

Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico*

Drs. JOSÉ LUIS GALINDO R.¹, JUAN JOSÉ LOMBARDI A.¹, ANÍBAL LARENAS J.¹, GONZALO CARRASCO A.², VERÓNICA SANHUEZA L.², RENATO SANDOVAL S.³, RICARDO ESPINOZA G.¹, MARIO CORREA C.⁴

¹ Departamento de Cirugía Universidad de Los Andes.

² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Parroquial de San Bernardo.

³ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Militar de Santiago.

⁴ Servicio de Cirugía, Hospital Parroquial de San Bernardo. Santiago, Chile.

Abstract

Hepatocellular carcinoma in a non cirrhotic liver

Background: The appearance of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic livers is uncommon. **Material and Method:** We report a 62 years old woman presenting with a liver mass that was subjected to a left hepatectomy. **Results:** The pathology report disclosed a poorly to moderately differentiated hepatocellular carcinoma. The surrounding liver tissue was normal. Immunohistochemistry identified intracytoplasmic α -1 antitrypsin granules, confirming the suspicion of α -1 antitrypsin deficiency.

Key words: Hepatocellular carcinoma, α -1 antitrypsin, cirrhosis.

Resumen

Introducción: El Carcinoma Hepatocelular (HCC), tumor hepático primario más frecuente, se presenta en general en hígados cirróticos. Un porcentaje menor se desarrolla en pacientes sin cirrosis, en los cuales deben buscarse otras etiologías. **Paciente y Método:** Se presenta un caso clínico y las características anatómopatológicas de una paciente con hepatocarcinoma e hígado no cirrótico tratada en nuestro centro. Mujer de 62 años, con historia de dolor abdominal y baja de peso. Estudio por imágenes revela masa hepática de aproximadamente 8 cm de diámetro mayor, en segmentos II, III y IV, sugerente de HCC. **Resultados:** Se realiza hepatectomía izquierda. Evoluciona de forma satisfactoria en el postoperatorio. La biopsia muestra un HCC moderada a pobremente diferenciado. El tejido no tumoral es normal, con gránulos intracitoplasmáticos Pas y Pas diastasa (+). Inmunohistoquímica identifica gránulos intracitoplasmáticos de antitripsina, con lo que se confirma la sospecha diagnóstica de déficit de α -1 antitripsina.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular, cáncer de hígado.

*Recibido el 26 de marzo de 2012 y aceptado para publicación el 29 de abril de 2012.

Los autores no declaran conflictos de interés.

Correspondencia: Dr. José Luis Galindo R.
San Carlos de Apoquindo 2200, Santiago, Chile.
jose.galindo@hotmail.com

Introducción

El Carcinoma Hepatocelular (HCC) es el tumor hepático primario más frecuente. Es el sexto tumor sólido en frecuencia y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo¹.

La cirrosis hepática es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de un HCC, ya que la necroinflamación crónica asociado a procesos regenerativos condicionaría la aparición de mutaciones genéticas que llevarían finalmente al desarrollo de la célula tumoral².

A pesar de lo anterior, existe un porcentaje de pacientes no cirróticos que desarrollan la enfermedad. Este porcentaje varía entre un 10 y un 55%³.

Los HCC pueden aparecer en pacientes jóvenes (variante fibrolamelar) o en pacientes añosos (de novo o no fibrolamelar). En relación a los primeros, la relación por sexo es similar y ocurre antes de los 40 años, además la variante fibrolamelar es muy frecuente en los HCC de hígados no cirróticos; en pacientes en la séptima década de vida, se observa generalmente la presencia de alguna hepatopatía crónica como factor etiológico dentro de las cuales se puede mencionar las infecciones virales, la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, el déficit de α -1 antitripsina (AT), entre otras^{2,4}. A pesar de esto se estima que en un 10% de estos pacientes no se logra identificar un factor etiológico⁴.

Nuestro objetivo es presentar un caso clínico tratado en nuestro centro y una revisión bibliográfica del tema.

Caso

Paciente de sexo femenino, de 62 años de edad y antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipotiroidismo, en tratamiento bien compensada.

Consulta por cuadro de dolor abdominal y vómitos de aproximadamente 3 meses de evolución,

asociado a baja de peso de 15 kilos en ese período. Se realiza una ecografía abdominal que muestra extensa lesión tumoral en el lóbulo hepático izquierdo (9 cm), heterogénea, irregular, bien delimitada, sugente de un hepatocarcinoma. Se complementa estudio con una tomografía axial computarizada (TC) de abdomen-pelvis que revela una gran lesión hepática izquierda de 7,8 x 5,9 x 6,5 cm, que realza en forma irregular con el medio de contraste endovenoso, de contornos lobulados y parcialmente definidos sugente de proceso proliferativo.

Se realiza cirugía donde se aprecia una masa de 10 cm que compromete los segmentos II, III y IV y se adhiere al diafragma. Se realiza hepatectomía izquierda resecaando toda la lesión más la porción de diafragma comprometido. La paciente evoluciona de manera favorable y se da de alta al séptimo día post operatorio en buenas condiciones.

La biopsia muestra un hepatocarcinoma moderado a pobremente diferenciado, bifocal, que se dispone en formaciones trabeculares y pseudoacinares de 8 x 5,2 cm, permeación vascular microscópica positiva, sin permeación perineural, márgenes quirúrgicos positivos. El tejido no tumoral es de arquitectura conservada, sin fibrosis, destacando gránulos intracitoplasmáticos Pas y Pas diastasa positivos (Figura 1). Con estos hallazgos se plantea como diagnóstico un déficit de α -1 antitripsina. Se complementa el estudio con una inmunohistoquímica en la que se identifican gránulos intracitoplasmáticos de antitripsina (Figura 2 y 3) con lo que se confirma la sospecha diagnóstica.

Discusión

La incidencia real del HCC en Hígado no cirrótico es incierta ya que la mayoría de las series quirúrgicas están sesgadas, y oscila entre el 10 y el 55% de los HCC resecaados³.

Al realizar la comparación con los HCC en hígados de pacientes cirróticos se puede observar una

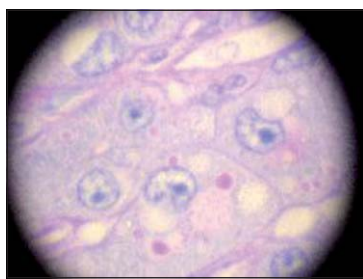


Figura 1. Corte histológico donde se visualizan gránulos Pas y Pas diastasa positivos.

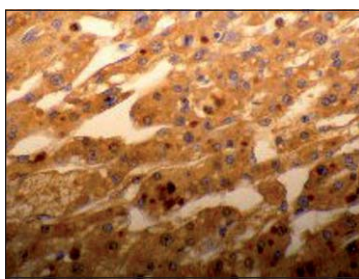


Figura 2. Inmunohistoquímica de la muestra observándose gránulos teñidos compatibles con antitripsina.

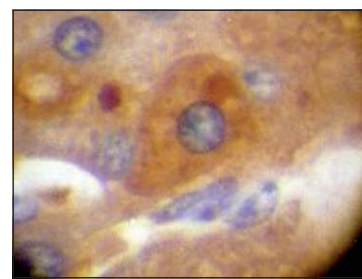


Figura 3. Hepatocito que contiene en su citoplasma gránulo de antitripsina.

serie de peculiaridades. Los pacientes no cirróticos tienen ausencia de los factores de riesgo más frecuentes: infecciones virales (Virus Hepatitis B o C) y ausencia de consumo excesivo de alcohol². Los tumores tienden a ser de un mayor tamaño y estadio por su detección en general tardía, a diferencia de los pacientes cirróticos en los cuales la detección de los tumores es más precoz dado sus controles clínicos más estrictos^{2,4}. Por lo anterior, los HCC en pacientes no cirróticos pueden llegar a ser sintomáticos, siendo el dolor abdominal el antecedente más frecuente⁴. En el caso de nuestra paciente el tumor medía 8 centímetros de diámetro mayor. La alfa-fetoproteína en pacientes con este tipo de tumores en general tiende a estar en valores normales en el 60% de los casos, e incluso las pruebas de función hepática pueden encontrarse en valores normales⁴.

En cuanto al tratamiento la diferencia radica en la posibilidad de realizar resecciones hepáticas más amplias ya que el remanente hepático es sano, con lo que la presentación de una insuficiencia hepática es rara. Incluso se han realizado resecciones adicionales en pacientes con recidiva local luego de embolizar la Vena Porta en el caso de esperar un remanente insuficiente^{2,4}.

El rol del trasplante hepático como tratamiento de estos casos no está claro⁵. No existen actualmente criterios que permitan justificar el trasplante como alternativa, y los que se usan para decidir en trasplante en pacientes cirróticos (Criterios de Milán) resultan inapropiados para estos casos debido a que la mayoría está fuera de ellos al diagnóstico y aquellos que cumplen estos criterios son susceptibles de ser resecados^{2,6}. En una revisión sistemática del tema, realizada en 1999, se concluyó que actualmente no hay elementos suficientes para determinar el real rol del trasplante hepático en el tratamiento de esta enfermedad⁵.

En relación a la expectativa de vida se ha visto que ésta tiende a ser levemente mayor que en pacientes cirróticos, con sobrevida a 5 años entre 24 y 54%^{2,4,7}. Se han descrito como factores pronósticos favorables el valor de alfa-fetoproteína normal, tumor único, margen quirúrgico negativo, tamaño menor a 10 centímetros, ausencia de invasión vascular y el manejo en unidades especializadas⁴. En relación a nuestra paciente, ésta presentaba como factores de mal pronóstico la presencia de margen quirúrgico y permeación vascular positivos. Se cree que la mayor sobrevida podría deberse a la ausencia de cirrosis propiamente tal más que a características clínicas – patológicas del tumor^{2,7}, aunque también podría deberse a un menor número de alteraciones citogenéticas, así como también menor cantidad de anomalías cromosómicas².

Finalmente, la recidiva en estos pacientes oscila

entre 27 y 73%. Esta en general ocurre dentro de los dos primeros años luego de la cirugía. El tratamiento de ellas depende del diagnóstico precoz y la posibilidad de realizar una segunda hepatectomía, lo cual llega a ser posible entre el 11 y el 40% de los pacientes^{2,4,6}. El rol de la quimioterapia no está claro; sin embargo, existen algunos esquemas que se usan en la actualidad por lo que se puede considerar como alternativa así como también el uso de drogas moleculares².

El déficit de α -1 AT se define como la concentración baja de α -1 AT en el suero y/o la identificación de un genotipo defectuoso⁸. Se cree que más que poco frecuente es en realidad subdiagnosticada. Se estima que afecta a 1 de cada 8.000 recién nacidos vivos⁹.

La α -1 AT es una proteína de fase aguda producida mayoritariamente en el hígado. Su función más importante es la inactivación de enzimas proteolíticas en el tejido pulmonar. La enfermedad en el hígado se caracteriza por la acumulación de la proteína en el retículo endoplasmático del hepatocito, lo que lleva finalmente al daño celular. Este daño celular se manifiesta de 2 maneras: como fibrosis y posterior cirrosis, o como un hepatocarcinoma^{8,9}. La transformación maligna de la célula estaría determinada por una condición permanente de injuria, en directa relación con la cantidad de proteína mutante y la cantidad de células con la alteración. Como respuesta se libera una serie de mediadores para estimular la replicación celular, los que actuarían preferentemente en las células sanas, hasta generar la aparición de la célula maligna siguiendo la secuencia adenoma-carcinoma⁹.

Referencias

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
2. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A reappraisal. *Digestive and Liver Disease.* 2010;42:341-7.
3. Bernard PH, Blanc JF, Le Bail B, Ledinghen V, Rullier A, Balabaud C, et al. Carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique: un regain d'intérêt. *Gastroenterol Clin Biol.* 1998;22:371-4.
4. Ramala JM, Villar J, Muffak K, Medina A, Garrote D, Ferron JA. Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico. *Cir Esp.* 2006;80:111-3.
5. Houben KW, McCall JL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients without underlying liver disease: a systematic review. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:91-5.
6. Chang CH, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Wu CW. Long-term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the noncirrhotic

- liver. Arch Surg. 2004;139:320-5.
7. Kakar S, Burgart LJ, Batts KP, García J, Jain D, Ferrell LD. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. Mod Pathol. 2005;18:1417-23.
 8. Köhnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: patogénesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. Am J Med. 2008;121:3-9.
 9. Rudnick D, Perlmutter D. Alpha-1-antitrypsin deficiency: A new paradigma for hepatocellular carcinoma in genetic liver disease. Hepatology 2005;42:514-21.