



## Mujer de 23 años con ataxia telangiectasia y hepatocarcinoma de células claras metastásico

Salazar-Marcelino AE<sup>1</sup>, Mendoza-Torres MA<sup>2</sup>, Fernández-Tamayo N<sup>3</sup>, Martínez-Maya HJ<sup>4</sup>

### Resumen

La ataxia telangiectasia es una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen ATM (ataxia telangiectasia mutado, 11q22.3) y se caracteriza por inestabilidad cromosómica con prevalencia de 1/300,000 casos. El hepatocarcinoma de células claras es una variante histológica poco frecuente, con prevalencia de 0.4-37%. Después de una búsqueda exhaustiva de la bibliografía únicamente se encontraron tres casos de ataxia telangiectasia con hepatocarcinoma de células claras, pero en México no se ha informado ningún caso. Se comunica el caso excepcional de una mujer de 23 años con ataxia telangiectasia y hepatocarcinoma de células claras metastásico, atendida en un hospital de tercer nivel en Puebla.

**PALABRAS CLAVE:** ataxia telangiectasia, hepatocarcinoma de células claras.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):152-156.

## 23-year-old female patient with ataxia telangiectasia and metastatic clear cell hepatocellular carcinoma.

Salazar-Marcelino AE<sup>1</sup>, Mendoza-Torres MA<sup>2</sup>, Fernández-Tamayo N<sup>3</sup>, Martínez-Maya HJ<sup>4</sup>

### Abstract

Ataxia telangiectasia (AT) is an autosomal recessive disease (AR), caused by mutations in the gene ATM (ataxia telangiectasia mutated, 11q22.3) and is characterized by chromosomal instability prevalence of 1/300,000 cases. The clear cell hepatocellular carcinoma (HCC) is a rare histologic variant, with a prevalence of 0.4 to 37%. After an exhaustive search of the literature only 3 cases of HCC AT were found, but no case has been reported in Mexico. Exceptional case of a 23-year-old woman with metastatic HCC and AT is reported in a tertiary hospital in Puebla.

**KEYWORDS:** ataxia telangiectasia; clear cell hepatocellular carcinoma

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna del Hospital de Especialidades 5 de mayo, ISSSTEP, Puebla.

<sup>2</sup> Clínica de Hígado. UMAE Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla.

<sup>3</sup> Departamento de Patología, ISSSTEP, Puebla.

<sup>4</sup> Residente de Oncología quirúrgica, IMSS, UMAE núm. 14, Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, Veracruz.

Recibido: 22 de septiembre 2015

Aceptado: septiembre 2015

### Correspondencia

Dra. Alejandra Elizabeth Salazar Marcelino  
Departamento de Medicina Interna, ISSSTEP,  
Puebla  
Av. Venustiano Carranza 810  
72550 Puebla, México  
samsara20\_12@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Salazar-Marcelino AE, Mendoza-Torres MA, Fernández-Tamayo N, Martínez-Maya HJ. Mujer de 23 años con ataxia telangiectasia y hepatocarcinoma de células claras metastásico. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):152-156.



## ANTECEDENTES

La ataxia telangiectasia es una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen ATM, involucrado en la respuesta celular ante el daño al ADN; se describen más de 500 mutaciones<sup>1</sup> y se distingue por inestabilidad cromosómica,<sup>1,2</sup> inmunodeficiencia celular-humoral<sup>3</sup> y susceptibilidad a cáncer (40% de los casos de tipo linforreticular, epitelial o ambos).<sup>4-6</sup>

Su prevalencia es de 1/400,000 casos.<sup>3</sup> En términos clínicos se manifiesta con marcha atáxica, disartria, retardo mental, apraxia ocular, telangiectasias, inmunodeficiencia, infecciones frecuentes<sup>4,6</sup> y elevación de  $\alpha$ -fetoproteína (más de 95%).

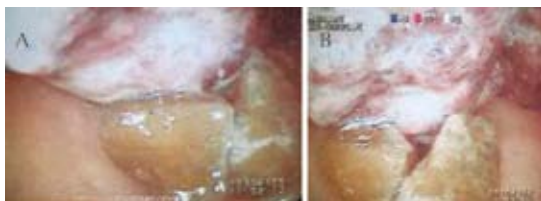
El hepatocarcinoma de células claras es una variante histológica poco frecuente, que se distingue por hepatocitos neoplásicos con citoplasma claro por acumulación de glucógeno o lípidos en su interior.<sup>7</sup> Su prevalencia es de 0.4-37%.<sup>8</sup> Algunos autores consideran diagnóstica la existencia de más de 30% de células claras.<sup>9,10</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 23 años de edad, originaria y residente de Tonalapa, Puebla, soltera, católica, analfabeta por parálisis cerebral infantil. Negó diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. Tenía ataxia telangiectasia con las siguientes características: marcha atáxica, disartria, hipomimia facial, neuropatía periférica, telangiectasia ocular bilateral, rompimientos cromosómicos espontáneos, IgG, IgA e IgE bajas. La tomografía axial computada (TAC) de cráneo mostró atrofia cerebelosa no específica y dilatación del IV ventrículo. Antecedentes ginecoobstétricos: menarquía a los 13 años, menstruaciones irregulares, vida sexual nula.

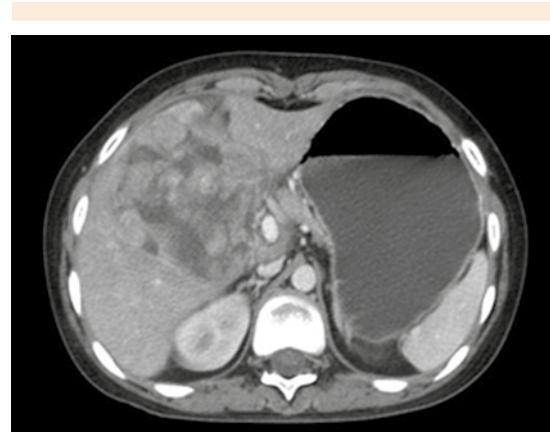
Un mes previo a su ingreso, la paciente inició con evacuaciones disminuidas en consistencia de características melénicas en número de tres por día sin datos de descompensación hemodinámica inicial. Acudió al servicio de urgencias por padecer astenia y adinamia acompañadas de náusea, sin vómito, con exacerbación de los síntomas de tres días de evolución, progresó a discapacidad severa de la clasificación *Disability Rating Scale* (DRS). En esa valoración se encontró con presión arterial de 80/50 mmHg, frecuencia cardíaca de 130 lpm, frecuencia respiratoria de 22 rpm, glucosa capilar de 143 mg/dL, temperatura 36.5°C talla 1.20 m, peso 40 kg, uresis 0.3 mL/kg/h, con edad aparente menor a la cronológica, palidez generalizada de tegumentos, en postración, somnolienta, con disartria, conjuntiva pálida, telangiectasia ocular bilateral, mucosa oral deshidratada, *pectus excavatum*, las regiones pulmonares se auscultaron sin agregados, sin integrar síndrome pleuropulmonar agudo en ese momento; ruidos cardíacos rítmicos aumentados en frecuencia, soplo pansistólico en foco aórtico intensidad 6/6, abdomen en batea, peristalsis presente, hepatomegalia 2x2x4 cm, sin esplenomegalia, no se palparon adenomegalias, con extremidades hipotérmicas, hipotróficas, llenado capilar en cuatro segundos, tacto rectal positivo para melena. Exámenes de laboratorio: Hb 3.7 g/dL, Hto 12.4%, CMHC 29.8 g/dL, VCM 77.7 fl, plaquetas 616,000 mm<sup>3</sup>, leucocitos 7,800 mm<sup>3</sup>, neutrófilos 6,600  $\mu$ L, linfocitos 800  $\mu$ L, TP 10.8 seg al 103.3%, INR 0.98, TTP 18.5 seg. Glucosa 108 mg/dL, BUN 9 mg/dL, creatinina 0.4 mg/dL, Na 141 mmol, K 4.2 mmol, Cl 106 mmol, BT 0.6 mg/dL, BD 0.18 mg/dL, ALT 95 UI/L, AST 103 UI/L, FA 453 UI/L, DHL 160 UI/L, albúmina 2.6, panel viral para hepatitis A, B, C negativos, ACE: 0.26 ng/mL, Ca 19-9: 10.71 U/mL, Ca 125: 33.1, Ca 15-3: 8.9, AFP (alfafetoproteína): 16,564 ng/mL. Previa autorización de consentimiento informado, se realizó endoscopia alta temprana, con seda-

ción por parte de anestesiología; se observó el estómago de forma y distensibilidad normales, mucosa de cuerpo pálida, el hiato se observó cerrado, en el duodeno en la zona del bulbo se encontró una lesión excreciente, friable, que obstruía la luz duodenal al 100%; no fue posible el paso a la segunda porción (Figura 1), se tomaron las siguientes biopsias:<sup>11,12</sup> de antro gástrico, tumor compatible con carcinoma poco diferenciado, existencia disociada por un lado de glándulas gástricas con foveolas levemente alargadas, infiltrado severo crónico dado por células plasmáticas y linfocitos; además, se observaron fragmentos que mostraban una neoplasia en nidos sólidos, mantos y células aisladas, de tamaño mediano, cúbicas con mitosis atípicas moderadas y núcleos irregulares con nucléolo evidente. Histoquímica: azul alciano, negativo en células neoplásicas, en reacciones de inmunohistoquímica: CD 117 se interpretó negativo, cóctel de citoqueratinas y antígeno de membrana epitelial positivo en células neoplásicas, ACE (antígeno carcinoembrionario) negativo. La biopsia de duodeno reportó carcinoma poco diferenciado, los cortes histológicos examinados mostraron una neoplasia maligna epitelial formada por una proliferación difusa de células pleomórficas que habían perdido su polaridad, mostraban anisonucleosis, hiperromatismo, nucléolo prominente, el tumor estaba extensamente ulcerado. La tomografía axial computada toraco-abdomino-pélvica con

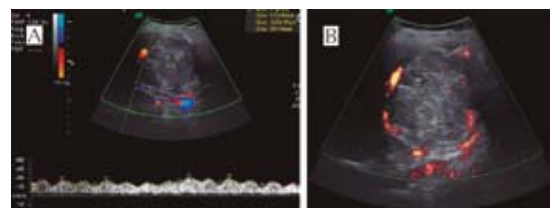


**Figura 1.** Endoscopia que muestra duodeno a nivel del bulbo; se encontró una lesión excreciente, friable, que obstruía la luz duodenal al 100%.

medio de contraste oral negativo mostró hígado con densidad heterogénea a expensas de imagen multilobulada de 83 x 64 x 75 mm en los segmentos IV B, VI, VIII (Figura 2), con múltiples zonas centrales hipodensas, realce heterogéneo de la lesión sin lavado rápido de la misma, desplazando estructuras de hilio hepático y la curvatura menor del estómago, adecuada interfase entre las paredes gástricas, resto normal. Se realizó biopsia hepática percutánea guiada por ultrasonido (Figura 3) que evidenció una neoplasia maligna poco diferenciada, con patrón de crecimiento sólido, con septos finos fibro-



**Figura 2.** Tomografía abdominal que muestra el hígado con densidad heterogénea a expensas de imagen multilobulada de 83 x 64 x 75 mm en los segmentos IV B, VI, VIII, con múltiples zonas centrales hipodensas, realce heterogéneo de la lesión sin lavado rápido de la misma, desplazando estructuras de hilio hepático y la curvatura menor del estómago.



**Figura 3.** Imagen del ultrasonido utilizado para guiar la biopsia hepática.

vasculares; la neoplasia estaba compuesta por células medianas de citoplasma claro (glucógeno focal PAS positivo), leve pleomorfismo y núcleos redondos centrales, la tinción de PAS fue positiva en cuerpos de Mallory y cuerpos globulares acidófilos; inmunohistoquímica: AFP, Hepar-1 y CK 18 positivo multifocal en células neoplásicas, CK 5/6, MUC 5 y OCT 4 negativos, con impresión diagnóstica de carcinoma hepatocelular variante de células claras (Figura 4); se realizó estudio de inmunohistoquímica sincrónico en las biopsias de hígado y estómago, la positividad a Hepar-1, AFP y CK18 confirmó neoplasia primaria hepática,<sup>13-18</sup> la negatividad de MUC 5 y OCT 4 descartó neoplasia primaria gástrica y germinal.

## DISCUSIÓN

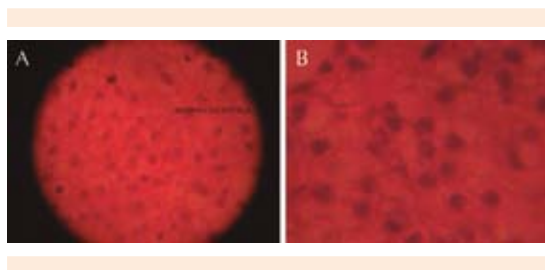
El patrón de referencia para el diagnóstico de hepatocarcinoma de células claras es el estudio histopatológico y es imprescindible distinguir el hepatocarcinoma de células claras primario de metástasis de otros tumores de células claras, como el renal, suprarrenal u ovárico; para ello se requiere la inmunohistoquímica. La correlación clínica aún es esencial, además de las pruebas diagnósticas.<sup>7,19</sup>

Entre las herramientas diagnósticas del hepatocarcinoma está el ultrasonido que tiene sensibilidad de 60 a 90% y especificidad de 90%; la tomografía computada con 67.5% de

sensibilidad y 98% de especificidad y cuando el patrón tumoral es mayor de 2 cm es del 100% para diagnosticar hepatocarcinoma de células claras.<sup>14,19</sup> La elevación de alfafetoproteína puede considerarse diagnóstica de hepatocarcinoma de células claras; sin embargo, la ataxia telangiectasia está por sí sola asociada con concentraciones elevadas de alfafetoproteína y puede elevarse hasta más de 10,000-1,000,000 ng/mL en este contexto clínico y aunque no hay un corte específico para el diagnóstico, los valores superiores a 400 ng/mL en asociación con tumor hepático pueden considerarse diagnósticos en la mayoría de los casos.<sup>19</sup> La paciente del caso aquí comunicado tuvo alfafetoproteína mayor a 16,000 ng/mL. Las metástasis extrahepáticas al dudodeno en hepatocarcinoma de células claras no se habían reportado, aunque en este caso se explica por contigüidad, pero en autopsias se encontró en 40 a 57% de los pacientes, con frecuencia a los pulmones (50%) y los ganglios linfáticos regionales (20%).

La supervivencia y el pronóstico son similares o ligeramente mejores a los del hepatocarcinoma de células no claras. Las opciones terapéuticas son: hepatectomía, trasplante hepático, inyección percutánea de etanol, termoablación según el tamaño y la etapificación del tumor.<sup>20</sup> Las Asociaciones Americana y Europea del Estudio del Hígado recomiendan la estratificación según el grupo *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), que valora criterios como extensión del tumor, estado funcional del paciente y función hepática; nuestra paciente estaba en estadio E (terminal), con supervivencia sólo de tres meses con cuidados paliativos.

Comunicamos un caso en México de una mujer joven con inestabilidad cromosómica sin datos clínicos ni paraclínicos de cirrosis, que tuvo mayor susceptibilidad para padecer cáncer por falta en la reparación de ADN y sufrió hepa-



**Figura 4.** Carcinoma hepatocelular variante de células claras.

tocarcinoma de células claras, caracterizado por ser una variedad histológica rara que se asienta sobre un hígado no cirrótico, además de metástasis al hígado y el estómago, cuyas manifestaciones iniciales fueron hemorragia del tubo digestivo alto y choque hipovolémico grado III, con escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 4; sin cumplir los criterios de Milán para recibir trasplante hepático.<sup>14,19</sup>

## CONCLUSIÓN

La complejidad de los síndromes con inestabilidad cromosómica como la ataxia-telangiectasia, así como cada paciente hacen del diagnóstico un reto que debe enfrentarse para lograr una meta, por lo que es necesario un trabajo multidisciplinario para de primera instancia sospechar e identificar de manera oportuna una neoplasia, y ofrecer el seguimiento y tratamiento óptimos.

## Agradecimiento

Los autores expresan su gratitud a la Dra. María del Pilar Cruz Domínguez por su invaluable esfuerzo en la redacción del caso.

## REFERENCIAS

1. Lavin MF, Gueven N, Bottle S, Gatti RA. Current and potential therapeutic strategies for the treatment of ataxia-telangiectasia. *Br Med Bull* 2007;81-82:129-147.
2. Reliene R, Schiestl RH. Experimental antioxidant therapy in ataxia telangiectasia. *Clin Med Oncol* 2008;2:431-436.
3. Navarrete-Meneses MP, Perez-Vera P. Síndromes de inestabilidad cromosómica asociados con inmunodeficiencia: aspectos citogenéticos de importancia en el diagnóstico. *Pediatrics* 2012;21:13-22.
4. Zielen S, Schubert R. Workshop report: European workshop on ataxia telangiectasia. *J Neurogenet* 2011;25:78-81.
5. Gatti-Richard A. Ataxia-telangiectasia [Louis-Bar syndrome]. *Gene Reviews* 2010;15:2.
6. Monterrubio Ledezma, Corona Rivera y col. Ataxia telangiectasia. Diagnóstico y seguimiento en una serie de cuatro casos. *Gac Méd Méx* 2013;149:448-453.
7. Oliveira AM, Erickson LA, Burgart LJ, Lloyd RV. Differentiation of primary and metastatic clear cell tumors in the liver by *in situ* hybridization for albumin messenger RNA. *Am J Surg Pathol* 2000;24:177-182.
8. Emile JF, Lemoine A, Azoulay D, Debuire B, et al. Histological, genomic and clinical heterogeneity of clear cell hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 2001;38:225-231.
9. Núñez. Clear cell hepatocarcinoma. *Gastroenterología y hepatología* 2003;26:614-618.
10. Patil MM. Ataxia telangiectasia with hepatocellular carcinoma. *Indian Pediatrics* 2009;46.
11. Targownik LE, et al. The role of rapid endoscopy for high-risk patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol* 2007.
12. Spiegel B. Endoscopy for acute upper GI tract hemorrhage: sooner is better. *Gastrointest Endosc* 2009;70.
13. Colina. Protocolo y guía para el diagnóstico histopatológico de carcinoma hepatocelular. *Rev Esp Pat* 2007;40.
14. Bisceglie. Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease. 10<sup>th</sup> ed. 2015;1603-1628.
15. Sola Gallego. Caracterización inmunohistoquímica de los tumores hepáticos. Una aproximación práctica al diagnóstico del hepatocarcinoma. *GH* continuada 2010;9:30-36.
16. Kakar S, Gown A, Goodman Z, Ferrell LD. Best practices in diagnostic immunohistochemistry. Hepatocellular carcinoma *versus* metastatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1648-1654.
17. Matsuura S, Aishima S, Taguchi K, Asayama Y, et al. "Scirrhous" type hepatocellular carcinomas: a special reference to expression of cytokeratin 7 and hepatocyte paraffin 1. *Histopathology* 2005;47:382-390.
18. Chu P, Ishizawa S, Wu E, Weiss LM. Hepatocyte antigen as a marker of hepatocellular carcinoma. An immunohistochemical comparison to carcinoembryonic antigen, CD10, and alpha-fetoprotein. *Am J Surg Pathol* 2002;26:978-988.
19. Kamath. Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease. 10<sup>th</sup> ed. 2015;1254-1260.
20. Vílchez Rabelo A, Fundora Y, Molina Martín AA, Villegas T y col. Hepatocarcinoma de células claras: variante poco frecuente de carcinoma hepático. *Cir Esp* 2014;92:636.