte lleva una sobrevida de 47 meses.

A pesar de esto los pacientes jóvenes tienen un mejor pronóstico. La media de sobrevida para pacientes menores de 45 años es de 12 meses con una sobrevida de 48,7% al año. Sin embargo la media de sobrevida de los pacientes mayores a 45 años fue de dos meses con una sobrevida de 16,7% al año⁴.

La resección quirúrgica oncológica es esencial en el tratamiento del HB y la quimioterapia neoadyuvante de forma estandarizada reduce el tamaño tumoral y por tanto aumenta la resecabilidad⁵.

La quimioterapia neoadyuvante no solamente reduce el tamaño tumoral sino que disminuye la posibilidad de sangrado y permite la enucleación tumoral⁶.

Hasta el momento no existe correlación entre hepatitis y hepatoblastoma¹.

La patogénesis y el mecanismo de desarrollo de HB no están todavía identificados. Éste ha sido asociado al Síndrome de Beckenwith- Wiedemann, Hemihipotrofia corporal y Poliposis adenomatosa familiar; y se cree que las alteraciones citogenéticas

y moleculares se encuentran relacionadas con los cromosomas 1q, 2q, 4q y 20. La mutación del gen p53 también parece estar relacionada⁶.

Parada et al⁷, comunicó una variación genética en el HB del adulto, mostrando una etiología y patogénesis diferente de la encontrada en HB en niños; lo que explica la diferente presentación y pronóstico.

La presentación clínica más frecuente (70,5%) es la presencia de dolor en hipocondrio derecho y la presencia de una tumoración palpable, como fue el caso de nuestra paciente.

En la literatura no están descritos casos de diagnóstico preoperatorio.

El diagnóstico por imágenes es difícil ya que varios tumores hepáticos se presentan con las mismas características imagenológicas.

Igualmente los estudios de imagen son de valor fundamental a la hora de la planificación táctica quirúrgica¹.

Generalmente la punción biopsica transparietohepática (PBH) no se encuentra indicada en el preoperatorio sobretodo en aquellos tumores de gran tamaño, resecables. Esto se debe a que los HB son tumores hipervasculares con alto riesgo de sangrado por punción¹.

Mondragon SR et al⁸, reportaron el caso de la muerte de un paciente luego de PBH por hemorragia.

La Alfetoproteína (Afp) se encuentra elevada en el 62,5% de los pacientes, lo que traduce las diferentes presentaciones biológicas moleculares del tumor.

Generalmente se presentan como tumores únicos (78,7%) pero pueden presentarse como tumores con metástasis en otros órganos al momento del diagnóstico (48%). Pueden tener comportamiento agresivo local e invadir órganos adyacentes.

El tamaño tumoral varía entre 1 y 30 cm¹.

Macroscópicamente son tumores bien diferenciados, circunscriptos por una fina cápsula que lo separa de las estructuras adyacentes.

Según la clasificación de Ishak y Glunz⁹, el HB puede ser dividido dependiendo de la composición mesenquimatosas, las áreas de necrosis y hemorragia en subtipo epitelial y mesenquimatoso (mixto) o epitelial.

Este último puede dividirse entre fetal (1/3), mixto fetal y embrionológico (20%), trabecular (3%) e indiferenciado a células pequeñas (2-3%) pero el subtipo mixto (epitelial y mesenquimatoso) es el más común¹⁰.

Dado que su diagnóstico anatómo patológico es difícil se utilizan técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) para ello.

Clásicamente la reactividad IHQ de estos tumores es la siguiente: keratina, EMA, vimentina, CEA policlonal, HepPar-1, Afp, $\alpha 1$ antitripsina, CD99, CD56 (N- CAM), HCGP, receptor de transferrina y proteína delta-like. La inmuno marcación con β catenina es característica.

Nuestra paciente mostró reactividad solo a vimentina y betacatenina.

Estas características determinaron que nuestro caso fuera diagnosticado como tumor NE, dada la similitud histológica así como la reacción IHQ y la negatividad a Afp. Un caso similar fue reportado por Qingfu Zhang et al¹¹ en 2012 donde la reactividad IHQ con negatividad de Afp se interpretó como tumor NE.

La resección quirúrgica oncológica es el tratamiento primario y la única indicada con intención curativa⁶.

La cirugía consiste en hepatectomía mayor o resección en bloque de órganos adyacentes.

La quimioterapia (QT) tanto neoadyuvante como adyuvante, la TACE (transarterial chemoembolización) o radioterapia (RT) se describen para tumores avanzados o en casos donde exista recurrencia (local o a distancia). Al no existir protocolos de tratamiento se utilizan distintos tipos de plan de TACE y QT.

Los pacientes operados tienen una supervivencia estadísticamente significativa mayor que los que no se operaron, llegando a una supervivencia al año de hasta 60%¹.

Nakamura et al¹², publicaron el caso de un paciente tratado con quimioterapia multimodal neoadyuvante, seguida de resección hepática registrando el único caso en la literatura con sobrevida de 4 años.

Generalmente los HB son sensibles a doxorubicina, cisplatino, vincristina, 5-FU y ciclofosfamida⁶.

En tumores no resecables, la quimioembolización (TACE) con cisplatino y el tratamiento sistémico con pirarubicina han mostrado buena respuesta¹⁰.

En población pediátrica la SIOPEL (*Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group*) demostró en su primer estudio prospectivo, que la quimioterapia neoadyuvante aumenta la resecabilidad del tumor. SIOPEL utiliza la combinación de doxorubicina y cisplatino con buenos resultados¹³. En adultos aún no existe un grupo de estudio que determine cuál es el mejor protocolo de quimioterapia, por lo tanto, éstos varían según los distintos centros.

Nakamura et al¹², publica la utilización de irinotecan en el postoperatorio para disminuir la recurrencia con menores efectos adversos que las drogas ac-

CASOS CLÍNICOS

tualmente utilizadas. Existen estudios con irinotecan en población pediátrica con resultados francamente favorables en relación a la sobrevida^{14,15}.

Muchos pacientes desarrollan recurrencia intrahepática y metástasis extrahepáticas luego de la resección.

La experiencia en el tratamiento de HB metastásico es pobre y no existen protocolos definidos.

Hasta la fecha la cirugía radical de las metástasis parece ser el único tratamiento pretendidamente curativo. La inyección de etanol y la ablación con radiofrecuencia son métodos seguros y efectivos para tumores primarios o metastásicos no posibles de resección quirúrgica⁷.

Conclusión

El HB es un tumor sumamente infrecuente y agresivo con una pobre sobrevida.

Actualmente no existe una base de datos multicéntrica e internacional (como sí existe en HB pediátrico) lo que dificulta la generación de pautas in-

ternacionales de tratamiento, por lo que cada centro utiliza un protocolo distinto con resultados dispares.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Se obtuvo el consentimiento escrito por parte de la paciente para la publicación de su caso así como de las imágenes acompañantes.

La publicación del siguiente caso clínico cuenta con la aprobación del Comité de Ética Institucional del Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay.

Bibliografía

1. Celotti A, Amico GD, Ceresoli M, Tomasoni M, Raimondo S, Baggi P, et al. Hepatoblastoma of the adult : A systematic review of the literature. *Surg Oncol* [Internet]. 2016;25:339-47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2016.07.003>
2. Vishnoi JR, Sasidhar A, Misra S, Pareek P, Khera S, Kumar S, et al. Hepatoblastoma in a Young Adult : a Rare Case Report and Review of the Literature. *J Gastro Intest Canc* [internet]. 2019;51:319-24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12029-019-00256-3>
3. Registro Nacional del Cáncer. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Actas de 1992- 2018 incidencia de cáncer en adultos. Consultado abril 2020. Montevideo, Uruguay.
4. Duan X, Zhao Q. Adult Hepatoblastoma: a review of 47 cases. *ANZ J Surg*. 2018 Jan;88(1-2):E50-E54. doi: 10.1111/ans.13839. Epub 2016.
5. Park KW, Seo CJ, Yun DY, Kim MK, Kim BS, Han YS, et al. A case of hepatoblastoma misdiagnosed as combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma in an adult. 2015;21:300-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3350/cmh.2015.21.3.300>
6. Al-jiffry BO. Adult hepatoblastoma: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2013;4:204-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2012.10.019>
7. Parada LA, Bardi G, Hallen M, Hägerstrand I, Tranberg KG, Mitelman F, et al. Cytogenetic abnormalities and clonal evolution in an adult hepatoblastoma. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:1381-6.
8. Mondragon SR, Bernal MR, Sada NL. Epithelial hepatoblastomas in adult, *Rev Gastroenterol Mex*. 1994;59:231-5.
9. Guo F, Ru Q, Zhang J, He S, Yu J, Zheng S, et al. Inflammation factors in hepatoblastoma and their clinical significance as diagnostic and prognostic biomarkers. *J Pediatr Surg*. 2017;52:1496-502.
10. Xiang Y, Hong W. Adult Hepatoblastoma: Systemic Review of the English Literature. *Diag Surg*. 2012;29:323-30.
11. Zhang Q, Ming J, Zhang S, Guo D, Qiu X. Case Report A rare case of adult hepatoblastoma with neuroendocrine differentiation misdiagnosed as neuroendocrine tumor. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6:308-13.
12. Nakamura S, Sho M. Adult hepatoblastoma successfully treated with multimodal treatment. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;1165-8.
13. Van Gulik TM, Westermann AM, Phoa SSKS, Verheij J, Oomen M, de Bree K, et al. Two Cases of Hepatoblastoma in Young Adults. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2018;7:404-8.
14. Ahn HJ, Kwon KW, Choi YJ, Kim HJ, Hong SP, Oh D, et al. Mixed hepatoblastoma in an adult-a case report and literature review. *J Korean Med Sci*. 1997;12:369-73.
15. Ijichi O, Ishikawa S, Shinkoda Y, Tanabe T, Okamoto Y, Takamatsu H, et al. Response of heavily treated and relapsed hepatoblastoma in the transplanted liver to single-agent therapy with irinotecan. *Pediatr Transplant*. 2006;10:635-8.