

# Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico: Presentación de un caso y revisión de la literatura

Alejandro Cuevas Avendaño,\* Vilma Solís y Solís,† Carlos Alonso Patrón,§  
Wilberth Raúl Méndez-Vivas<sup>II</sup>

## RESUMEN

En la mayoría de los pacientes (90-95%), el carcinoma hepatocelular (CHC) se asocia con cirrosis hepática, y es muy infrecuente su aparición sin que exista una enfermedad hepática crónica concomitante. La cirrosis hepática es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de un carcinoma hepatocelular (CHC), ya que la necroinflamación crónica asociada con los procesos regenerativos condicionaría la aparición de mutaciones genéticas que llevarían finalmente al desarrollo de la célula tumoral. A pesar de lo anterior, existe un porcentaje de pacientes no cirróticos que desarrollan la enfermedad. Se presenta el caso clínico de un paciente de sexo masculino asintomático de 68 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 de 12 años de diagnóstico tratada con glibenclamida e hipertensión arterial sistémica diagnosticada hace 18 años, tratada con captopril. En chequeo de rutina se detectó un tumor hepático con Alfa-fetoproteína mayor a 500 ng/dL con panel viral negativo, por lo que se decidió realizar una hepatectomía derecha. El reporte definitivo de patología refiere un hepatocarcinoma moderadamente diferenciado de 5 x 4 cm (pT2) con esteatosis macrovesicular y fibrosis en hígado residual. Dada la rareza de la presentación, se decide presentar el caso.

**Palabras clave:** Hepatopatía crónica, carcinoma hepatocelular, hepatectomía.

## ABSTRACT

*In most patients (90-95%), hepatocellular carcinoma (HCC) is associated with liver cirrhosis, and its appearance is very rare without a concomitant chronic liver disease. Hepatic cirrhosis is a known risk factor for the development of hepatocellular carcinoma (HCC), as the chronic inflammation associated with regenerative processes necro condition the occurrence of genetic mutations that ultimately lead to tumor cell development. Despite the foregoing, there is a percentage of non-cirrhotic patients who develop the disease. The case of a male patient asymptomatic 68-year-old with a history of DM2 12 years treated with glibenclamide diagnosis occurs, diagnosed hypertension treated with captopril 18 years ago. In checking routine detects a liver tumor with Alfa - fetoprotein greater than 500 ng/dL with negative viral panel, it was decided to perform right hepatectomy. The report final pathology reports a moderately differentiated hepatocellular carcinoma of 5 x 4 cm (pT2) with macrovesicular steatosis and fibrosis in residual liver. Given the rarity of the disease, we decide to present the case.*

**Key words:** Chronic liver disease, hepatocellular carcinoma, hepatectomy.

**Recibido para publicación:** 15 octubre 2014. **Aceptado para publicación:** 10 diciembre 2014.

\* Médico Residente de Cirugía General.

† Servicio de Patología Clínica.

§ Servicio de Radiología Intervencionista.

II Servicio de Oncología Quirúrgica.

Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

## Correspondencia:

Dr. Wilberth Raúl Méndez Vivas

26 Núm. 199 interior 729, entre 15 y 7, Colonia Altavista, 97150, Mérida, Yucatán, México.

Teléfono: (999) 9435668

E-mail: dr.wilberthmendez@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

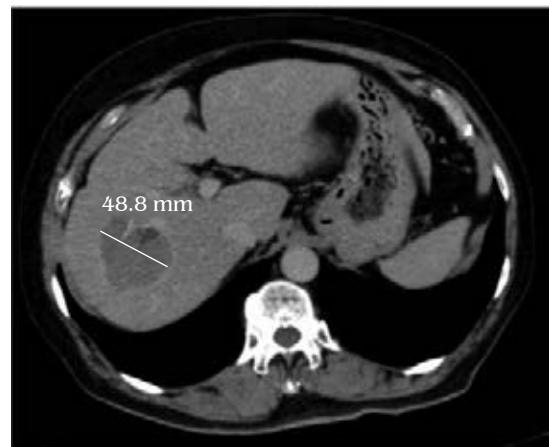
El carcinoma hepatocelular (CHC) es un cáncer muy frecuente y de una gran variabilidad geográfica.<sup>1-5</sup> En la mayoría de los pacientes (90-95%), el CHC se asocia con cirrosis hepática,<sup>2,5,6</sup> y es muy infrecuente su aparición sin que exista una enfermedad hepática crónica concomitante.<sup>7-9</sup> El CHC es el tumor hepático primario más frecuente, el sexto tumor sólido en frecuencia y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo.<sup>10</sup> La cirrosis hepática es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de un CHC, ya que la necroinflamación crónica asociada con los procesos regenerativos condicionaría la aparición de mutaciones genéticas que llevarían finalmente al desarrollo de la célula tumoral.<sup>11</sup> A pesar de lo anterior, existe un porcentaje de pacientes no cirróticos que desarrollan la enfermedad. Este porcentaje varía entre un 10 y 55%.<sup>12</sup> Los CHC pueden aparecer en pacientes jóvenes (variante fibrolamellar) o en pacientes añosos (de novo o no fibrolamellar). En relación con los primeros, la relación por sexo es similar y ocurre antes de los 40 años, además la variante fibrolamellar es muy frecuente en los CHC 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  $\alpha$ -1 antitripsina (AT), entre otras.<sup>11,13</sup> A pesar de esto, se estima que en un 10% de estos pacientes no se logra identificar un factor etiológico.<sup>13</sup>

Se presenta el caso clínico de un paciente de sexo masculino asintomático y sin factores de riesgo aparentes con adecuada evolución, aunque con un periodo de seguimiento corto.

## REPORTE DEL CASO

Se trata de hombre de 68 años de edad con antecedentes de DM2 de 12 años de diagnóstico tratada con glibenclamida y HAS diagnosticada hace 18 años tratada con captopril. Acudió a chequeo de rutina con dolor en dorso derecho a nivel lumbar, tipo sordo sin atenuantes ni agravantes; negó pérdida de peso. Le fueron realizados US y TAC que reportaron probable hemangioma hepático en lóbulo derecho, que no orientó a hepatocarcinoma, de 9 x 6 cm y de apariencia quística, por lo que fue referido a esta unidad para protocolo diagnóstico de tumor hepático.

Se solicitó nueva TAC de abdomen que reportó tumor sólido en lóbulo hepático segmentos VI, VII y VIII derecho de aproximadamente 9 x 7 cm con realce en fase venosa



**Figura 1.** Tomografía fase simple, se aprecia el tamaño de la lesión hepática en los segmentos VI, VII y VIII. El tejido hepático circundante es normal.



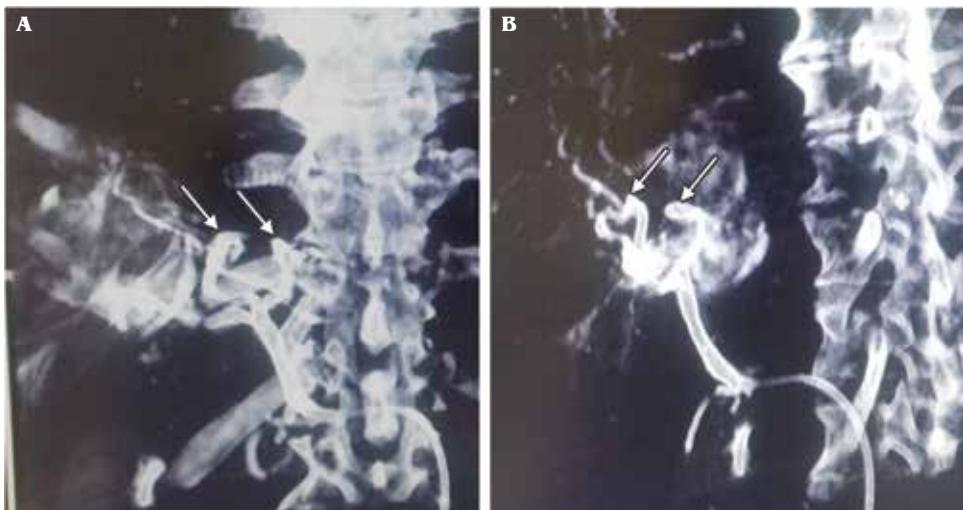
**Figura 2.** Imagen de la tomografía hepática en fase venosa tardía. La lesión se acentúa con este método de contraste.



**Figura 3.** Imagen de la tomografía hepática en fase arterial. La lesión no se aprecia en forma definida.

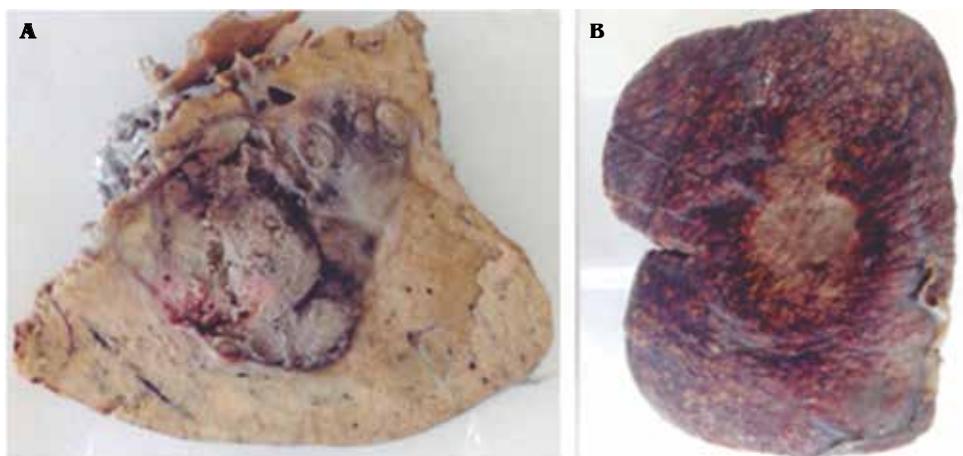
tardía, sin lesiones satélite, ni ascitis ni adenopatías (*Figuras 1 a 3*); alfafetoproteína de 549.6. Se realizó una biopsia hepática con reporte de hepatopatía nodular asociada con la hepatitis de interfase sin evidencia de neoplasia. El panel viral fue negativo. Posteriormente, se decidió reali-

zar una hepatectomía derecha debido a datos radiológicos sugerentes de proceso neoplásico, la cual se realizó, previa embolización arterial, de manera satisfactoria de la lesión hepática de los segmentos VI y VII (*Figuras 4A y B*). Como hallazgo se encontró una porción parenquimatosa



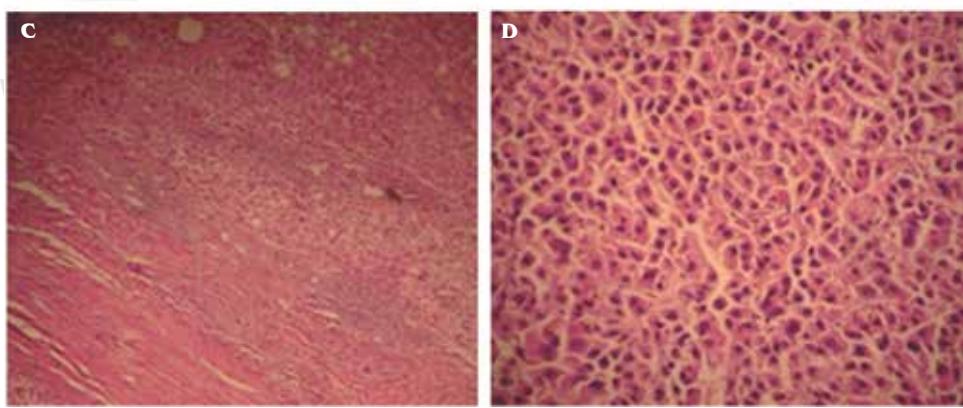
**Figuras 4A y B.**

Embolización arterial hepática selectiva. Se muestran las dos arterias que alimentaban la lesión tumoral, ambas fueron embolizadas.



**Figura 5.**

Imagen de la pieza; en **A** y **B** se aprecia el tumor en el lóbulo resecado; en **C** y **D** son microfotografías del mismo tumor, el que presenta un patrón trabecular correspondiente a hepatocarcinoma moderadamente diferenciado, con células tumorales de aspecto vegetal y núcleos irregulares, con presencia de nucléolos prominentes (hematoxilina y eosina; magnificación original 400X).



de tumor con salida de material caseoso, sin complicaciones aparentes. El reporte definitivo de patología refirió un hepatocarcinoma moderadamente diferenciado de 5 x 4 cm (pT2) con esteatosis macrovesicular y fibrosis en hígado residual (*Figura 5*). Dada la rareza de la presentación, se decide presentar el caso.

## DISCUSIÓN

El 90-95% de los CHC se desarrollan en hígados cirróticos. Existen varias hipótesis para explicar esta relación: los ciclos repetitivos de necrosis y regeneración que se producen en la cirrosis, o que el CHC y la cirrosis sean respuestas independientes a agentes etiológicos comunes.<sup>5</sup> Los CHC en un hígado no cirrótico (HNC) pueden aparecer en pacientes jóvenes (habitualmente variante fibrolamellar)<sup>5</sup> o en adultos (CHC de novo no fibrolamellar).<sup>9</sup> Estos últimos suelen presentar hepatopatía crónica por hemo-cromatosis, factores genéticos, esteroides, aflatoxinas, nitrosaminas y carcinógenos químicos,<sup>5</sup> pero un 10% de los pacientes no presenta factor etiopatogénico demostrable. Los pacientes con *situs inversus* presentan una tasa de neoplasias superior. La incidencia real de CHC en un HNC es incierta, ya que las series quirúrgicas están sesgadas,<sup>4</sup> y oscila entre el 5 al 50% de CHC resecados.<sup>4,5</sup> Además, el término HNC se emplea tanto para el hígado sano como para el que presenta hepatopatía crónica, lo que complica la interpretación de los datos.<sup>5</sup>

El tamaño medio del CHC en el HNC es mayor que el que se observa en un hígado cirrótico,<sup>2,4,6,7</sup> y más del 40% supera los 10 cm.<sup>7</sup> Esta diferencia se explica porque a los cirróticos se les realiza estudios de pesquisa (ecografías y determinaciones de alfafetoproteína periódicamente), lo que permite detectar pequeños tumores.<sup>3,7</sup> El CHC en el HNC habitualmente es uninodular (88%) y encapsulado.<sup>4,5,7,10</sup> Los pacientes con CHC en el HNC presentan una edad media 10 años inferior a la de los cirróticos.<sup>10</sup> El CHC se diagnostica mayoritariamente en varones (*ratio 8:1*),<sup>9-11</sup> pero afecta igualitariamente a ambos sexos en individuos menores de 50 años.<sup>6,7</sup> El 80% de los pacientes con CHC en el HNC presentan síntomas, habitualmente manifestados mediante dolor abdominal y pérdida de peso.<sup>6</sup> La analítica hepática puede mostrar anormalidades, pero la funcionalidad es siempre mejor que la observada en pacientes cirróticos.<sup>4,5</sup> Hasta un 60% de los pacientes presenta una alfafetoproteína normal, como ocurrió en este paciente;<sup>6,7</sup> sin embargo, Moya et al.<sup>10</sup> observaron que el 41% presenta un valor superior a 200 ng/mL.

El diagnóstico de CHC en un HNC puede ser complejo. Ante una lesión sólida en un HNC, se debe diferenciar de otras tumoraciones sólidas como el hemangioma, el

adenoma y el colangiocarcinoma intrahepático.<sup>12</sup> En la resonancia, los CHC en un HNC se observan como tumores grandes, únicos y pueden contener una cicatriz central. Actualmente, la combinación de TC y resonancia consiguen un elevado acierto diagnóstico.

La exéresis quirúrgica del CHC en un HNC es el tratamiento de elección.<sup>2,4,7,10,11</sup> Una gran ventaja es que el remanente hepático no es patológico, lo que permite efectuar hepatectomías mayores, con bajos índices de insuficiencia hepática postoperatoria.<sup>2,4,7</sup> Las complicaciones operatorias más frecuentes son la hemorragia causada por problemas técnicos, la excesiva transfusión y/o los problemas generales hemostásicos del paciente, la embolia aérea y el fallo hepático.<sup>7</sup> La morbilidad varía entre el 20 y 43%, y la mortalidad oscila entre el 1.9 y 3.7%.<sup>2,4,7</sup> La embolización arterial preoperatoria disminuye el tamaño tumoral y puede facilitar la resección, aunque también causa morbilidad.<sup>2</sup> La embolización portal puede ser útil en casos donde se espera un remanente insuficiente.

La indicación de trasplante hepático por CHC está actualmente restringida a pacientes cirróticos con tumores únicos inferiores a 5 cm, o múltiples con un máximo de 3 nódulos menores de 3 cm, y sin invasión vascular macroscópica.<sup>3,8</sup> En 1999, Houben et al.<sup>8</sup> publicaron una revisión de 126 casos de trasplante en CHC en un HNC, de los cuales 77 fueron CHC fibrolamelares. Sus conclusiones son que los pacientes trasplantados tienen una supervivencia del 11.2% a los cinco años en la variante no fibrolamellar, y de 39.4% en la variante fibrolamellar.<sup>8</sup> Estos resultados ponen en duda la utilidad del trasplante en estos casos.

La supervivencia a los cinco años, libre de enfermedad y total, oscila en las series entre el 5.1-45% y 40-53%, respectivamente,<sup>4-7,10,11</sup> y se eleva al 55-70% en los estadios I.<sup>5</sup> Los factores pronósticos favorables son la presencia de una alfaproteína normal, un tumor único, un margen quirúrgico negativo, el tamaño inferior a 10 cm, la ausencia de invasión vascular y el manejo en unidades de referencia.<sup>2,5-7,10,11</sup> Los pacientes con tumores mayores de 10 cm presentan posiblemente peor supervivencia por la existencia de invasión vascular macromicroscópica.<sup>1,2,7</sup>

La recidiva es la principal causa de muerte de estos tumores. La tasa de las recidivas en los pacientes con HNC es similar a la que presentan los enfermos cirróticos.<sup>10</sup> El 60% de los pacientes tiene recidiva en el seguimiento; de ellas, el 40-80% es hepática y ocurre en el 80% de los casos durante los tres primeros años.<sup>7,10</sup> Ante la recidiva, la existencia de un parénquima sano permite realizar segundas hepatectomías hasta en un 40% de los pacientes.<sup>7,10</sup>

En conclusión, se trata de una neoplasia de rara presentación en hígado no cirrótico que, a pesar del tamaño tumoral, pudo ser resecado con evolución satisfactoria aunque con un seguimiento muy corto.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Lauwers GY, Terris B, Balis UJ, Batts KP, Regimbeau JM, Chang Y et al. Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 25-34.
2. Torzilli A, Makuuchi M, Inoue K, Takayama T, Sakamoto Y, Sugawara Y et al. No mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non cirrhotic patients. *Arch Surg.* 1999; 134: 984-992.
3. Figueras J, Ramos E, Ibáñez L, Valls C, Serrano T, Rafecas A et al. Resultados a largo plazo del tratamiento quirúrgico del hepatocarcinoma. *Med Clin (Barc).* 2002; 118: 410-414.
4. Chang CH, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Wu CW. Long term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the non cirrhotic livers. *Arch Surg.* 2004; 139: 320-325.
5. Nzeako U, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. *Am J Clin Pathol.* 1996; 105: 65-75.
6. Le Treut YP, Pons J, Hardwicen J, Castellani P, Campan P, Hanna X et al. Carcinoma hépatocellulaire sur foie non cirrhotique. Présentation d'une série de 77 patients opérés. *Chirurgie.* 1999; 124: 485-493.
7. Bismuth H, Chiche L, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinomas in noncirrhotic livers: experience with 68 liver resections. *World J Surg.* 1995; 19: 35-41.
8. Houben KW, McCall JL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients without underlying liver disease: a systematic review. *Liver Transpl Surg.* 1999; 5: 91-95.
9. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut.* 2003; 52 Suppl 3: 1-8.
10. Moya A, López R, San Juan F, Serralta A, De Juan M, Pareja E, et al. Patrones de calidad en el manejo del carcinoma hepatocelular mediante resección hepática: criterios de selección y resultados en una unidad de referencia de cirugía hepatobiliar. *Cir Esp* 2004; 76: 101-6.
11. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Digestive and Liver Disease.* 2010; 42: 341-347.
12. 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: 371-374.
13. Ramala JM, Villar J, Muffak K, Medina A, Garrote D, Ferron JA. Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico. *Cir Esp.* 2006; 80: 111-113.