

Caso Clínico

Hepatoblastoma descubierto intraútero.

Aspectos clínicos, evolutivos y su diagnóstico por medio de la imagen. A propósito de un caso

M. Herrera Savall*, J. Pérez Payarols***, A. Graner Eceizabarrena**, J. Deltell Olaya*, R. Canet Ribas de Pina****, J. Puxan Romagosa+, J.R. Alonso Alonso++, V. Henales Villate*

Introducción

El hepatoblastoma es el tumor epitelial hepático maligno más frecuente del lactante y del niño pequeño. En general se localiza en el lóbulo hepático derecho, afecta preferentemente a varones (relación 2/3 respecto a las hembras) y se han descrito casos familiares. Desde el punto de vista clínico esta entidad tiene una manifesta-

ciones clínicas poco características: anorexia, fiebre, pérdida de peso, emaciación, vómitos y náuseas, ictericia, acolia y dolor abdominal.

En la exploración física se encuentran los siguientes hallazgos: abombamiento abdominal asimétrico, hepatomegalia palpable, ascitis y circulación colateral. Ningún paciente tiene fallo cardíaco. Manifestaciones clínicas asociadas relativamente infrecuentes y relacionadas con la evolución de la enfermedad son: presencia de adenopatías, osteopenia (manifestada por la presentación de fracturas), hipocratismo digital, pubertad precoz isosexual, hipoglicemia, hemihipertrofia y síndrome de Budd-Chiari.

Entre los hallazgos de laboratorio destacan: anemia, trombocitosis, hiperbilirrubinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, aumento de la HCG (gonadotropina coriónica humana) y de las transaminasas. El test de laboratorio más característico para establecer el diagnóstico es la determinación de las alfa-fetoproteínas, que se encuentran elevadas en un 70-80 % de los casos.

Las metástasis pulmonares, cerebrales, adrenales y peritoneales constituyen un hallazgo infrecuente tanto en el momento inicial del diagnóstico como en los estadios terminales de la enfermedad. En un porcentaje que oscila entre el 5 y el 10 % se han descrito calcificaciones en la radiografía simple y Tomografía Computarizada (TC). La ecografía y la TC, la angiografía selectiva, la gammagrafía con diferentes isotópos y últimamente los ultrasonidos con duplex doppler combinados son los métodos de imagen que permiten la catalogación de la entidad, y la delimitación de la extensión previa a la cirugía, único tratamiento efectivo en esta entidad.

Se han descrito algunos casos de esta entidad antes de las 6 primeras semanas de vida, pero son excepcionales los casos reportados el primer día de vida o los descubiertos antenatalmente en el curso de una ecografía obstétrica o fruto de un estudio necrópsico en los casos de muerte fetal o aborto terapéutico.

Hospital de Son Dureta. Palma.

* Sección Radiología Maternoinfantil. Servicio Radiología.

** Residente Servicio Radiología.

*** Unidad de Oncología. Servicio de Pediatría.

**** Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Verge del Monte Toro. Mao.

+ Servicio de Tocoginecología.

++ Sección de Radiología.

El objeto de este artículo es presentar los hallazgos ecográficos obstétricos de un paciente varón al que se le descubrió en un estudio rutinario a las 31 semanas de gestación esta tumoración, y comentar los aspectos anatomopatológicos, clínicos, evolutivos y de diagnóstico por la imagen de esta entidad.

Caso clínico

Primigesta de 20 años sana, sin antecedentes obstétricos de interés, a la que en el estudio ecográfico de rutina fetal practicado en el Hospital Verge del Monte Toro de Maó, a las 31 semanas de gestación (Fig. 1), se identifica masa ecogénica con bordes bien delimitados, con zona hipocóica central de 6×5 cm de diámetro localizada en abdomen superior abdominal; en el resto de vísceras abdominales (estómago, asas intestinales, grandes vasos, riñones, vejiga), torácicas (corazón, diafragma y pulmones) no se detectaron anomalías. Sexo varón. Datos biométricos: DBP, longitud del fémur acordes con la edad gestacional.

No existían alteraciones en cuanto a la cantidad y características ecográficas del líquido amniótico, y la placenta se encuentra en situación anterolateral con características ecográficas asimismo normales. A las 35 semanas se remite el paciente a nuestro hospital, demostrándose en el control ecográfico unos parámetros de crecimiento fetal adecuados y confirmándose el aumento del perímetro abdominal fetal (la masa había aumentado hasta $6,7 \times 6,2$ cm), la falta de identificación de la vesícula biliar fetal y la presencia de una minúscula cantidad de líquido ascítico en el abdomen fetal. Con un diagnóstico etiológico incierto, que incluye masa tumoral hepática, neuroblastoma congénito, tumor mesenquimal o teratomatoso intrabdominal, y pseudoquistes meconial, se indica a las 37 semanas de gestación cesárea electiva por malformación fetal, naciendo un varón de 2.500 gramos de peso, talla: 46

cm, perímetro craneal: 32,5 cm, perímetro torácico: 30 cm y perímetro abdominal: 37,5 cm. Apgar 6-8.

La inspección y el estudio microscópico de la placenta no revelaron anomalías. La auscultación cardiorrespiratoria era normal y en la exploración abdominal destacaba: abombamiento pared abdominal derecha secundario a hepatomegalia a expensas de lóbulo hepático derecho, circulación colateral abdominal y edema de extremidades inferiores.

En la analítica se encontró: anemia, GPT y COT: normales, hiperbilirrubinemia de predominio indirecto (20 mg/ml), que fue disminuyendo progresivamente, pruebas de función hepática y catecolaminas: normales y alfafetoproteínas elevadas: 50.000 ng/ml. El estudio ecográfico cardíaco no demostró anomalías.

Se practicó una ecografía abdominal que identificó la presencia de una masa ecogénica de 7×10 cm de diámetro, mal delimitada sin lobulaciones, con zonas hipocóicas afacetadas centrales, que ocupa la totalidad del lóbulo hepático derecho sin permitir la identificación de la vesícula, espacios vasculares y área grasa del ligamento teres. No se identificaron calcificaciones. Se practicó asimismo una arteriografía por vía umbilical que demostró: desplazamiento del tronco celíaco, hipertrofia de la arteria hepática y zonas de neoformación vascular en las porciones periféricas de lóbulo hepático derecho. Adicionalmente se comprobó la existencia de una hemorragia suprarrenal izquierda de pequeño tamaño. La TC (Fig. 2) confirmó los hallazgos ecográficos previos, demostrando una masa de baja atenuación de $15 \times 10 \times 10$ cm con extensas áreas necróticas que ocupaba la casi totalidad de ambos lóbulos hepáticos.

La evolución clínica fue desfavorable, con distrés respiratorio, acidosis y pérdida de peso progresiva. A los 7 días se realiza biopsia quirúrgica que demuestra la presencia de una neoplasia constituida por una proliferación de células hepáticas monofórmicas poligonales alineadas irregularmente con patrón fetal diferenciado y fo-

cos de hematopoyesis. Impresión diagnóstica (Fig. 3): hepatoblastoma forma epitelial fetal.

La tumoración se consideró inextirpable, remitiéndose al niño a su hospital de referencia sin ningún tipo de tratamiento.

A los 2 meses reingresa de nuevo el paciente en nuestro hospital con mejoría del estado general y aumento de peso (3.600 gramos). En la zona de la biopsia persiste una pequeña fístula por la que fluye un exudado serohemático. Se practican nuevos estudios ecográficos y TC (Fig. 4) que demuestran reducción de la masa hepática y localización de la misma, respetando el segmento lateral de LHI.

Se instaura tratamiento con dos tandas de Adriamicina y Cis-Platinum que es bien tolerado, mejorando el estado general y continuando el aumento del peso, que llega hasta los 6 kg a los 4 meses de vida, pero desarrollando osteoporosis, objetivada por la presencia de aplastamientos vertebrales (Fig. 5) y adelgazamiento de las corticales en las diáfisis de los huesos largos y trombocitosis 700.000 plaquetas/ mm^3 . Se practican nuevas determinaciones de alfa fetoproteínas que permanecen elevadas (más de 1.000 ng/ml) y se repiten nuevas exploraciones de imagen (eco, TC) que demuestran que la masa continúa reduciéndose de tamaño.

A los 4 meses y medio de vida se remite a la Unidad de Cirugía Hepática y Trasplante del Servicio de Cirugía Infantil-Hospital Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, para la práctica de hepatectomía de LHD (segmentos 5, 6, 7, 8) y segmento medial de LHI (segmento 4), extirpándose la totalidad del LHD y parcialmente el 4, falleciendo el paciente en el postoperatorio inmediato a consecuencia de un cuadro de shock hipovolémico y coagulación intravascular diseminada. En el estudio necrópsico de las piezas extirpadas se confirmó la naturaleza histológica del tumor; entre los diversos hallazgos anatomopatológicos hay que destacar los siguientes: presencia de pseudocápsula delimitando el tumor, la existencia de componente estromal de características osteoides, la con-

firmación de invasión parcial del segmento 4, la falta de invasión del segmento 5 (lateral de LHI), la presencia de extensos focos de hematopoyesis extramedular en los sinusoides hepáticos y la inexistencia de metástasis en los ganglios del hilio hepático.

Discusión

El hepatoblastoma es el tumor hepático primario más frecuente del primer año de vida; raramente se descubre después de los 3 años y un 5-10 % de los casos se diagnostican en período neonatal. Se han descrito alrededor de una decena de pacientes en estudios ecográficos obstétricos o como hallazgo necrópsico en muerte fetal.

Se ha encontrado esta entidad en cinco grupos familiares y asociado: A) con diversas alteraciones congénitas con excesivo crecimiento: hemihipertrofia, y síndrome de Wiedemann-Beckwith. B) tumores benignos: hamartomas, hemangiomas, hiperplasia nodular focal del hígado, nevus pigmentados y adenoma del córtex adrenal. C) Tumores malignos: tumor de Wilms y del córtex adrenal; y D) malformaciones renales, ausencia de vesícula biliar, hernia umbilical y poliquistosis renal. En la presentación del hepatoblastoma familiar se han invocado diversas teorías explicativas: 1) ocurrencia fortuita, 2) presencia de una alteración familiar que favorece a la presentación de neoplasias, 3) predisposición genética y 4) influencia ambiental; la rareza de los tumores hepáticos infantiles, 2-3 muertes por 2 millones de habitantes en USA y la inexistencia de casos de consanguinidad sugieren que la afectación familiar es incidental.

Excepto en un caso familiar, en que existía asociación con glucogenosis, entidad en la que es conocida su asociación con diversos tumores hepáticos (hepatoblastoma, adenoma hepático y hepatocarcinoma), no se encontraron en estos casos fa-

miliares las condiciones patológicas que predisponen al cáncer hepático: exposiciones tóxicas ambientales, hepatitis neonatal, cirrosis, atresia de vías biliares, tironosis, etc.

La mayor parte de casos que se han descrito de hepatoblastoma afectando a hermanos son de la variedad mixta.

Evaluaciones clínicas, ecográficas y de laboratorio (determinaciones periódicas de alfa-fetoproteínas) estarían justificadas en los hermanos de pacientes con esta entidad.

Sorprende la escasa información existente sobre el diagnóstico prenatal ecográfico de tumoraciones hepáticas, en la literatura consultada y en los tratados de Callen, Carreras, Guillet, Romero, y Hobbins, no se mencionan o son mínimos los comentarios sobre la posibilidad de existencia o las características ecográficas de estas tumoraciones.

Es de destacar que el tamaño de la víscera hepática disminuye con el retraso de crecimiento intrauterino, mientras que la hepatomegalia fetal aparece en alteraciones de la inmunización, macrosomía e insuficiencia cardíaca congestiva. Es característico que el lóbulo hepático izquierdo del feto sea desproporcionadamente grande respecto del derecho; esta peculiaridad se debe a las especiales condiciones circulatorias fetales en las que el LHI recibe más sangre oxigenada que el derecho, en relación al drenaje directo de la vena umbilical en la vena portal izquierda.

Aunque infrecuentes, una variedad de lesiones ocupantes de espacio hepáticas se han detectado por ecografía en el feto: hemangioendoteliomas, hemangioma cavernoso, teratomas, neuroblastoma, quistes hepáticos, quistes de colédoco y hamartomas mesenquimales. Sorprende que en la literatura no existan descripciones de hepatoblastoma, y creemos que en el futuro se detectarán, ya que es el tumor hepático infantil más frecuente. Sus características ecográficas, hiperecogenicidad heterogénea con relativa buena delimitación, permitirá diferenciarlo con facilidad de otras entidades tumorales (heman-

gioendotelioma, hemangioma cavernoso, hamartoma mesenquimal), con patrón ecográfico distinto (áreas hipoecoicas, zonas septadas extensas, etc.).

Adicionalmente, los controles de bienestar cardíaco, ecografía cardíaca, US-doppler, doppler-dúplex y doppler color permitirán la diferenciación de las simples hepatomegalias fetales no tumorales y de las tumorales con gran lecho vascular y productoras de fallo cardíaco fetal.

Aspectos ecográficos puntuales como el aumento del perímetro fetal, agrandamiento de LHD (con ecogenicidad alterada o normal), falta de identificación de la vesícula biliar, mala de visualización de las estructuras vasculares, son detalles anatómicos que deben alertar al ecografista sobre la eventual existencia de una masa tumoral intrahepática fetal.

Otra consideración importante en el diagnóstico del hepatoblastoma congénito es la necesidad de estudio ecográfico minucioso (con eventual utilización de US-doppler) de la placenta y de los vasos umbilicales, ya que se han descrito en esta entidad metástasis placentaria y oclusión de estas estructuras vasculares con muerte fetal secundaria.

En el hepatoblastoma fetal con manifestaciones de hidrops fetal no inmune se encuentra: polihidramnios, placenta hidrópica, hidrops fetal y obviamente la gran masa intraabdominal de origen hepático. El mecanismo de producción del edema fetal y placentario en estos casos es multifactorial y permanece no aclarado. Se han incriminado cuatro factores: anemia, insuficiencia cardíaca, coagulopatía de consumo y disminución de la presión osmótica por reducción de la capacidad de sintetizar albúmina en el hígado tumoral. La obstrucción del retorno venoso, por compresión o invasión tumoral de la vena cava fetal, y el aumento de la presión venosa central, pueden jugar un papel adicional.

El hepatoblastoma del recién nacido, lactante y niño pequeño habitualmente se presenta como una masa única bien delimitada en LHD, y más infrecuentemente

se presenta con afectación difusa o en forma multinodular; en esta última situación ambos líquidos hepáticos están igualmente afectados.

Existen diversas variedades histológicas: epitelial pura embrionaria o fetal (alrededor de un 62 % de los casos), mixta epitelial-mesenquimal (22 %), la variedad indeterminada (7 %) y la anaplásica (9 %). La epitelial pura es la de mejor pronóstico evolutivo y la anaplásica la de peor. Los raros casos reportados en adultos son de origen mixto.

La radiología convencional y la ultrasonografía, métodos de imagen que se practican inicialmente, proporcionan una gran información en el diagnóstico de esta entidad, descubriendo por la primera modalidad de imagen la hepatomegalia asimétrica y la presencia de calcificaciones irregulares, densas y groseras que permiten diferenciarlas de las finas y granulares propias del hemangioendotelioma o del neuroblastoma suprarrenal o paraespinal (en el síndrome de Pepper raramente aparecen calcificaciones en el hígado). Esta calcificación es más frecuente en los tumores de tipo histológico mixto que contienen focos de osteoide.

Los estudios sonográficos habitualmente demuestran una masa de gran tamaño con patrón ecográfico ecogénico heterogéneo; cuando el tumor contiene focos de hemorragia o necrosis aparecen áreas sonolucetas que se correlacionan con las áreas hipovasculares vistas en la arteriografía. Los focos de hematopoyesis extramedular también contribuyen a la formación de dichas áreas hipoecoicas-hipovasculares. Cuando predominan estos hallazgos puede ser difícil diferenciar el hepatoblastoma quístico genuino del quiste multilocular hepático (mal denominado hepatoblastoma quístico) y el hamartoma mesenquimatoso. El infrecuente hepatoblastoma quístico tiene un origen histológico diferente; se origina en conductos biliares aberrantes y muestra múltiples septos en las masas quísticas que se identifican con suma facilidad por ultrasonografía y TC. Por esta última modalidad

de imagen adicionalmente puede detectarse un nódulo mural.

Aunque el hepatoblastoma puede detectarse en el TC sin contraste y en los cortes retardados tras la administración de contraste, el tumor se identifica mejor en cortes de escáner inmediato tras la administración de contraste, demostrando zonas de baja atenuación respecto a las áreas del parénquima conservado, con halo de hipercaptación periférico; en el interior de la misma pueden detectarse áreas de necrosis con zonas de atenuación aún más bajas y bordes irregulares. El mecanismo de producción del área de hipercaptación no queda claro si es parénquima sano comprimido o hipercaptación tumoral periférica. La eventual presencia de septación en algunos tipos de hepatoblastomas asimismo se individualiza mejor tras la inyección inmediata del material de contraste. En las fases tardías o scan dinámico, que no practicamos en nuestro caso por limitaciones técnicas de nuestro equipo, los hallazgos obtenidos no permiten la diferenciación fácil con los demás tipos de tumores hepáticos infantiles. La invasión de la vena porta y cava de una manera obvia se detecta mejor con la utilización de material de contraste.

En cuanto al diagnóstico diferencial con el hemangioendotelioma, es fácil en la mayoría de casos; el 70 % de los mismos son «nodulares» hipoecoicos o anecoicos. En el 30 % restante ecogénicos o con ecogenicidad progresiva el diagnóstico puede resultar difícil. Por TC el hemangioendotelioma tiene un comportamiento característico, con presencia de nódulos homogéneos en el precontraste, realce masivo tras la administración del mismo (difuso o periférico) e isodenso al hígado que rodea la lesión en los cortes de TC retardados.

El neuroblastoma intrahepático tiene una ecografía y TC característicos, con extensas y múltiples zonas hipoecoicas/baja atenuación con relace inhomogéneo en la TC muy diferentes del hepatoblastoma. En los casos dudosos, la determinación de catecolaminas, el estudio gammagráfico (sul-

furo coloidal de Tc 99m y el I 123 Metiliodobenzil guanidina), y la presencia de lesiones sospechosas en la serie esquelética permiten establecer el diagnóstico.

En cuanto al tratamiento de los tumores hepáticos en el niño, hay que destacar que la radioterapia tiene poca utilidad en las neoplasias malignas. Las drogas anticancerosas juegan un importante papel en la reducción del volumen tumoral, y en el tratamiento de las formas extensas (alrededor del 40-50 %) irresecables (como sucedía en nuestro caso) o con metástasis en el momento de la presentación, pero la extirpación quirúrgica del tumor es la única terapia efectiva en la actualidad. La lobectomía hepática, la hemihepatectomía, la trisegmentectomía o la extensa hepatectomía derecha o izquierda son diversas técnicas empleadas según los casos. Los lactantes y los niños pequeños toleran resecciones del 80 % del hígado si la anestesia y el manejo post-operatorio es el adecuado. El hígado se regenera rápidamente después de la resección y recuperará su volumen original a los 6 meses.

Realizadas estas consideraciones, es obvio que uno de los factores más importantes en la actualidad del tratamiento del hepatoblastoma es la utilización de la quimioterapia preoperatoria. En la actualidad sólo

se admite el realizar la cirugía directa en los tumores de «fácil resecabilidad», considerándose como tal el tumor que afecta a un solo lóbulo, que tenga un diámetro inferior a 5 cm, y que no invada la cava, hilio hepático, grandes vasos o conductos biliares principales.

Los fármacos de mayor efectividad en la actualidad son el cisplatino y la adriamicina. Otros quimioterápicos empleados son la vincristina, el VP 16, la ciclofosfamida y la mitomicina C. La pauta actual incluye 4 ciclos precirugía de adriamicina 30 mg/m² + cisplatino 80 mg/m² × dos días. Posteriormente se podrá completar el tratamiento con quimioterapia post-operatoria, que comenzará a los 2 meses de la cirugía para dar tiempo a la regeneración hepática.

La supervivencia actual del hepatoblastoma después de una cirugía radical depende del tipo histológico. La global, considerando todas las variedades, a los 2 años es del 42 %, en el tipo fetal es del 56 %, mientras que en los tipos anaplásicos y embrionario es del 23-25 % aproximadamente.

La mortalidad en el acto operatorio y en el postoperatorio inmediato es del 10 al 35 % en las diversas series consultadas.