

VARÓN DE 36 AÑOS CON ANTECEDENTE DE ENOLISMO CRÓNICO QUE INGRESA CON DISNEA, ICTERICIA Y DESCOMPENSACIÓN HIDRÓPICA

F. Argüelles-Arias¹, J.A. Porfirio-Camacho², J.R. Armas-Padrón³, G. Guarda-Muratori³, M.J. Pareja-Megía³

¹Servicio de Aparato Digestivo. ²Departamento de Radiología. ³Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

SESIÓN CLÍNICA

Exposición del caso clínico

Paciente varón de 36 años con los siguientes antecedentes personales:

- Fumador de 20 cigarrillos/día.
- Bebedor de 2 litros de cerveza al día.
- Intervenido de pólipos laríngeos en 2 ocasiones.

Precisó ingreso, en un centro distinto, por dolor abdominal de 20 días de evolución irradiado a región lumbar y deposiciones diarreas.

Se le realizaron las siguientes pruebas complementarias:

1. Analítica:

- Hemograma: normal. Tiempos de coagulación: normales.

- Bilirrubina total 1,4 mg/dl, GOT 126 U/L (0-37), GPT 180 U/L (0-40), GGT 832 U/L (11-49), FA 533 U/L (90-258), LDH 1107 U/L (<450 U/L).

- Serología a virus de hepatitis B y C negativa.

- Marcadores tumorales:

- CEA 1,8 ng/ml.
- Alfa-fetoproteína 5,5 ng/ml.
- CA 19.9 47,1 U/ml.

2. Ecografía abdominal:

Se observó un hígado aumentado de tamaño con múltiples imágenes nodulares hiperecogénicas con halo hipoeicoico.

El paciente solicitó el alta voluntaria para desplazarse y ser estudiado en su ciudad de residencia. Sin embargo, consultó de nuevo a los pocos días ya en nuestro centro hospitalario por aumento progresivo del perímetro abdominal, edemas en miembros inferiores, coluria, disminución de la diuresis y coloración amarillenta de la piel. Refería también náuseas, febrícula, dificultad respiratoria y tendencia al sueño.

A su ingreso el paciente presentaba mal estado general, pero estaba consciente y orientado, aunque con tendencia al sueño, ictericia mucocutánea y taquipnea en reposo. Existía leve fetor hepático. La saturación de O₂ era del

CORRESPONDENCIA

F. Argüelles-Arias
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

farguelles@telefonica.net

87% y la temperatura de 37,1°C. El corazón estaba rítmico a 105 sístoles por minuto y sin soplos. La auscultación pulmonar demostraba hipoventilación generalizada. El abdomen era globuloso y se encontraba distendido, con ascitis no a tensión y dolor a la palpación en hipocondrio derecho e epigastrio. Se apreciaron edemas en miembros inferiores hasta las rodillas.

Se le realizaron nuevas pruebas complementarias entre las que destacaban las siguientes:

- Hemograma: Hb 18,5 g/dl; Htco 55,7%. Leucocitos 19.900/mm³, con 81,8% de neutrófilos; plaquetas 146.000/mm³.

- Estudio de coagulación: TP 19,8 seg; TTPa 40,46 seg; INR 1,68.

- Bioquímica: Creatinina 2,4 mg/dl, urea 132 mg/dl, sodio 127 mEq/L, potasio 6 mEq/L. Bilirrubina total 18,59 mg/dl (directa 18,44 mg/dl), LDH 1657 U/L, GOT 187 U/L, GPT 99 U/L; resto normal.

- Gasometría arterial: pH 7,40; pO₂ 89,4; pCO₂ 31,9; HCO₃ 19,4; EB -4,3; SatO₂ 96,7%.

Se realizaron tanto una ecografía de abdomen como un TAC que se describen a continuación.

El curso evolutivo del paciente fue muy tórpido y desfavorable, ya que en muy poco tiempo el cuadro de encefalopatía hepática se agravó, presentó fallo renal progresivo y falleció al segundo día del ingreso.

Descripción de los hallazgos radiológicos

Pruebas radiológicas

Con fecha 17/8/2009 se realizan radiografías



Figura 1

Hipoventilación generalizada de ambos campos pulmonares probablemente secundaria a la hepatomegalia y la ascitis.



Figura 2

Se aprecia hepatomegalia y aumento de separación entre asas secundaria a ascitis.

simples de tórax y abdomen (figuras 1 y 2).

El 31 de Julio de 2009 se estudia mediante tomografía computerizada de tórax y abdomen en equipo multidetector realizando estudio dinámico hepático en fases arterial, portal y de equilibrio. En el estudio torácico se ponen de manifiesto varias imágenes de densidad tejidos blandos y bordes lobulados sugestivas de corresponder a conglomerados adenopáticos en mediastino anterior (espacio prevascular), con un diámetro máximo de unos 4,5 cm (figura 3). También se visualizan adenopatías en cadena mamaria y diafragmática (figura 4).

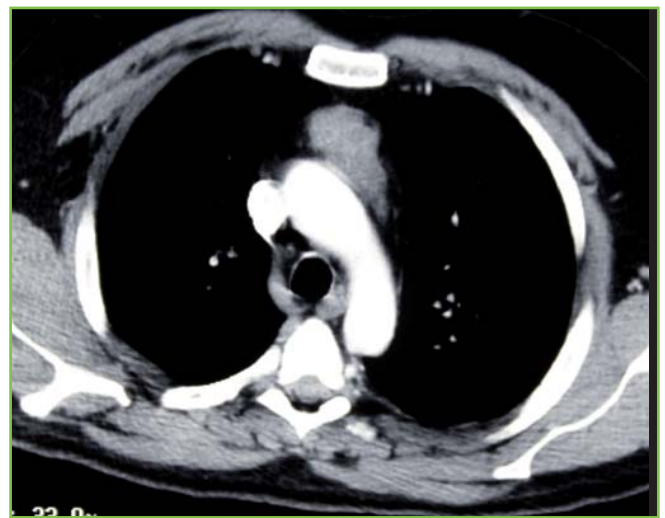


Figura 3

Conglomerado adenopático en mediastino anterior.

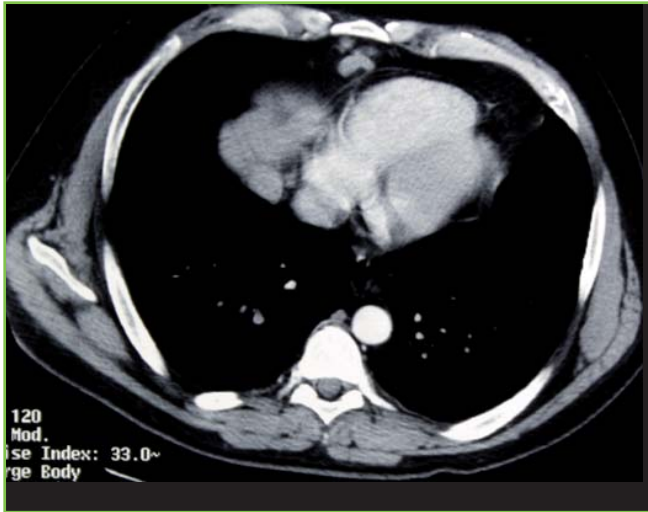


Figura 4

Adenopatías mamarias y diafragmáticas.

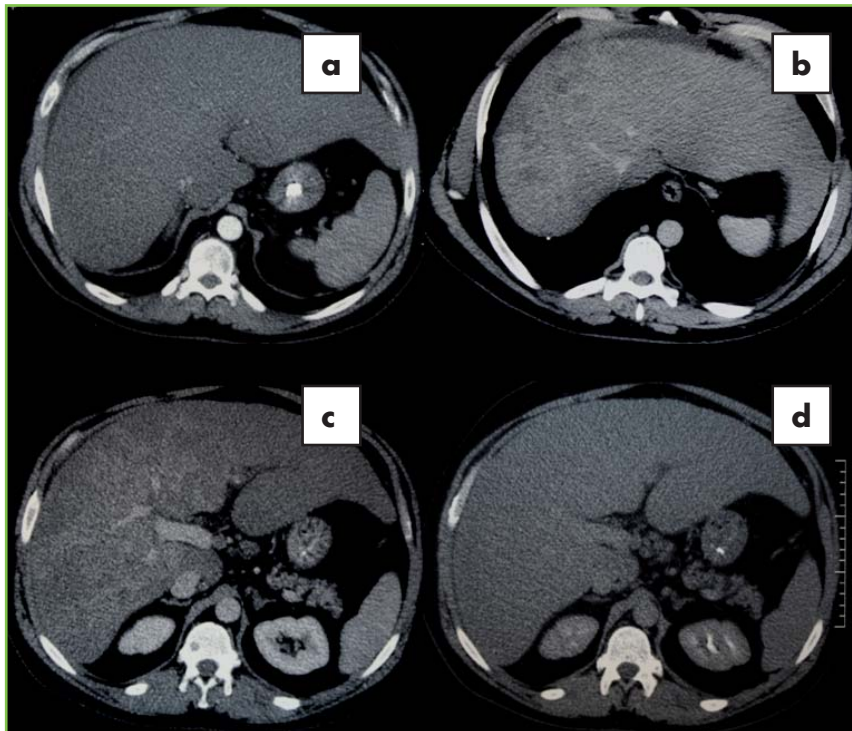
En el estudio dinámico hepático se visualizan múltiples lesiones ocupantes de espacio hipodensas con un realce inhomogéneo del parénquima. Los cambios son más evidentes en el lóbulo derecho y sólo se ponen de manifiesto en la fase portal, lo que pone de relieve la importancia de realizar estudios multifásicos en el estudio de las enfermedades parenquimatosas hepáticas. También se visualiza una discreta cantidad de ascitis más evidente en situación perihepática. (Figuras 5a, 5b, 5c y 5d).

En ecografía de fecha 18 de Agosto se aprecian múltiples lesiones ocupantes de espacio hiperecogénicas en ambos lóbulos hepáticos con una desestructuración de la arquitectura hepática sugestiva de infiltración neoplásica primaria o metastásica. También se observaba una discreta cantidad de ascitis. (Figuras 6a y 6b.)

Los hallazgos radiológicos sugieren en su conjunto la existencia de un proceso neoplásico avanzado con afectación ganglionar torácica. La posibilidad de un proceso linfoproliferativo (Se trataría de un linfoma primario hepático), nos parece poco probable. Nos decantamos por que se trate de una neoplasia primaria hepática con metástasis a distancia. La ausencia de una masa hepática predominante nos inclina hacia el hepatocarcinoma difuso (desconocemos antecedentes de hepatopatía previa) o bien la existencia de un colangiocarcinoma periférico.

Discusión del caso clínico

Se trata de un paciente joven que fallece en muy poco tiempo por insuficiencia hepática y que presenta, como únicos hallazgos de imagen destacables, una hepatomegalia muy importante con lesiones hepáticas múltiples junto con un conglomerado adenopático en mediastino anterior.



Figuras 5a, b, c y d

Fase arterial (5a), portal (5b y c) y de equilibrio (5d). Se visualizan múltiples lesiones focales hipodensas hepáticas con un realce inhomogéneo del parénquima. Los cambios son más evidentes en el lóbulo derecho y sólo se ponen de manifiesto en la fase portal.

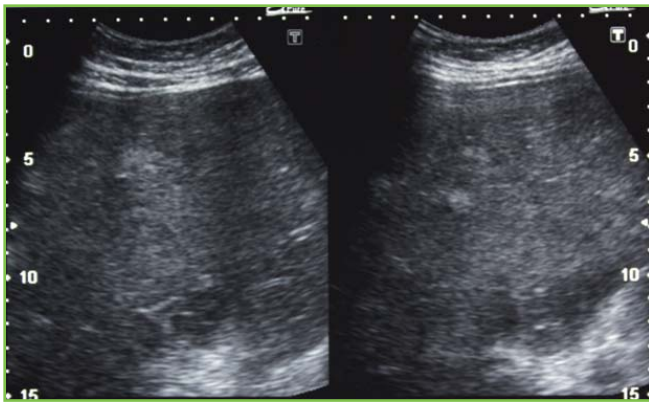


Figura 6a

Múltiples lesiones ocupantes de espacio hiperecogénicas con desestructuración de la arquitectura hepática.



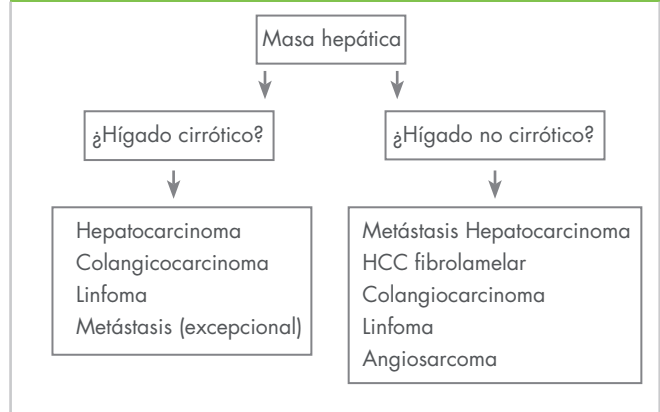
Figura 6b

Mismos hallazgos que en a , líquido libre en espacio de Morrison.

Tabla 1. Causas de Hepatomegalia.

1. Alteraciones del compartimento vascular:
 - Hipertensión círculo menor: cor pulmonale, valvulopatías, fallo cardíaco congestivo.
 - Obstrucción drenaje venoso hepático: sdme Budd-Chiari, enfermedad veno-oclusiva.
2. Alteraciones del drenaje biliar.
3. Alteraciones del compartimento celular:
 - Aumento del contenido celular: enfermedades de depósito.
 - Aumento de la celularidad:
 - Enfermedades infecciosas.
 - Trastornos del metabolismo del cobre, hierro y porfirinas.
 - Hepatopatías tóxicas.
 - Enfermedades colestásicas crónicas.
 - Hemopatías.
 - Otras enfermedades sistémicas como vasculitis y colagenosis.
4. Alteraciones por crecimiento focal:
 - Lesiones focales quísticas.
 - Lesiones focales sólidas.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de tumores hepáticos.



Podemos comenzar la discusión del caso centrándonos en lo primero que llamaba la atención en este paciente que era la gran hepatomegalia. Una hepatomegalia se suele producir por tres procesos fundamentales (Tabla 1).

- Aumento del contenido celular de sustancias normales o patológicas: se produce principalmente en las enfermedades de depósito.
- Aumento del componente celular sobre todo por procesos inflamatorios.
- Crecimiento focal por la infiltración de lesiones tumorales, ya sean benignas o malignas.

En nuestro paciente se descartan tanto por el curso evolutivo, como por los hallazgos analíticos y de imagen los procesos inflamatorios y básicamente podríamos considerar las enfermedades de depósito por la gran hepatomegalia que el paciente porta (aunque no encaje la presencia de adenopatías mediastínicas) y, por supuesto, la infiltración por lesiones tumorales.

Dentro de las enfermedades por depósito hay que destacar las congénitas y las adquiridas (principalmente la amiloidosis).

Las enfermedades por depósito congénitas suelen heredarse de forma autosómica recesiva. Son enfermedades muy poco frecuentes y que se acompañan de retraso en la función motora del sujeto en muchos casos así como rasgos faciales más o menos característicos.

En los casos de amiloidosis secundaria, la infiltración hepática es relativamente común. Característicamente se produce una gran hepatomegalia con una desestructuración muy marcada de la arquitectura lobulillar. Se debe sospechar infiltración amiloide hepática cuando la hepatomegalia se acompañe de proteinuria, insuficiencia renal¹ e hipoesplenismo. Ha sido comunicado la presencia de colestasis, hipertensión portal con ascitis y hemorragia digestiva en pacientes con este

tipo de patología².

Sin embargo, creemos que la discusión del caso habría que centrarla en dos supuestos fundamentales, partiendo de lo que creemos es la evidencia principal: el paciente fallece por un proceso tumoral maligno diseminado. Los dos supuestos serían: el tumor primario es hepático y existe diseminación hacia mediastino anterior, o existe un proceso primario en mediastino anterior que presenta diseminación metastásica hacia hígado.

Comenzaremos por el segundo supuesto:

En todas las series de tumores mediastínicos, los localizados en mediastino anterior son los más frecuentes, oscilando entre un 50 y 60%³. El mediastino anterior tiene un mayor porcentaje de tumores malignos (50 al 70%), siguiendo en orden el medio y el posterior⁴. Los tumores más frecuentes son⁵:

- Timoma: es la causa más frecuente de masa mediastínica anterior en adultos y supone alrededor del 20% de todas las masas mediastínicas⁶.

- Los linfomas mediastínicos primarios son tumores poco frecuentes. En el 90% de los casos son de tipo Hodgkin variedad esclerosis nodular y no Hodgkin linfoblásticos de células grandes o linfomas de células B⁷.

- Tumores Germinales: los tumores de células germinales se originan generalmente en los testículos y se presentan principalmente en varones de 15-35 años⁸. Los extragonadales localizados en mediastino constituyen el 55% de los tumores germinales extragonadales, si bien suelen aparecer como grandes masas en el mediastino anterior⁹ y constituyen el 15% de los tumores del mediastino anterior en los adultos.

- Tumores neuroendocrinos: aparecen en pacientes con edades comprendidas entre 15 y 60 años y en muchos casos se descubren de forma accidental por una radiografía de tórax que se realiza con otra finalidad diagnóstica.

Dada la edad del paciente, no sería ilógico pensar en un tumor germinal o en un linfoma; sin embargo, este supuesto no parece razonado ya que se trata de un conglomerado adenopático en el mediastino anterior de poca entidad para considerarlo como tumor primario, por lo que lo más fundado es considerar que esta lesión es secundaria a un tumor hepático primario.

Considerando por tanto este supuesto, el diagnóstico diferencial se debe basar en los tumores hepáticos. Lo ideal sería tener más datos de imagen para, en función de los hallazgos radiológicos, poder acercarnos a un posible diagnóstico. Sin embargo, los resultados de las pruebas de imagen a las que el paciente fue sometido son inespecíficos y si bien podemos tratar de considerar estos datos para emitir un juicio clínico, sus resultados no tienen suficiente entidad como para ser determinantes.

Lo primero que se debe considerar para establecer este diagnóstico diferencial es preguntarse si estamos ante un hígado cirrótico o no. En nuestro caso, el paciente cuenta como antecedentes personales que ingería unos 2 litros de cerveza al día, lo que supone unos 80 gramos de alcohol diarios (límite para considerar el alcohol como potencial tóxico hepático en un hombre), pero no conocemos desde cuándo y, sobre todo, no disponemos de datos que nos confirmen que era portador de una hepatopatía crónica alcohólica, ni de imagen ni anatomopatológicos. Este antecedente es importante ya que si consideramos que el paciente era cirrótico el primer tumor en el que se debe pensar es en el hepatocarcinoma (cualquier lesión sólida sobre un hígado cirrótico es un hepatocarcinoma hasta que no se demuestre lo contrario). Sin embargo, si consideramos que no era cirrótico debemos considerar como primera opción las metástasis de un tumor primario distinto, muy por delante de los demás tumores primarios hepáticos. En cualquier caso, los tumores a descartar son los mismos variando el orden en el que hay que hacerlo (**Tabla 2**).

a). Hepatocarcinoma:

Desde el punto de vista epidemiológico el hepatocarcinoma (CHC) es uno de los tumores sólidos malignos más frecuentes y de peor pronóstico¹⁰.

No es infrecuente que el hepatocarcinoma no produzca síntomas aunque suele ser habitual que se manifieste como descompensación de la función hepática en un paciente con una cirrosis hepática estable. Los síntomas más frecuentes son inespecíficos como pérdida de peso, astenia, dolor abdominal o masa palpable.

Un dato importante aunque no definitivo que se debe considerar en nuestro caso es que la alfafetoproteína era normal. Conocemos que la alfa fetoproteína es el marcador tumoral más utilizado para el diagnóstico y vigilancia del hepatocarcinoma. Pueden encontrarse elevaciones leves en personas con hepatopatía crónica (niveles entre 20-250 ng/ml), si bien niveles superiores a 400 ng/ml son indicativos de HCC. Además hay que tener en cuenta que un 30% de pacientes con tumores de <2 cm tienen niveles normales¹¹. En nuestro caso, existía una infiltración difusa de la lesión tumoral, lo que inducía una gran hepatomegalia, por lo que se hace extraño pensar que no elevara los niveles de este marcador tumoral, no obstante, sólo por este dato no podemos descartar el HCC, porque sabemos de la baja sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la alfafetoproteína¹².

b). Hepatocarcinoma fibrolamelar:

Representa menos del 2% del conjunto de los CHC. Su característica fundamental es que aparece en enfermos no cirróticos, generalmente menores de 40 años¹³, describiéndose casos incluso en niños¹⁴. Un dato muy interesante en este tipo de tumores, y más para nuestro caso, es que la alfafetoproteína es normal en el 90% de los casos¹⁵.

Los aspectos anatomopatológicos son especiales, porque se asocian tramos de hepatocitos tumorales con un

citoplasma muy eosinófilo separados por bandas fibrosas paralelas cuya ordenación en láminas es el origen del término fibrolamelar. El citoplasma está repleto de mitocondrias tumefactas y en un 50% de los casos existen cuerpos pálidos o hialinos¹⁶.

Revisando en la literatura científica no existen casos publicados con diseminación a mediastino anterior de un hepatocarcinoma fibrolamelar. En el caso de Tsilividis et al¹⁷, se describe una recurrencia años más tarde en el mediastino y tras la resección del tumor primario. En otro caso muy curioso y atípico se describe la asociación de colangiocarcinoma y de hepatocarcinoma fibrolamelar¹⁸.

c). Colangiocarcinoma:

Se describen clásicamente tres tipos de colangiocarcinoma:

- Colangiocarcinoma de vías biliares pequeñas intrahepáticas, denominado colangiocarcinoma intrahepático.

- Colangiocarcinoma de vías biliares intrahepáticas grandes, colangiocarcinoma perihiliar o Tumor de Klatskin. Es el tipo más frecuente.

- Colangiocarcinoma de conductos extrahepáticos o carcinoma de vías biliares.

Este tipo de tumor es más frecuente en la sexta década de la vida y constituye el segundo tumor primitivo hepático en frecuencia. Es importante reseñar que aparece en hígado sano o bien en enfermedades crónicas de las vías biliares intrahepáticas como los quistes de colédoco, el síndrome de Caroli, la colangitis esclerosante primaria, la atresia vías biliares, exposición a tóxicos como el dióxido de Torio, en pacientes portadores de complejos de Von Meyenburg y en los países asiáticos es muy frecuente en los casos de infestación por trematodos hepáticos¹⁹.

Los colangiocarcinomas guardan similitudes con el hepatocarcinoma, excepto por la ictericia obstructiva que suele ser más frecuente y más rápida, de esta manera la elevación de la bilirrubina es más característica, así como la elevación de la Fosfatasa Alcalina y de la Gammaglutamiltranspeptidasa. Suele elevar el CEA hasta en un 50% de los casos y el CA 19,9 hasta en el 80%²⁰. Característicamente no eleva la alfafetoproteína. Puede aparecer como un tumor único o bien como multinodular y puede ser una masa que envuelve la vía biliar y que metastatiza en forma de nódulos muy irregulares distribuidos por todo el hígado.

En nuestro caso, de tratarse de este tumor, sería un colangiocarcinoma intrahepático, ya que las pruebas de imagen realizadas, en principio descartan un tumor de Klatskin o un carcinoma de la vía biliar. En cualquier caso, llama la atención que no se describa en el TAC diseminación linfática del tumor a nivel abdominal, que es lo habitual en este tipo de cánceres. Se han descrito tres rutas de diseminación

linfática del colangiocarcinoma que creemos son interesantes a la hora de abordar este caso²¹: la ruta hepatoduodenal, la ruta cardíaca y la ruta diafragmática. Las dos últimas rutas explicarían la diseminación supradiafragmática con adenopatías paracardíacas, muy indicativas de metástasis a ese nivel de un tumor primario extramediastínico. En este sentido, es importante destacar el papel que juega la ecoendoscopia en el estadiaje de este tipo de tumores. En el artículo de Hahn et al²² se describe que de 66 pacientes con masas pancreático-biliares, un 16,6% tenían metástasis linfoides en mediastino, lo que da idea de lo frecuente que es esta vía de diseminación del colangiocarcinoma.

d). Angiosarcoma:

Este tumor hepático se ha asociado a la exposición de distintos tóxicos (arsenito potásico utilizado en psoriasis o radio) y tras la inyección de thorotrast u otras exposiciones. Durante años se ha considerado una enfermedad profesional complicada tras una exposición al monocloruro de vinilo o tras ciertos tratamientos (andrógenos anabolizantes)²³. Es más frecuente en hombres (4:1) y suele aparecer en la sexta década de la vida.

Característicamente, el hígado suele estar aumentado de tamaño, el paciente presenta dolor abdominal y astenia²⁴, y en algunos casos en los que existe ascitis este líquido suele ser sanguinolento, ya que en un porcentaje no desdeñable de casos se produce rotura del tumor²⁵. La evolución y el curso de la enfermedad suele ser fatal y rápido.

e). Linfoma hepático primario:

El linfoma hepático primario (LPH) es raro. El LPH afecta preferentemente a hombres, sobre todo, en la cuarta década de la vida. Los síntomas iniciales más comunes son dolor abdominal, fiebre y hepatomegalia²⁶. Excepcionalmente puede debutar con fallo hepático fulminante²⁷. Puede aparecer como un tumor único o como varias masas diseminadas por la superficie hepática²⁸.

Para que un linfoma pueda ser considerado primitivamente hepático (LHP), en el momento del diagnóstico los síntomas han de obedecer a la afectación de ese parénquima y no haber sido demostrada la afectación de bazo, ganglios linfáticos, sangre periférica, médula ósea u otros tejidos. Se sabe que existen diferentes factores predisponentes para el desarrollo de linfomas hepáticos, fundamentalmente víricos, como el virus de Epstein-Barr, virus C de hepatitis (VHC), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros procesos que afectan al hígado como cirrosis, lupus eritematoso sistémico y el tratamiento inmunosupresor²⁹. En cuanto a las alteraciones bioquímicas, el perfil hepático se altera en la mayoría de los casos, siendo muy característica la elevación de la LDH, y son normales los marcadores tumorales habituales como el CEA y la alfafetoproteína³⁰.

En nuestro paciente, la presencia de adenopatías mediastínicas nos hace pensar como primera posibilidad en un proceso linfoproliferativo, si bien es extraño que no

existan o al menos, que no sean visualizadas, adenopatías abdominales ni en otras cadenas ganglionares en un tumor linfoproliferativo y que sólo se localicen en mediastino. Como veremos más adelante, las metástasis de un linfoma extrahepático deben entrar también en el diagnóstico diferencial, si bien, se hace difícil pensar en esta posibilidad sin que existan más adenopatías abdominales u otra masa / conglomerado adenopático.

f). Metástasis hepáticas:

Se considera la primera causa de hígado tumoral, ya que su incidencia es 20 veces mayor que la del hepatocarcinoma. Los tumores que más frecuentemente metastatizan en hígado son los del tubo digestivo, pulmón, mama, linfoma y melanomas. Pero hay que tener en cuenta que, a excepción de los tumores primarios del encéfalo, casi todos los tipos de neoplasia pueden metastatizar en el hígado³¹. Tras los ganglios linfáticos regionales, es el segundo sitio más frecuente de metástasis de tumores y de esta forma entre un 25 - 50% de quienes fallecen por cáncer tienen metástasis hepáticas³².

La mayoría de los pacientes con tumores primarios metastatizados a hígado presentan síntomas atribuibles al tumor inicial, algo que en principio no ocurría en nuestro paciente. Es cuando se realiza el estudio de extensión del cáncer cuando se descubre extensión hepática.

En nuestro caso, podemos descartar el de pulmón y el de mama, ya que las pruebas de imagen realizadas así lo hacen. Y citaremos los tumores de colon, el melanoma y los linfomas.

- Cáncer de colon (CCR): no podemos olvidar el cáncer de colon en este paciente ya que presentaba diarrea. De los pacientes de cáncer de colon que sufren metástasis, aproximadamente un 45% desarrollarán metástasis hepáticas. El cáncer colorrectal puede diseminarse de cinco formas diferentes: directa (por continuidad a la pared intestinal y a las estructuras adyacentes), linfática (es el tipo de diseminación más importante porque se trata de uno de los criterios fundamentales a la hora de decidir la amplitud de exéresis quirúrgica), hemática (las metástasis hemáticas son frecuentes y se localizan fundamentalmente en hígado y pulmón aunque también puede localizarse en las suprarrenales, huesos, riñones y cerebro), siembra peritoneal y por último intraluminal (por implantación en otros puntos del intestino).

- Melanoma: el melanoma es un tumor maligno de los melanocitos. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel y menos frecuentemente en mucosas y otras localizaciones como retina y meninge. En los últimos años ha existido un crecimiento exponencial de los casos de melanoma³³.

El riesgo de desarrollar metástasis linfáticas está en relación con el espesor del tumor primario. Los órganos más frecuentes de las metástasis por melanoma maligno son cerebro, pulmón e hígado, que tiene un pronóstico fatal (de unos 4 meses)³⁴. Por lo general, a pesar de que la presencia

de implantes metastáticos puede observarse al momento del diagnóstico, la aparición de esta alteración es un evento tardío en el curso de la enfermedad, incluso de muchos años³⁵.

En la literatura existen casos publicados de diseminación hepática de un melanoma no conocido, cuyo diagnóstico se alcanza con biopsia percutánea³⁶ e incluso existe algún caso publicado de melanoma primario hepático³⁷ (algo extraordinariamente extraño). Para hablar de metástasis hepáticas de un melanoma desconocido se debería contar con biopsias que confirmaran que se trata de un melanoma, no existir antecedentes de lesiones en piel reseca sospechosas o compatibles con meloma y descartar la existencia de melanoma en lugares no habituales como tracto urogenital u órbitas.

- Linfomas: la afectación hepática se halla en el 60% de los linfomas malignos hodgkinianos (LMH) o no hodgkinianos (LMNH) (más frecuentes estos) en el curso de series necróticas³⁸. Corresponde a una lesión difusa en la mayoría de los casos. Los linfomas no Hodgkin afectan con más frecuencia al hígado, llegando a un 20% en el momento del diagnóstico, mientras que la enfermedad de Hodgkin, que sólo llegan al 5-8%³⁹. Sin embargo, la afectación exclusiva hepática es muy rara.

Un dato a tener en cuenta es que las metástasis de los linfomas no suelen dar clínica pero cuando lo hacen el paciente presenta hepatomegalia con elevación de fosfatasa alcalina y LDH⁴⁰ (como ocurría en nuestro caso).

Causa del fallecimiento:

Es evidente que el paciente fallece de forma rápida por un proceso tumoral maligno que induce insuficiencia hepática aguda grave. La insuficiencia hepática es un síndrome de etiología diversa, que por mecanismos distintos aboca a una grave disfunción hepatocelular (fundamentalmente coagulopatía y cambios en el estado mental)⁴¹.

En nuestro medio las causas más frecuentes son las infecciones por los virus de las hepatitis, seguidas por las reacciones a fármacos o a tóxicos. La infiltración neoplásica es una de las posibles causas⁴¹.

En aproximadamente una tercera parte de casos de insuficiencia hepática no es posible reconocer una etiología concreta. El cuadro clínico de la suele ser bastante florido, y se basa en la insuficiencia hepatocelular establecida. A la exploración llama la atención un marcado tinte icterico junto con fetor hepático intenso, acompañado de encefalopatía en grado variable en función del tiempo de evolución. En la exploración física destaca un hígado normal o aumentado de tamaño, acompañado de ascitis.

Las complicaciones son múltiples: hipoglucemia por disminución de su síntesis, encefalopatía por el edema cerebral que se induce favorecido además por la hipoglucemia, coagulopatía por disminución de la síntesis de factores de coagulación, hipotensión e insuficiencia renal que tiene un

origen mixto, por hipovolemia, secundario a un probable síndrome hepatorenal y por necrosis tubular aguda⁴¹.

Juicio Clínico:

En base a la exposición que hemos ido desarrollando nos quedamos con los siguientes posibles diagnósticos:

- Tumor Hepático Primario con metástasis linfáticas a mediastino anterior:

- Hepatocarcinoma (a considerar la variante fibrolamelar)

- Colangiocarcinoma

Como menos probable: Linfoma

Metástasis: no podemos descartar la posibilidad de un primario no conocido con metástasis hepáticas y mediastino anterior.

Diagnóstico anatomopatológico⁴²⁻⁴⁵

El estudio necrópsico realizado al cadáver de un varón que aparenta su edad cronológica, mostraba un aspecto externo con tinte icterico a nivel de piel y mucosas y un abdomen muy distendido globuloso (**Figura 7**).

A la apertura de la cavidad abdominal mana abundante líquido ascítico, maloliente, a tensión de color verdoso-amarillento en una cantidad de 3 litros, del cual se tomaron muestras para estudio microbiológico, que resultó negativo. Dicha cavidad abdominal, se encontraba casi en su totalidad ocupada por un hígado de aspecto neoplásico, que pesaba 7.100 g y presentaba una superficie externa



Figura 7

Aspecto externo del cadáver con tinte icterico de piel y abdomen muy distendido y globuloso.

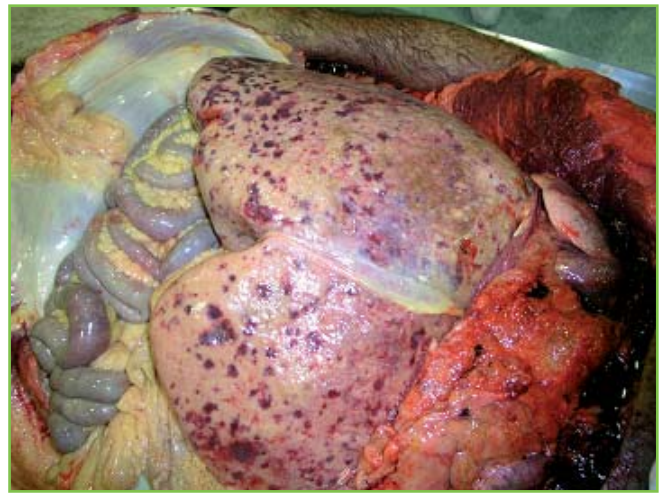


Figura 8

Gran hepatomegalia de superficie externa amarillenta y múltiples áreas hemorrágicas con depresión central.

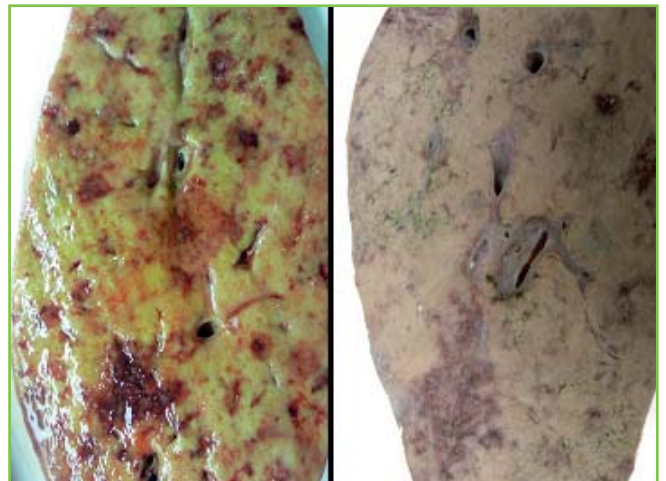


Figura 9

Superficie interna del hígado de coloración amarillenta, áreas hemorrágicas y verdosas.

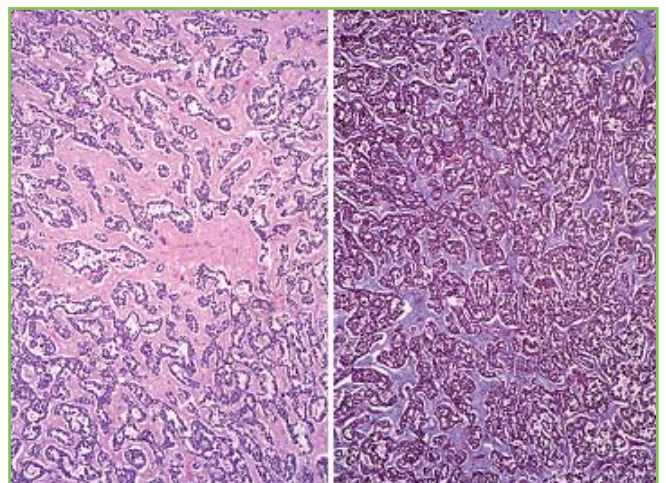


Figura 10

Cortes histológicos que muestran con Hematoxilina-Eosina (izquierda) y Tricrómico de Masson (derecha) cordones y nidos sólidos celulares inmersos en un estroma fibroso colagenizado.

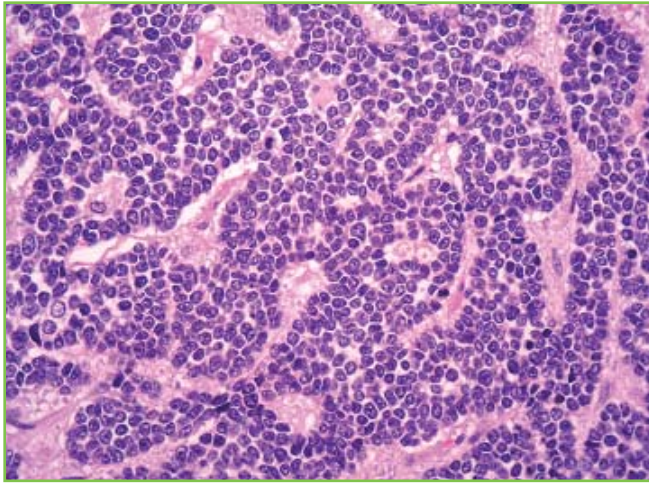


Figura 11

Imagen histológica de las células neoplásicas de pequeño tamaño, escaso citoplasma, núcleos intensamente teñidos y mitosis.

de coloración amarillenta, con múltiples áreas geográficas hemorrágicas deprimidas en su zona central (**Figura 8**). Al corte mostraba una consistencia firme y una superficie de coloración amarillenta con áreas geográficas de hemorragia con zona central deprimida y otras de coloración verdosa (**Figura 9**). El estudio histológico, reveló como casi la totalidad del parénquima hepático había sido sustituido por una neoplasia, que crecía en forma de cordones y nidos sólidos celulares inmersos en un estroma fibroso colagenizado (**Figura 10**), dichas células mostraban un pequeño tamaño con escasos citoplasmas y nucleolos intensamente teñidos, junto con abundantes mitosis (**Figura 11**). También se advertían escasas áreas neoplásicas más diferenciadas con un patrón de crecimiento tubular y células de citoplasmas eosinófilos y núcleos vacuolados conteniendo nucleolos evidentes, que se funden imperceptiblemente con las otras áreas celulares predominantes menos diferenciadas de células pequeñas (**Figura 12**). Así mismo, existían zonas

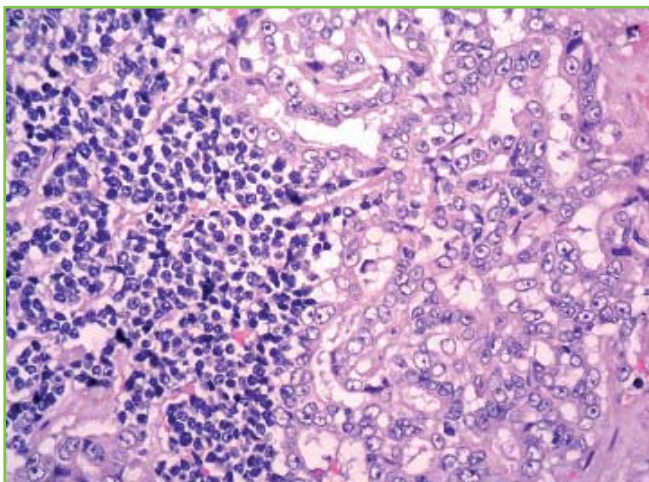


Figura 12

Áreas bien diferenciadas de la neoplasia maligna, que se funden con otras pobremente diferenciadas.

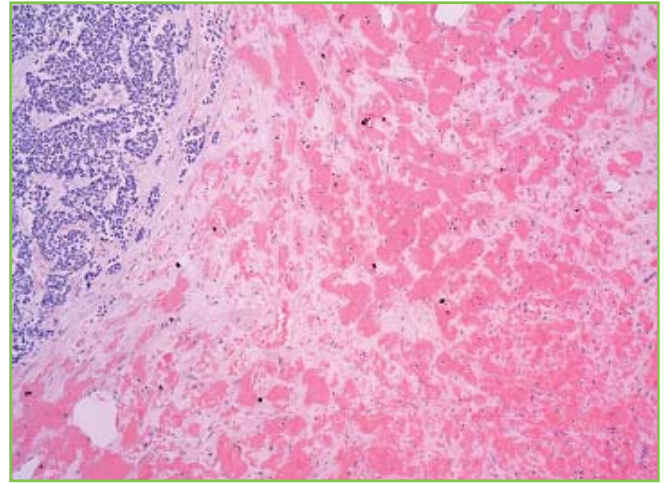


Figura 13

Zona de necrosis tumoral hemorrágica.

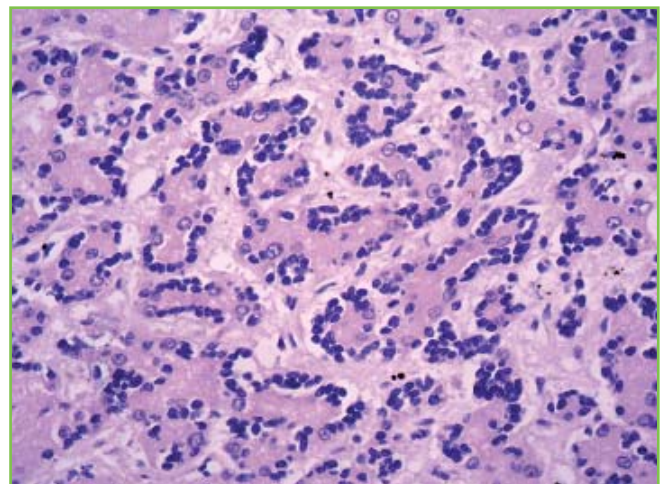


Figura 14

Permeación de sinusoides hepáticos por las células tumorales.

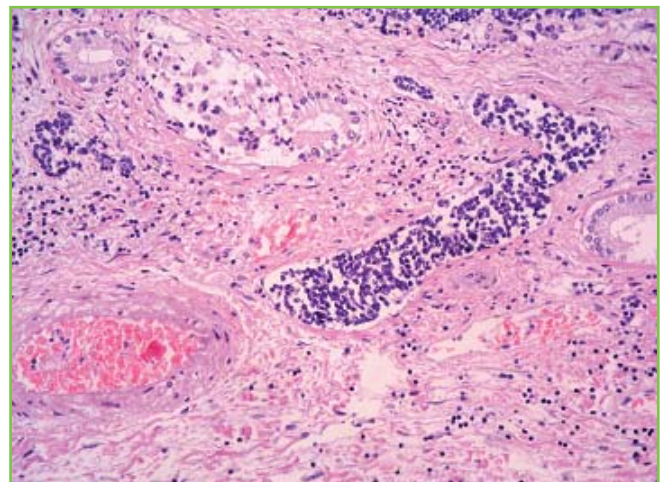


Figura 15

Permeación de vasos linfáticos y espacios perineurales por las células neoplásicas.

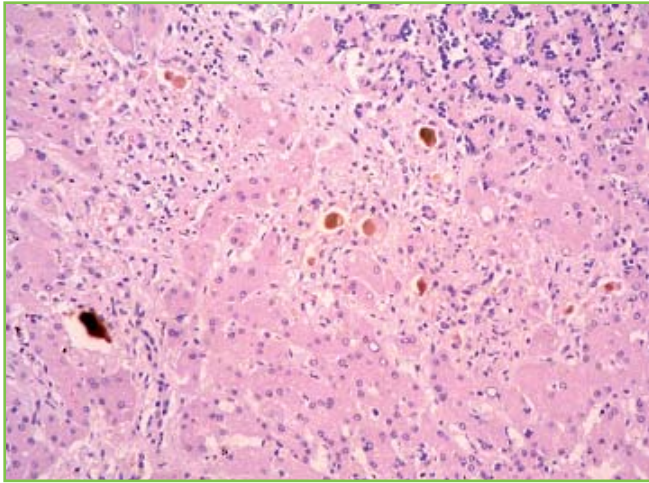


Figura 16

Parénquima hepático con canaliculos biliares dilatados y ocupados por tapones de bilis y vacuolas lipídicas intracitoplásmicas hepatocitarias.

de necrosis tumoral hemorrágicas (Figura 13) y abundante permeación por células neoplásicas de sinusoides (Figura 14), vasos linfáticos y espacios perineurales (Figura 15). El resto del escaso parénquima hepático respetado por el tumor, presentaba canaliculos biliares de luces dilatadas y ocupadas por tapones de bilis de coloración pardo-verdosa y hepatocitos con vacuolas lipídicas intracitoplásmicas (Figura 16).

La vesícula biliar se encontraba aumentada de tamaño con numerosos nódulos blanquecinos de consistencia firme, sobre todo, a nivel del cístico, que engrosaban irregularmente sus paredes (Figura 17). El estudio histológico puso de manifiesto una infiltración extrínseca difusa de células tumorales, similares a la neoplasia hepática (Figura 18).

A nivel del hilio hepático, áreas peripancreática y paraesofágica, mesenterio y mediastino anterior, existían abundantes adenopatías aumentadas de tamaño, consistencia



Figura 17

Vesícula biliar aumentada de tamaño, con nódulos blanquecinos irregulares parietales.

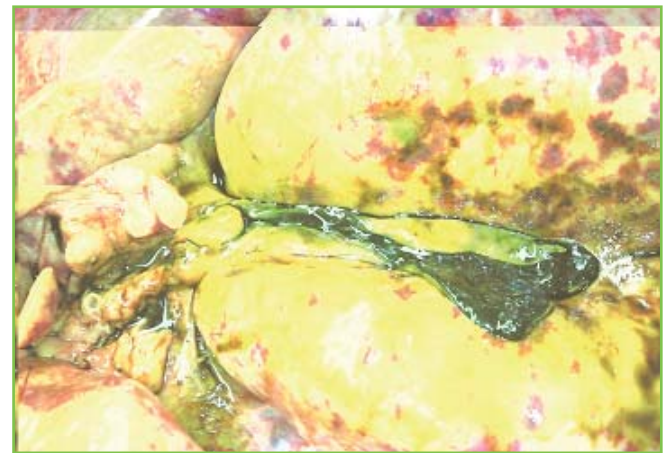


Figura 19

Adenopatías engrosadas a nivel del hilio hepático.

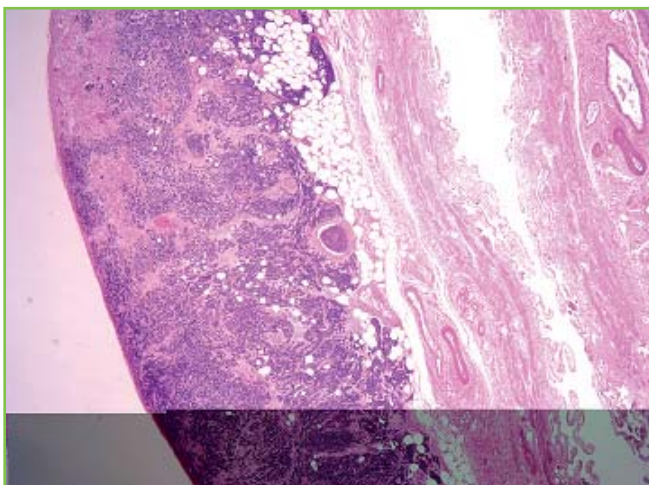


Figura 18

Infiltración extrínseca de la pared vesicular por células neoplásicas.

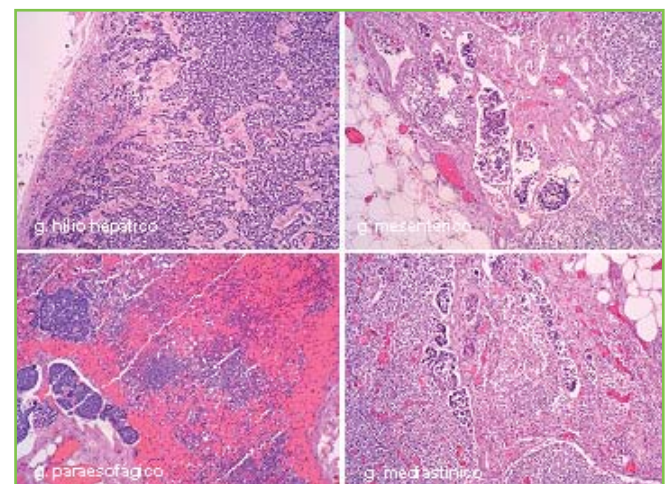


Figura 20

Ganglios linfáticos del hilio hepático, mesentéricos, paraesofágicos y mediastinitos, con células tumorales a nivel de senos y parénquima.



Figura 21

Nódulos subpleurales a nivel del pulmón izquierdo.

firme al corte y coloración blanquecina (**Figura 19**). El estudio microscópico reveló como dichos ganglios linfáticos se encontraban colonizados por células neoplásicas a nivel de senos y parénquima (**Figura 20**).

El pulmón izquierdo presentaba nódulos subpleurales blanquecinos de consistencia firme, midiendo el mayor de ellos 0.7 cm de diámetro máximo (**Figura 21**). El estudio histológico evidenció infiltración subpleural por células neoplásicas, que se extendían al parénquima pulmonar adyacente (**Figura 22**).

El páncreas, que mostraba abundantes focos amarillento-blanquecinos de necrosis grasa, sin embargo, el estudio microscópico demostró, junto con la necrosis grasa enzimática y formación de jabones cálcicos, así como, necrosis pancreática con infiltrados inflamatorios de polimorfonucleares neutrófilos, la presencia de focos de células neoplásicas, configurando conglomerados, que infiltraban y sustituían el parénquima normal (**Figura 23**).

El estudio inmunohistoquímico de la neoplasia hepática puso de manifiesto como sus células eran intensamente positivas para los antisueros CK7, CK19 y CD56, siendo de modo focal y citoplasmático para CEA (**Figuras 24, 25 y 26**). Basados en los hallazgos macroscópicos, microscópicos e inmunohistoquímicos, establecimos el diagnóstico de colangiocarcinoma intrahepático.

Cuando realizamos el diagnóstico de colangiocarcinoma, debemos hacer el diagnóstico diferencial con las siguientes entidades:

- Carcinoma hepatocelular
- Metástasis hepática de adenocarcinoma(colon)
- Tumor neuroendocrino

Para ello nos basamos en un estudio inmunohistoquímico con un amplio panel de citoqueratinas (CK7, CK8/18, CK19, CK20), CEA, AFP, Hep-Par1, cromogranina y sinaptofisina. Así advertimos, como el colangiocarcinoma es positivo para la CK7 y CK19 y negativo para marcadores del hepatocarcinoma (AFP, Hep-Par1), del adenocarcinoma de colon (CK20) y marcadores neuroendocrinos (cromogranina y sinaptofisina) (**Tabla 3**).

Los pulmones que pesaban 700g el derecho y 600g el izquierdo, mostraban al corte una superficie húmeda rojiza y hemorrágica (**Figura 27**). El estudio histológico evidenció abundantes hematíes extravasados que ocupaban los espacios alveolares de ambos pulmones (**Figura 28**).

Con todos estos hallazgos elaboramos el siguiente diagnóstico anatómico final:

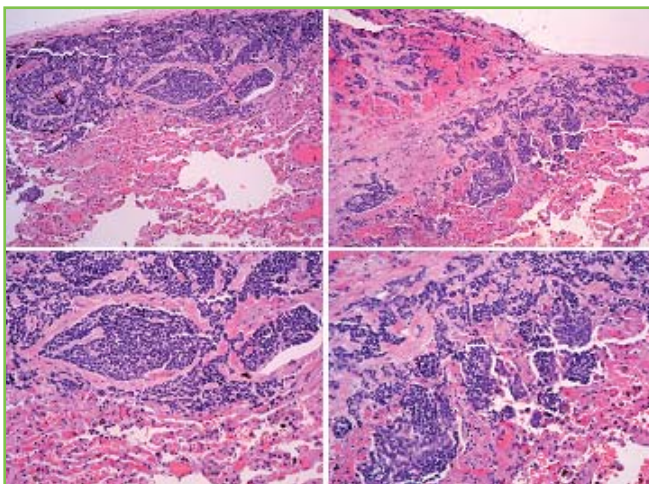


Figura 22

Crecimientos subpleurales de células neoplásicas que infiltra el parénquima pulmonar adyacente.

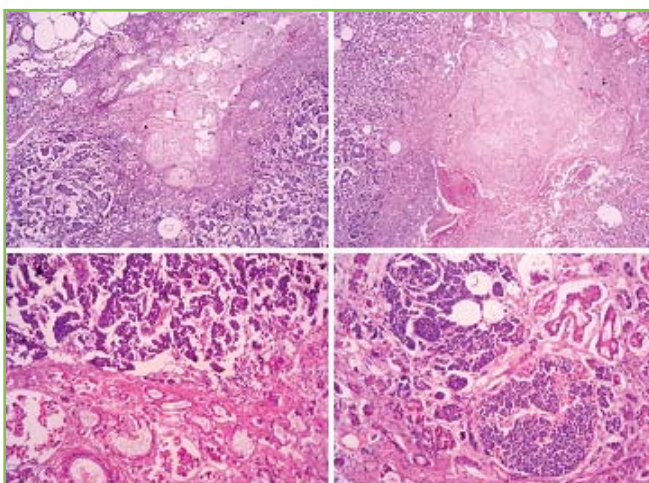


Figura 23

Imágenes histológicas de pancreatitis aguda (superiores) y conglomerados de células tumorales que sustituyen al parénquima pancreático normal (inferiores).

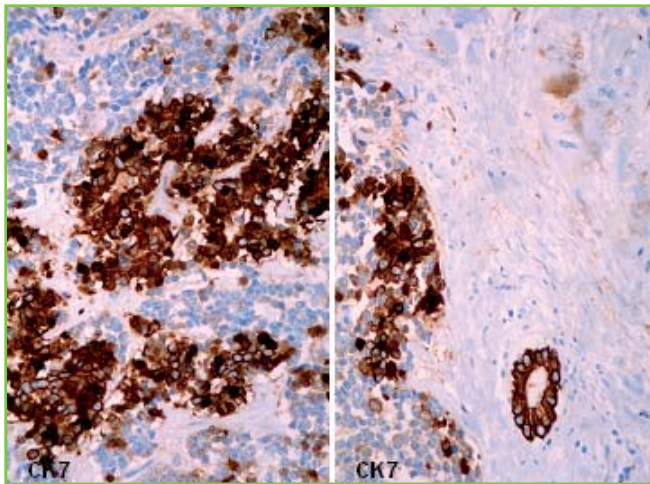


Figura 24

Células neoplásicas intensamente positivas para CK7, adviértase también la positividad de un conductillo biliar normal (imagen derecha).

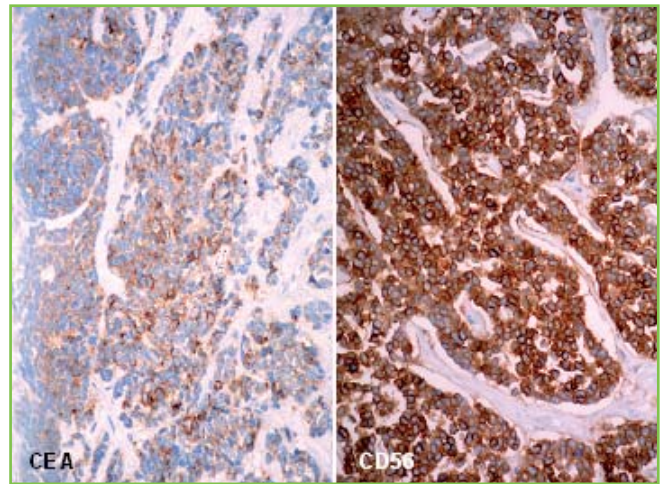


Figura 26

Positividad focal para el CEA e intensa para CD56.

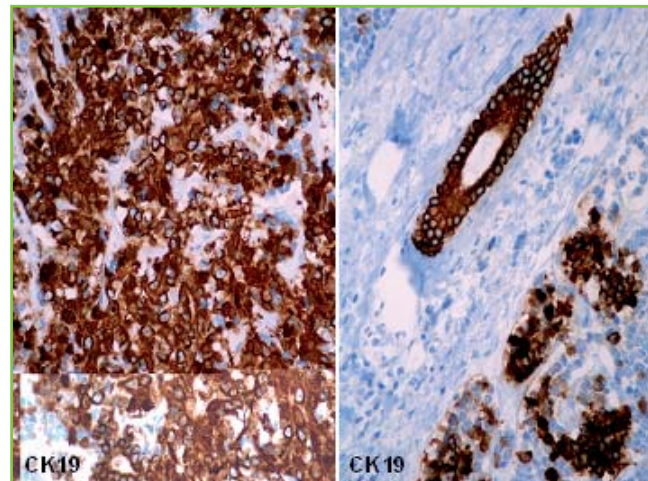


Figura 25

Células neoplásicas intensamente positivas para CK19, adviértase también la positividad de un conductillo biliar normal (imagen derecha).

Tabla 3. Diagnóstico diferencial por inmunohistoquímica entre colangiocarcinoma (CCI), hepatocarcinoma (CHC), metástasis hepática de adenocarcinoma (MAH) y tumor neuroendocrino (TNE).

	CK8/18	CK7	CK19	CK20	CEA	AFP	HepPar	Cromo	Sinap
CCI	-	+++	+++	-	+	-	-	-	-
CHC	+++	-	-	-	+	+++	+++	-	-
MAH	+	-	-	+++	+++	-	-	-	-
TNE	+	-	-	-	-	-	-	+++	+++

1. Colangiocarcinoma intrahepático masivo, pobremente diferenciado, con hepatomegalia (7.100g):

A. Infiltración difusa pared vesícula biliar

B. Metástasis:

- Pulmón izquierdo

- Páncreas

C. Metástasis ganglios linfáticos:

- Hilio hepático, Peripancreáticos, Mesentéricos, Paraesfágicos, Mediastínicos

D. Colestasis intra y extrahepática:

- Ictericia

E. Pancreatitis aguda

F. Ascitis

2. Hemorragia masiva pulmonar bilateral

3. Cardiomegalia (750):

Dilatación de cavidades derechas.

Hipertrofia ventricular izquierda.

La CAUSA DE MUERTE fue la hemorragia masiva pulmonar bilateral.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez-Temprano R., Hernández Amate A., Recio S., González Cámpora. Varón de 54 años, insuficiencia renal crónica y fallo multiorgánico. *RAPD online* 2008; 31: 137-49.
- Zeijen RN, Sels JP, Flendrig JA, Arends JW. Portal hypertension and intrahepatic cholestasis in hepatic amyloidosis. *Neth J Med.* 1991; 38: 257-61.
- Davis RD Jr, Newland Oldham H Jr, Sabiston DC Jr. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management and results. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 229-37.
- Duwe B. V., Serman D. H., Musani A. I. Tumors of the Mediastinum. *Chest* 2005; 128: 2893-909.
- Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky J, et al. Baum's textbook of pulmonary diseases. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 883-912.
- Mullen B, Richardson JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 338-45.
- Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML, Jett JR. Primary

mediastinal tumors: Part 1. Tumors of the anterior mediastinum. *Chest* 1997; 112: 511.

8. Díaz Muñoz de la espada V.M., Khosravi shahi P., Hernández Marín, B., Encinas García, S., Arranz Arija, S., Pérez-Manga, G. Tumores germinales mediastínicos. *An. Med. Interna (Madrid)* 2008; 5: 241-43.

9. Friedman NB. The function of primordial germ cell in extragonadal tissue. *Int J Androl* 1987; 10: 43-96.

10. Gomaa AI, Khan SA, Leen E, Waked I, Taylor-Robinson S. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1301-14.

11. Caturelli E, Solmi L, Anti M, Fusilli S, Roselli P, Andriulli A, et al. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study. *Gut.* 2004; 53: 1356-62.

12. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4300-08

13. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002; 17: 401- 5.

14. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, Ortega JA, Qu W, Douglass EC, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. *Cancer.* 2003; 97: 2006-12.

15. Ruffin MT. Fibrolamellar carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85: 577-81.

16. Rolfes DB. Fibrolamellar carcinoma of the liver. In: Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the Liver.* Tokyo: Springer, 1987; 137-42.

17. Tsilividis B, Huet E, Lubrano J, Lacaze L, Lestrat JP, François A, et al. Late supra-diaphragmatic lymph node recurrence following resection of a fibrolamellar hepatocarcinoma: an unusual case. *Surg Radiol Anat.* 2009 Sep 24.[Epub ahead of print]

18. Tanaka K, Honna T, Kitano Y, Kuroda T, Tanaka K, Morikawa N, et al. Combined fibrolamellar carcinoma and cholangiocarcinoma exhibiting biphenotypic antigen expression: a case report. *J Clin Pathol.* 2005; 58: 884-7.

19. Shin HR, Lee CU, Park HJ, Seol SY, Chung JM, Choi HC, et al. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 933-40.

20. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE Jr. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 874-9

21. Morimoto Y, Tanaka Y, Ito T, Nakahara M, Nakaba H, Nishida T, et al. Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10: 432-40.

22. Hahn M, Faigel DO. Frequency of mediastinal lymph node metastases in patients undergoing EUS evaluation of pancreaticobiliary masses. *Gastrointest Endosc.* 2001; 54: 331-5.

23. Molina E, Hernandez A. Clinical manifestations of primary hepatic angiosarcoma. *Dig Dis Sci.* 2003; 48: 677-82.

24. Timaran CH, Grandas OH, Bell JL. Hepatic angiosarcoma: long-term survival after complete surgical removal. *Am Surg.* 2000; 66: 1153-57.

25. Leowardi C, Hormann Y, Hinz U, Wente MN, Hallscheidt P, Flechtenmacher C, et al. Ruptured angiosarcoma

of the liver treated by emergency catheter-directed embolization. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 804-8.

26. Anthony PP, Sarsfield P, Clarke T. Primary lymphoma of the liver: clinical and pathological features of 10 patients. *J Clin Pathol.* 1990; 43: 1007-13.

27. Yasin M, Hartranft TH. Primary hepatic lymphoma: unusual presentation and clinical course. *Am Surg.* 1997; 63: 951-3.

28. Zornoza J, Ginaldi S. Computed tomography in hepatic lymphoma. *Radiology* 1981; 138: 405-10.

29. Bauduer F, Marty F, Gemain MC, Dulubac E, Bordahandy R. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver in a patient with hepatitis B, C, HIV infections. *Am J Hematol.* 1997; 54: 265.

30. Ryan J, Straus DJ, Lange C, Filippa DA, Botet JF, Sanders LM, et al. Primary lymphoma of the liver. *Cancer.* 1988; 61: 370-5.

31. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-50.

32. Ariff B, Lloyd CR, Khan S, Shariff M, Thillainayagam AV, Bansi DS, et al. Imaging of liver cancer. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 1289-1300.

33. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2009; 20 Suppl 6: vi1-7.

34. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases. *J Clin Oncol* 1983; 1: 126-34.

35. Slattery E, O'Donoghue D. Metastatic Melanoma presenting 24 years after surgical resection: a case report and review of the literature. *Cases J.* 2009; 2: 189.

36. Shan GD, Xu GQ, Chen LH, Wang ZM, Jin EY, Hu FL, et al.

Diffuse liver infiltration by melanoma of unknown primary origin: one case report and literature review. *Intern Med.* 2009; 48: 2093-106.

37. Gong L, Li YH, Zhao JY, Wang XX, Zhu SJ, Zhang W. Primary malignant melanoma of the liver: a case report. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 4968-71.

38. Brugera M. Efectos de las enfermedades hematológicas y linfáticas en el hígado. En: Rodés (eds). *Tratado de Hepatología* (2ª Edición). 2001: 1925-31.

39. Kim H, Dorfman RF. Morphological studies of 84 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer.* 1974; 33: 657-74.

40. Birrer MJ, Young RC. Differential diagnosis of jaundice in lymphoma patients. *Semin Liver Dis.* 1987 Aug; 7(3):269-77.

41. Fontana R. Insuficiencia Hepática Aguda. En: Feldman, Mark; Sleisenger & Fordtran (eds). *Enfermedades Digestivas y Hepáticas* (8ª Edición). 2008: 1993-2006.

42. Shimonishi T, Miyazaki K, y Nakanuma Y. Cytokeratin proliferates relates to histological subtypes and intrahepatic location of intrahepatic cholangiocarcinoma and primary sites of metastatic adenocarcinoma of liver. *Histopathology* 2000; 37: 55-63.

43. Lau SK, Prakash S, Geller SA, y Alsabeh R. Comparative immunohistochemical profile of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and metastatic adenocarcinoma. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 1175-1181.

44. Klein WM, Molmenti EP, Colombani PM, Grover DS, Schwarz KB, Boitnott J, y Torbenson MS. Primary liver carcinoma arising in people younger than 30 years. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 124: 512-518.

45. Goodman ZD. Neoplasms of de liver. *Modern Pathology* 2007; 20: S49-S60.