



DIAGNÓSTICO PRENATAL DE HEPATOBLASTOMA CONGÉNITO: REPORTE DE UN CASO

PRENATAL DIAGNOSIS OF A CONGENITAL HEPATOBLASTOMA: A CASE REPORT

Luz Stella Luque, M.D. *, Walter E. Pinzón, M.D. **, Andrés Sarmiento, M.D. ***

Recibido: junio 18/2002 – Revisado: julio 25/2002 –Aceptado: agosto 27 de 2002

RESUMEN

Presentamos un caso de diagnóstico prenatal de hepatoblastoma congénito. Se presentan los aspectos más relevantes acerca del diagnóstico ultrasonográfico de esta rara patología maligna. Se comentan aspectos relacionados con el diagnóstico diferencial, manejo obstétrico, pronóstico y seguimiento neonatal.

Palabras clave: hepatoblastoma, diagnóstico prenatal, ultrasonido.

SUMMARY

A case report of the prenatal diagnosis of congenital hepatoblastoma is presented. Relevant issues related to the sonographic diagnosis of this rare tumor are referred. Comments on the differential diagnosis, obstetrical management, prognosis and neonatal follow up are made.

Key words: Hepatoblastoma, prenatal, diagnosis, ultrasonography.

INTRODUCCIÓN

El hepatoblastoma es un tumor infantil maligno con una muy baja incidencia, aproximadamente de 0,9 a 1/1 000 000 de recién nacidos. Presenta un predominio de 2:1 para el sexo masculino. Desafortunadamente su diagnóstico es habitualmente tardío, lo que implica que un número importante de casos correspondan a estados avanzados de la enfermedad, de pobre pronóstico por ser quirúrgicamente irresecables. La mayoría de casos (68%) son diagnosticados en pacientes menores de 2 años y tan solo el 4% de los hepatoblastomas son diagnosticados al nacimiento. Aún cuando el diagnóstico *in utero* es factible, solo se ha encontrado un caso reportado de diagnóstico prenatal de hepatoblastoma congénito.

A continuación se presenta un caso diagnosticado durante el tercer trimestre de gestación en nuestra Unidad. Se comentan los aspectos sonográficos de esta masa, su manejo obstétrico y la teoría relacionada con la clasificación, pronóstico y manejo postnatal de estos tumores.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 30 años, primigestante sin antecedentes prenatales relevantes, quien cursando un embarazo normal de 38 sema-

* Residente IV Postgrado de Ginecología y Obstetricia. Universidad El Bosque, Bogotá.

** Médico Ginecobstetra. Medicina Materno-Fetal, OBGYN LTDA.

*** Médico Ginecobstetra. Medicina Materno-Fetal. Director Científico OBGYN LTDA.

Jefe del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción Humana, Fundación Santa Fe de Bogotá.

nas por amenorrea asiste a ultrasonido obstétrico como valoración ante-parto. El ultrasonido obstétrico confirma la edad gestacional, y evidencia un feto de sexo masculino en presentación cefálica. Al análisis biométrico se evidenció un perímetro abdominal aumentado hasta 409 mm, a expensas de una gran masa sólida intraabdominal que producía un importante desplazamiento de las estructuras toraco-abdominales. Su localización era subdiafragmática derecha y sus dimensiones eran de 87 mm x 84 mm x 82 mm. La masa presentaba bordes claramente definidos y en su interior se apreciaban ecos hiperecoicos de patrón moteado que no producían sombra acústica o refuerzo posterior (ver **figura 1**). Al Doppler-color no se evidenció flujo vascular aumentado. El recuento anatómico restante fue satisfactorio. Se visualizaron ambas siluetas renales normales, cordón umbilical de 3 vasos e hidrocele bilateral. Se evidenció un polihidramnios con un índice de líquido amniótico en cuatro cuadrantes de 28 cm y un peso estimado fetal de 4 900 g aproximadamente.

El reporte final ecográfico informa un embarazo a término con feto macrosómico (?), polihidramnios, y la presencia de una masa fetal intraabdominal sólida, de localización en el lóbulo hepático derecho. Las posibilidades diagnósticas:

- (1)Hepatoblastoma-hepatoma
- (2)Peritonitis meconial.

Ante la sospecha de macrosomía fetal y posible distocia, se programó parto por cesárea obteniendo un recién nacido de sexo masculino con peso de 4 100 g y talla de 55 cm. A la valoración clínica del neonato se evidenció una masa abdominal que por desplazamiento de estructuras torácicas producía dificultad respiratoria. La ecografía abdominal reportó una masa hepática del lóbulo derecho, de bordes lisos bien definidos, homogéneo con área hipoecoica que podría corresponder a necrosis central; que produce desplazamiento del contorno de los vasos suprahepáticos, la vía biliar y la



Figura 1. Visión ecográfica del hepatoblastoma. Masa única, de bordes nítidos, con ecogenidad mixta y escasas calcificaciones.

vena porta y desplazamiento inferior del riñón derecho. Las dimensiones ecográficas de la masa son de 105 mm x 68 mm x 84 mm.

Se realizó una biopsia a cielo abierto cuyo reporte histopatológico informa varios segmentos de tumor hepático constituido por hepatocitos inmaduros en varios estadios de maduración. En algunas glándulas toma un patrón más sólido con mayor inmadurez celular y anaplasia. Hay eritropoyesis extramedular. En algunos focos se reconoce un estroma fusocelular laxo dentro del cual se depositan cordones, nidos y algunas estructuras rosetoides de células tumorales (ver **figuras 2 y 3**). Lo anterior corresponde a un hepatoblastoma epitelial mixto (fetal y embrionario).

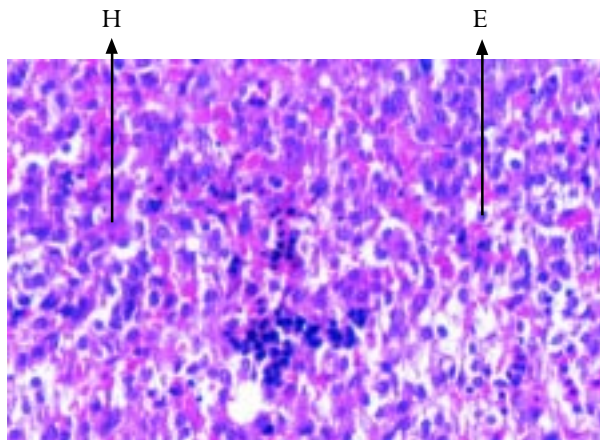


Figura 2. Aspecto microscópico de la masa. Tejido tumoral con arquitectura que recuerda hígado fetal (H). Áreas similares a sinusoides. Con eritropoyesis extramedular (E).

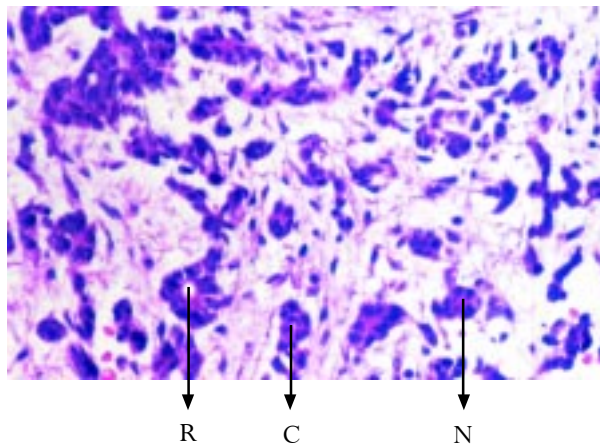


Figura 3. Microscopio 200X. Tejido tumoral hepático de aspecto embrionario, mayor indiferenciación celular. Se observa estroma fusocelular laxo dentro del cual se depositan cordones (C), nidos (N) y algunas estructuras rosetoides de células tumorales(R).

El análisis paraclínico previo a la quimioterapia evidenció una hemoglobina de 10,7 g/dL, hematocrito 30,8%, leucocitos 11 200, con un diferencial de linfocitos 69%, neutrófilos 26,2%, **plaquetas 746 000, TGO 25 U/L, TGP 19 U/L, bilirrubina total 6,6 mg/dL, bilirrubina directa 1,4 y bilirrubina indirecta 5,2 mg/dL, PT 12 seg, PTT 43 seg, sodio 135 mmol/L, potasio 5,3 mmol/L y una α -fetoproteína de 333 876 ng/mL.**

Al paciente se le realiza como tratamiento un primer ciclo de quimioterapia con cisplatino, presentando posteriormente neutropenia, aplasia medular, sepsis por enterocolitis necrotizante, respondiendo de manera favorable al esquema antibiótico instaurado con ceftazidime-clindamicina-oxacilina. Los títulos de α -fetoproteína disminuyeron a 43 ng/mL.

Se procede al segundo ciclo de quimioterapia con cisplatino. Y se programará según evolución para un tercer ciclo de quimioterapia y posterior resección quirúrgica.

DISCUSIÓN

Epidemiología

El hepatoblastoma es el más frecuente tumor hepático en niños. El 90% se observa en menores de 5 años, el 68% se presenta en menores de 2 años y solo un 4% se diagnostica al momento del nacimiento.^{1,2} Se ha reportado excepcionalmente su diagnóstico prenatal.

Su incidencia es muy rara, aproximadamente de 0,9 a 1 por 1 000 000 niños menores de 15 años.¹

Etiología

Desde el punto de vista anatómico es importante resaltar que la circulación del lóbulo derecho hepático difiere de la del izquierdo, ya que éste último es irrigado por sangre altamente oxigenada proveniente de la vena umbilical. Mientras el lóbulo derecho recibe su aporte vascular de la vena porta, cuya concentración de oxígeno es baja. Presumiblemente la baja tensión de oxígeno podría impedir la diferenciación embrionaria de las células hepáticas, predisponiendo al desarrollo del hepatoblastoma predominantemente en el lóbulo derecho.¹

También se han demostrado alteraciones cromosómicas en las células tumorales del hepatoblastoma siendo las más frecuentes la

trisomías 2, 20, 8 y 18; así como las alteraciones 1q y 4q. Sin embargo, la presencia de las alteraciones cromosómicas no altera el pronóstico de la enfermedad. La expresión de la proteína p53 solo se ve en 10% a 20% de los hepatoblastomas.¹⁹

Malformaciones asociadas

El 5% de los casos de hepatoblastomas se asocian con una variedad de síndromes y malformaciones como: síndrome de Gardner, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Beckwith Wiedemann, síndrome de Aicardi, síndrome de Budd-Chiari, síndrome de Down, hidropesía fetal, ausencia de glándula adrenal izquierda, malrotación del colon, divertículo de Meckel, arteria coronaria única, duplicación de uréteres y enfermedad glomeruloquística.²

Teratógenos: con creciente frecuencia, en los casos relaciones con malformaciones se encuentran un mayor número de pacientes expuestos a infección por HIV o hepatitis B, y como antecedente farmacológico al uso materno de citrato de clomifeno.²

Patología: ocurre como masa única en el 80% de los casos. El lóbulo derecho se compromete en el 58% de los casos, 15% en el lóbulo izquierdo y el 27% restante se manifiesta como una masa única que cruza la línea media o produce múltiples lesiones en ambos lóbulos.¹⁸ El peso del tumor puede exceder los 1 000 g y sus dimensiones pueden oscilar entre unos pocos centímetros hasta 15 cm o más. El hepatoblastoma mixto puede tener varios tipos de tejido como osteoide, cartilaginoso, y tejido fibroso.¹²

Desde el punto de vista histológico el hepatoblastoma se clasifica en dos tipos:

1. Tipo epitelial:

- Patrón fetal bien diferenciado: 31%
- Patrón fetal y embrionario: 19%
- Patrón macrotrabecular: 3%

- Patrón indiferenciado de células pequeñas: 3%
2. Tipo mixto epitelial y mesenquimal: 44%
- Con tejido mesenquimal osteoide, cartilaginoso, teratoide.

CONSIDERACIONES ACERCA DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL ULTRASONOGRÁFICO

Hallazgos:

1. **Feto:** se encuentra una masa hepática, sólida, única, de bordes lisos y bien definidos. Pudiendo ser multi-lobulada y con discreto predominio por el lóbulo hepático derecho. La ecogenicidad del parénquima es heterogénea e invariablemente aumentada.

Se pueden demostrar focos hemorrágicos, necróticos, calcificaciones amorfas y en ocasiones áreas quísticas dentro de la masa. De acuerdo a su tamaño puede desplazar las estructuras toracoabdominales; como la vía biliar, el estómago, y el riñón derecho. De manera asociada se evidencia un aumento de la circunferencia abdominal.

2. **Líquido amniótico:** en los pocos casos diagnosticados prenatalmente, se ha observado un volumen de líquido en cantidad normal o polihidramnios.
3. **Placenta:** su aspecto es usualmente normal. Aun así, en la literatura está reportado un caso de una paciente con hepatoblastoma fetal y compromiso placentario extenso por metástasis; este caso abriría la posibilidad a posibles alteraciones ecográficas a este nivel.
4. **Tamaño fetal:** normal, o eventualmente aumentado a expensas del perímetro abdominal.
5. **Posibilidad de detección:** dada su baja incidencia, existen pocos casos reportados en la literatura mundial de su diagnóstico prenatal.

La gran mayoría corresponden a estudios de tercer trimestre.

En una revisión de la literatura médica reciente solo encontramos el reporte de 1 caso de diagnóstico prenatal de esta entidad. Shih y cols. reportaron en el año 2000 un hepatoblastoma detectado por ultrasonido a las 36 semanas de gestación. Se evidenció como una masa única, sólida, multilobulada y que comprometía la región hepática derecha. Se observaron focos hemorrágicos, necróticos y algunas calcificaciones. Su localización derecha se correlacionó con su dependencia de la irrigación portal. El parto fue por cesárea a las 36 semanas por diagnóstico de estado fetal insatisfactorio. A las pocas horas de nacido el neonato presentó taquicardia, hipotensión y taquipnea. Se intentó la resección quirúrgica del hepatoblastoma sobreviniendo un sangrado incontrolable con muerte intraoperatoria del neonato. Se confirmó el diagnóstico de hepatoblastoma mediante estudio anatomopatológico.¹⁸

Se podría presuponer el presente reporte como un segundo caso de diagnóstico prenatal de hepatoblastoma congénito.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como diagnóstico diferencial del hepatoblastoma se encuentran:

- **Hemangioendotelioma infantil**

Tumor benigno de hígado más frecuente en niños. El 86% de los casos se diagnostica en menores de 6 meses y aproximadamente el 33% de los pacientes en el primer mes de edad. Su incidencia es mayor en el sexo femenino con una relación de 1,7:1.

Ecográficamente se demuestra una masa hepática de ecogenicidad mixta dada por múltiples focos hiperecogénicos o hipoecogénicos con calcificaciones que pueden estar presentes hasta en un 37% de los casos. Se puede presentar como masa

única en el 55% y múltiple en el 45%, derecho o izquierdo y las dimensiones descritas pueden oscilar entre 0,5 cm y 13 cm. Se puede evidenciar aumento del perímetro abdominal. Al Doppler se demuestra flujo venoso y arterial que sugiere la posibilidad de cortocircuito arteriovenoso. Asociado se puede demostrar cardiomegalia, con un 10% a 15% de los casos con signos de insuficiencia cardíaca.¹³ La asociación de hidropesía fetal no inmune con una masa hepática sugiere hemangioendotelioma.

- **Hamartoma mesenquimal hepático**

Lesión benigna diagnosticada en un 85% en niños menores de 2 años. Más frecuente en varones con una relación de 3:1. Generalmente se relaciona con un aumento de la circunferencia abdominal por presencia de ascitis. El diagnóstico prenatal por ecografía puede estar asociado a hidropesía fetal. Generalmente las lesiones son pequeñas al momento del parto y aumentan rápidamente en los primeros meses de edad. Por ultrasonografía prenatal puede detectarse una masa hepática irregular, hipoecogénica, con componente quístico y presencia de septos. Ocasionalmente puede ser pediculada.^{15,16} El lóbulo derecho está comprometido aproximadamente en el 75% de los casos, el izquierdo en el 22% y ambos en el 3%. El tamaño puede variar de unos pocos centímetros hasta 30 cm en personas mayores.¹⁸

También se ha asociado con malrotación del intestino delgado, hiperbilirrubinemia neonatal, fibroelastosis endocárdica y púrpura trombocitopénica idiopática.¹⁵

- **Peritonitis meconial**

Un quiste de meconio se forma como resultado de una inflamación peritoneal por perforación intestinal intrauterina secundaria a íleo meconial o atresia del intestino delgado. Ecográficamente pueden encontrarse focos ecogénicos en la cavidad peritoneal, en la mayoría de los casos de localización subdiafragmática derecha. Las calcificacio-

nes son frecuentemente lineales, o pueden encontrarse pseudoquistes con bordes ecogénicos irregulares, siendo esta imagen conformada por las paredes del intestino perforado. Se acompaña de ascitis aproximadamente en el 50% de los casos y dilatación del intestino delgado en un 25%. Se asocia a polihidramnios en el 60%.

• Tumores metastásicos

Generalmente los tumores primarios son: tumor de Wilms o neuroblastoma. Al Doppler se evidencian lesiones con un reborde vascular y un estroma avascular. Las calcificaciones hepáticas sugieren neuroblastoma metastásico.

• Carcinoma hepatocelular

Usualmente caracterizado por múltiples lesiones sólidas. Promedio de edad al diagnóstico de 10 a 14 años. Al Doppler presenta múltiples vasos tortuosos en el estroma del parénquima adyacente.¹

MANEJO PRENATAL

Investigación: por su alta relación con trisomías 20, 2 y 8 podría encontrarse beneficio al realizar un estudio citogenético. Pero por su diagnóstico tardío durante el embarazo se podría esperar al nacimiento para su realización.

Curso del embarazo: puede afectarse en caso de polihidramnios, presentando amenaza de parto pretérmino o ruptura prematura de membranas.

Monitorización: con pruebas de bienestar fetal y ecografía valorando crecimiento fetal y líquido amniótico.

Vía de parto: por el aumento del perímetro abdominal y el riesgo de distocia se recomienda la cesárea.

MANEJO NEONATAL

La sospecha diagnóstica puede establecerse por un aumento inusitado del perímetro abdominal y/o con la palpación de una masa irregular en cua-

drante superior derecho abdominal, que inclusive puede cruzar la línea media o descender a la pelvis, o ambas cosas. Se puede acompañar de dolor abdominal y vómito. La anorexia y la pérdida de peso son menos frecuentes.¹⁸ Se acompaña de anemia en el 70% de los casos y trombocitosis en 35% de los casos.³

Como marcador tumoral se encuentra elevación de la α -fetoproteína en el 90% de los casos, siendo un factor que predice confiablemente el pronóstico de la enfermedad.

El hepatoblastoma indiferenciado de células pequeñas es una excepción, pudiendo mostrar poca o ninguna elevación de la AFP. En otros casos, en presencia de metástasis se pueden apreciar niveles de AFP mayores de 1 000 000 ng/mL. Ambos extremos son asociados con un pronóstico desfavorable.

La tomografía computarizada y la resonancia magnética pueden ayudar a diferenciar el hepatoblastoma de otras lesiones. La TAC demuestra una masa solitaria o multifocal ocasionalmente, con calcificaciones amorfas hasta en un 50% de los casos.⁵ Con la resonancia magnética se pueden identificar bandas hipodensas que corresponderían a bandas fibrosas, pudiéndose demostrar de manera asociada la invasión vascular.¹⁸

Se ha usado la RM angiográfica tridimensional con contraste para evaluar la vasculatura hepática antes de la hepatectomía parcial. El Doppler pulsado muestra aumento en el pico de la onda sistólica y ocasionalmente demuestra flujo anterógrado diastólico. Puede evidenciarse también un reborde vascular prominente con lagos vasculares dentro del estroma.¹

La aspiración con aguja fina para diagnóstico puede presentar alguna dificultad en especial en el patrón embrionario o de células pequeñas. La aspiración es exitosa en 65% de los casos. El diagnóstico puede ser confundido con metástasis del tumor de Wilms, neuroblastoma o rhabdomyosarcoma.

Tratamiento

Aproximadamente el 40% a 60% de los hepatoblastomas son inoperables al momento del diagnóstico, y entre el 10% al 20% presentan metástasis a nivel pulmonar.⁶ Sin embargo, hasta el 78% de estos tumores considerados irresecables inicialmente, pueden beneficiarse de la cirugía cuando se aplica quimioterapia preoperatoria, mejorando el pronóstico y la sobrevida a largo plazo.¹⁷ Se ha incluido la quimioembolización transarterial, notificando una respuesta del 91% con 3 a 6 ciclos de quimioterapia preoperatoria.^{7,18}

La quimioterapia convencional incluye ifosfamida, cisplatino y doxorrubicina pre o postoperatoria. La sobrevida es directamente relacionada con la capacidad de remoción del tumor. Una lesión única en un lóbulo puede ser tratada adecuadamente con lobectomía. Lesiones más grandes requerirán quimioterapia preoperatoria y puede requerir trisegmentectomía o trasplante.^{7,8} La sobrevida a 2 años ha sido reportada del 71% para el estadio III y IV que han tenido trasplante hepático.

Metástasis y recurrencia

Las metástasis más frecuentes se ubican a nivel pulmonar, pudiéndose encontrar también a nivel óseo, cerebral, ocular u ovárico.^{9,10} Puede haber extensión local a vasos hepáticos y a la vena cava inferior. Se han visto resultados favorables recientemente con el tratamiento agresivo de las metástasis pulmonares con quimioterapia y múltiples resecciones de pulmón comprometido.¹⁸

Clasificación según el estadio

ESTADIO I: resección completa

ESTADIO II: tumor microscópico residual: intrahepático o extrahepático.

ESTADIO III: tumor macroscópico residual. Nódulos positivos: Resección completa o incompleta inicialmente.

ESTADIO IV (enfermedad metastásica): resección completa o incompleta inicialmente.

Basados en esta clasificación, el 38% de hepatoblastomas al momento del diagnóstico se encuentran en estadio I, 9% en estadio II, 24% en estadio III, y un 29% en estadio IV.

PRONÓSTICO

Los porcentajes de sobrevida son de 100% para el estadio I, 75% a 80% para el estadio II, 65% a 68% para el estadio III, y tan solo del 0% al 27% para el estadio IV.¹¹

El hepatoblastoma indiferenciado de células pequeñas marca un pobre pronóstico.¹⁷

Se han reportado como factores de buen pronóstico:

- Compromiso unilobular.
- Patrón de crecimiento epitelial fetal.
- Niveles de AFP de 100 a 1 000 000 ng/mL.
- No metástasis a distancia.
- No invasión vascular.

En resumen las características ecográficas de una masa intrahepática permiten una aproximación diagnóstica con una alta certeza pudiéndose realizar el diagnóstico prenatal del hepatoblastoma. Esto facilita el sitio y vía del parto, y la preparación de un equipo médico multidisciplinario idóneo para un manejo postnatal óptimo y oportuno. Se sugiere que el pobre pronóstico de esta patología pudiera verse beneficiado con su diagnóstico *in utero*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shih JC, Tsao PN, Huang SF. Antenatal diagnosis of congenital hepatoblastoma in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16(1):94-7.
2. Ishak K, Goodman Z, Stocker J. Tumor of the liver and intrahepatic bile Ducts. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2000.

3. Shafford EA, Pritchard J. Extreme thrombocytosis as a diagnostic clue to hepatoblastoma. *Arch Dis Child* 1993;69:171.
4. Novak D, Suchy F, Balistreri W. Disorders of the liver and biliary system relevant to clinical practice. En: Oski F. Principles and Practice of pediatrics. Philadelphia: JB Lippincott; 1990. p. 1746-1777.
5. Miller J, Greenspan B: Integrated imaging of hepatic tumors in children: I.Malignant lesions(primary and metastatic). *Radiology* 1985;145:83-90.
6. Reynolds M. Conversion of unresectable hepatoblastoma and long term follow-up study. *World J Surg* 1995;19:814-816.
7. Ehrlich PF, Greenberg ML, Filler RM. Improved long-term survival with preoperative chemotherapy for hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 1997;32:999-1002.
8. Geiger JD. Surgery for hepatoblastoma in children. *Curr Opin Pediatr* 1996;8:276-282.
9. Endo EG, Walton DS, Albert DM. Neonatal hepatoblastoma metastatic to the choroid and iris. *Arch Ophthalmol* 1996;114:757-761.
10. Miyagi J, Kobayashi S, Kojo N, et al. Brain metastasis hepatoblastoma a case report and review of literature. *No Shinkei Geka* 1984;12:753-758.
11. Conran RM, Hitchcock CL, Waclawiw MA. Hepatoblastoma: The prognostic significance of histologic type. *Pediatr Pathol* 1992;12:167-183.
12. Stocker J, Conran R, Selby D. Tumor and pseudotumors of the liver. En Stocker: J, Askin F. Pathology of solid Tumors in children. London: Chapman & Hall; 1998, p. 83-110.
13. Selby DM, Stocker JT, Waclawiw MA: Infantile hemangi endothelioma of the liver. *Hepatology* 1994;20:39-45.
14. Dachman AH, Lichtenstein JF, Friedman AC, et al Infantile hemangi endothelioma of the liver: A radiologic pathologic-clinical correlation. *Am J Roentgenol* 1983;140:1091-1096.
15. Stocker JT, Ishak KG Mesenchymal hamartoma of the liver: Report of 30 cases and review of the literature. *Pediatric Pathology* 1983;1:245-267.
16. Murray J, Ricketts R Mesenchymal hamartoma of the liver. *Am Surg* 1998;64:1097-1103.
17. Jung SU, Kim KH, Lee SC. Clinical characteristics and prognosis of patients with hepatoblastoma. *World J Surg* 2001; 25:126-30.
18. Stocker T. Liver Tumor. Clinics in Liver Disease. February 2001. Vol 5. Num 1.
19. Stocker JT. Hepatoblastoma. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:136-43.