

CISTADENOCARCINOMA HEPATOBILIAR Y COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA: NEOPLASIA INFRECUENTE Y ASOCIACIÓN EXCEPCIONAL

M.D. Serrano-León, M. Rivas-Rivas, M.T. Ramos-Clemente, L.M. Troiteiro-Carrasco, M.A. Macías-Rodríguez

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Resumen

La demostración de una lesión focal hepática en pacientes con colangitis esclerosante primaria obliga a considerar la aparición de un colangiocarcinoma como primera posibilidad, dado el carácter preneoplásico reconocido para dicha entidad. La colangitis esclerosante asociada a IgG4 es una entidad de reciente caracterización, que se diferencia de la colangitis esclerosante primaria por su historia natural y buena respuesta a tratamiento esteroideo e inmunosupresor. Aun no se han descrito casos de colangiocarcinoma en pacientes con colangitis esclerosante asociada a IgG4, mientras se sugiere una relación etiopatogénica entre ésta y el pseudotumor inflamatorio. Presentamos el caso de una lesión focal hepática sólida de 6 cm en un varón de 71 años de edad, diagnosticada simultáneamente a una colangitis esclerosante primaria con cifras elevadas de IgG4, que se demostró correspondía a un cistadenocarcinoma hepatobiliar tras resección quirúrgica. El cistadenocarcinoma hepático es un tumor muy infrecuente. No existen casos previos descritos como lesión focal sólida, aspecto que atribuimos al pequeño tamaño de las loculaciones en el que describimos. Tampoco se ha demostrado acompañando a

colangitis esclerosante primaria ni a la asociada a IgG4. Estos hechos, junto a lo excepcional de esta lesión justificaron el diagnóstico diferencial preoperatorio entre colangiocarcinoma y pseudotumor inflamatorio.

Abstract

The demonstration of a focal hepatic lesion in patients with primary sclerosing cholangitis forces to consider cholangiocellular carcinoma as the first possibility, in view of the risk of cancer recognized for the above mentioned entity. IgG4 associated cholangitis is an entity of recent characterization, which differs from primary sclerosing cholangitis for his natural history and good response to steroids and immunosuppressant. Cholangiocellular carcinoma has not yet been described in patients with IgG4 associated sclerosing cholangitis, while a relation is suggested between this one and inflammatory pseudotumor. We report the case of a 6 cm focal hepatic solid lesion in a 71-year-old male, simultaneously diagnosed of primary sclerosing cholangitis with high levels of IgG4. Diagnosis of biliary cistadenocarcinoma was established only after surgical resection. Hepatobiliary cystadenocarcinoma is a very infrequent tumor never described as solid lesion up to the present report. Neither has it been demonstrated accompanying to primary sclerosing cholangitis nor to the IgG4 associated cholangitis. These facts justified the differential diagnosis between cholangiocarcinoma and inflammatory pseudotumor.

CORRESPONDENCIA

Manuel Alberto Macías Rodríguez

mmacias@comcadiz.com

Introducción

La demostración de una lesión focal hepática en pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) obliga a considerar la aparición de un colangiocarcinoma (CCC) como primera posibilidad, dado el carácter preneoplásico reconocido para dicha entidad¹. La colangitis esclerosante asociada a IgG4 (CEI) es una enfermedad colestásica de reciente caracterización, que se diferencia de la CEP en la práctica clínica por su historia natural y buena respuesta a tratamiento esteroideo e inmunosupresor^{2, 3}. Por otro lado, aun no se han descrito casos de CCC en pacientes con CEI, mientras se sugiere una relación etiopatogénica entre ésta y el pseudotumor inflamatorio⁴.

Presentamos el caso de un tumor infrecuente en un paciente con colangitis esclerosante asociada a cifras elevadas de IgG4.

Caso clínico

Varón de 71 años, con antecedentes de alergia a contrastes iodados, dislipemia, esteatosis hepática e ingesta etílica moderada que abandonó en el año 2006 tras consultar a su médico de atención primaria por presentar dolor epigástrico. La analítica solo mostró una discreta elevación de gammaglutamiltranspeptidasa que se atribuyó a enfermedad hepática por depósito de grasa. Desde entonces refiere ocasionales episodios de 24 horas de duración consistentes en epigastralgia intensa irradiada a espalda y acompañada de fiebre. Dos años más tarde, ante uno de los episodios de dolor, se demuestra en otro centro una colestasis disociada y elevación de marcadores tumorales (Ca 19.9 a 516 U/ml, CEA 8 ng/ml y alfa-fetoproteína 32 ng/ml). Mediante ecografía abdominal sólo se evidenció un quiste simple de 5 cm en segmento III hepático, pero en TAC abdominal sin contraste se puso de manifiesto además una lesión focal hepática sólida de 6 cm en segmento VIII. Mediante RMN con contraste y colangiografía, el nódulo sólido presenta realce arterial periférico (**figuras 1 y 2**) con fenómeno de lavado en fases tardías y se aprecian irregularidades difusas en el árbol biliar intrahepático compatibles con colangitis esclerosante primaria (**figura 3**). Ante estos hallazgos se repite la RMN un mes después en la que se aprecia disminución de tamaño de la lesión hepática y pérdida del realce arterial que se hace solo periférico manteniéndose el centro isoíntenso respecto al parénquima hepático en fases tardías, con zonas hipovasculares que realzan con contraste hepatoespecífico y sugieren áreas de fibrosis. No se aprecian anomalías pancreáticas. Ante estos hallazgos se estableció la posibilidad de pseudotumor inflamatorio y colangitis esclerosante primaria, iniciando tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

Ocho meses después el paciente es remitido a nuestro Servicio para valoración. Apenas presenta molestias, no existe afectación del estado general y no se han producido cambios en el patrón bioquímico de colestasis ni en los niveles de marcadores tumorales. El estudio de autoanticuerpos

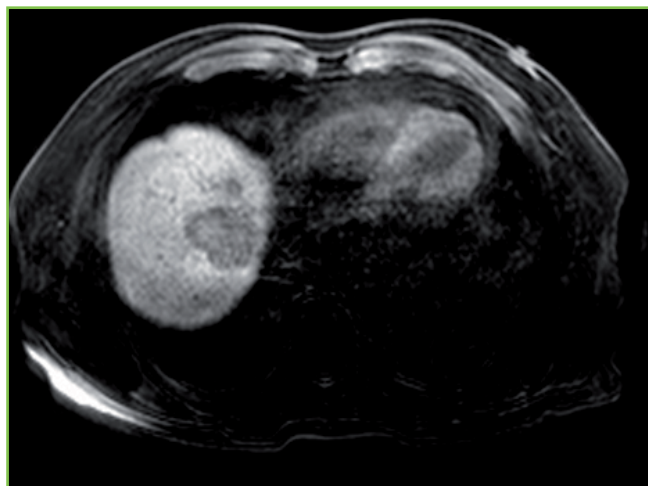


Figura 1

RMN hepática sin contraste: lesión de 4 cm en segmento VIII hepático, hipointensa en secuencias T1 y T2, con halo periférico hiperintenso.

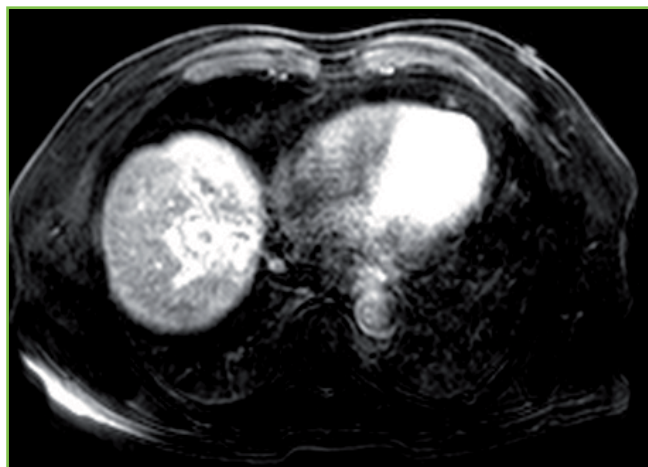


Figura 2

RMN hepática en fase arterial tras inyección de gadolinio. Se aprecia realce heterogéneo de toda la lesión.



Figura 3

Colangiografía por RMN realizada tras la intervención: gran irregularidad del árbol biliar intrahepático con zonas de estenosis y dilataciones segmentarias. Afectación de aspecto inflamatorio del hepatocolédoco que muestra igualmente pequeñas estenosis y dilataciones. Quiste simple en lóbulo hepático izquierdo. No existen alteraciones en el conducto pancreático principal.

ANA, AMA, SMA y ANCA-p es negativo, con positividad de ANCA-c. Los niveles de IgG4 ascienden a 138 ng/dl. Mediante ecografía con ecopotenciador la lesión es difícil de apreciar, discretamente ecogénica, con realce arterial periférico y fenómeno de lavado. No se aprecian cambios en el quiste simple ni anomalías pancreáticas. Se realizó colonoscopia, sin evidencia de enfermedad inflamatoria ni otras lesiones. Se practicó punción aspirativa guiada por ecografía con aguja de 22 g y microbiopsa con aguja de 21 g, que demostraron hepatocitos normales y exudado inflamatorio agudo y crónico, sugestivo de pseudotumor inflamatorio. A pesar de estos hallazgos, no se consideró descartado el colangiocarcinoma por lo que se sometió al paciente a laparotomía y bilobectomía hepática de segmentos VII y VIII, apreciándose una neoformación de 6 cm blanquecina lobulada, con microquistes, de contenido filante con áreas de necrosis. El estudio microscópico evidenció células epiteliales productoras de mucina con infiltración de cápsula y margen de resección focalmente, así como permeación vascular linfática. No se apreció estroma ovárico. El estudio inmunohistoquímico fue positivo para citokeratina 7, citokeratina 20 y CD 34, compatible con cistoadenocarcinoma hepatobiliar T3 N0 M0, estadio IIA. El tratamiento se ha completado con radioterapia y quimioterapia con 5-fluorouracilo y gemcitabina.

Discusión

El diagnóstico diferencial entre la CEP y la CEI es fundamental al determinar diferencias en el pronóstico y respuesta a tratamiento. Ambos procesos presentan perfiles bioquímicos y colangiográficos comunes, y son más frecuentes en varones. La simple presencia de unas cifras elevadas de IgG4 no es suficiente para excluir el diagnóstico de CEP a favor de la CEI; por el contrario, se considera necesaria la coexistencia de pancreatitis autoinmune, infiltración por células plasmáticas IgG4 del epitelio biliar u otros órganos (sialoadenitis, fibrosis retroperitoneal, enteritis o linfadenopatía), o respuesta a tratamiento esteroideo^{2,3}. Hasta el 80 % de los pacientes con CEP presentan una enfermedad inflamatoria del intestino, habitualmente colitis ulcerosa¹, asociación no demostrada con la CEI. De acuerdo con estos criterios, el paciente que presentamos presentaba una CEP pese a la elevación de niveles séricos de IgG4 y la ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal. Hallazgos similares se han demostrado recientemente en el 9 % de pacientes con CEP en un estudio realizado en la Clínica Mayo⁵.

El CCC intrahepático se considera el segundo tumor hepático primario en frecuencia tras el carcinoma hepatocelular. Aunque su incidencia global es baja, se ha demostrado más frecuente en pacientes con cirrosis hepática y se reconocen otros factores de riesgo como la CEP, coledocolitiasis mantenida, adenoma de conductos biliares, papilomatosis biliar, quiste de colédoco, enfermedad de Caroli, thorotrast, tabaquismo, parásitos y el estado de portador crónico de salmonella typhi^{6,7}. La mayoría de los CCC intrahepáticos aparecen, sin embargo, en pacientes sin ninguno de estos factores de riesgo. Hasta el momento actual no se reconoce la

CEI como factor de riesgo para el desarrollo de un CCC. En pacientes con CEP, la incidencia de CCC es del 1-1,5 % anual, y sólo el 20 % se presentan como una lesión focal hepática sólida⁸. La determinación de Ca19.9 en pacientes con CEP ha demostrado gran utilidad en la predicción de la existencia de CCC, aunque con resultados variables⁹.

El pseudotumor inflamatorio se considera parte del espectro de la enfermedad esclerosante asociada a depósito de IgG4. Se trata de una lesión focal hepática benigna, única o múltiple, de etiología desconocida, poco frecuente, de excelente pronóstico, constituida por una proliferación de fibroblastos con infiltrado inflamatorio, fundamentalmente linfocitos y células plasmáticas^{10,11}. Las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio son similares en el pseudotumor inflamatorio y en algunos tumores malignos, por lo que es frecuente confundirlo con carcinoma hepatocelular, CCC, metástasis y abscesos hepáticos. También se han descrito elevaciones de Ca 19.9 por encima de 100 U/ml¹².

Las técnicas de imagen dinámicas son fundamentales en el estudio de estas lesiones, si bien los patrones no son específicos ni constantes. El CCC presenta en TAC y RMN un realce arterial periférico que se desaparece en fases tardías coincidiendo con el relleno prolongado central. Este patrón se atribuye al predominio estromal en el centro del tumor y se ha denominado migración central del contraste^{13,14}. También el pseudotumor inflamatorio puede presentar un comportamiento similar del contraste, aunque en otras ocasiones su distribución es heterogénea o se muestra hipovasascular^{10,11}.

Los cistadenomas y cistadenocarcinomas hepáticos son neoplasias quísticas dependientes del epitelio biliar. Se trata de tumores poco frecuentes, que suponen menos del 5% de las lesiones quísticas del hígado¹⁵. Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas (dolor en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos), y raramente se produce clínica de obstrucción biliar. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos o presentan una masa palpable en abdomen superior¹⁵. Macroscópicamente se presenta como una masa quística multilocular. Según su histopatogénesis se distinguen dos tipos de tumores de diferente comportamiento: por un lado, existen cistoadenocarcinomas con estroma mesenquimal, alguno de ellos procedentes de la degeneración de un cistadenoma, que aparecen casi exclusivamente en mujeres y presentan escasa agresividad; por otro lado, los cistoadenocarcinomas sin estroma mesenquimal aparecen con mayor frecuencia en varones y evolucionan de manera agresiva^{15,16}. No se ha descrito evidencia de su relación o aumento de riesgo en pacientes con CEP o CEI.

Las técnicas de imagen muestran una masa quística multilocular, con nódulos en la periferia de los septos que realzan tras la administración de contraste^{16,17}. La lesión suele interpretarse como un absceso hepático, quiste hidatídico, tumor metastático con degeneración quística, o incluso un quiste simple. El tratamiento de elección es la resección completa con márgenes para evitar recurrencias. Su pronóstico es mejor que el hepatocarcinoma y CCC. La supervivencia global a los 5 años de los cistoadenocarcinomas resecados oscila entre 65-

71%. La resección local produce recaídas en el 66% de los casos frente al 10% que han sido resecados con principios oncológicos¹⁵.

El caso que presentamos es único en varios aspectos: no existen casos previos descritos de presentación de cistadenocarcinoma como lesión focal sólida hepática, lo cual atribuimos al pequeño tamaño de las loculaciones en el caso que describimos. Tampoco se ha demostrado acompañando a CEP o a CEI. Estos hechos, junto a lo excepcional de esta lesión justificaron el diagnóstico diferencial establecido entre CCC y pseudotumor inflamatorio. En nuestro caso, el comportamiento aparentemente benigno de la lesión, con disminución del tamaño en el seguimiento, y la presencia de infiltrado inflamatorio en la punción diagnóstica, hizo considerar este último como el diagnóstico más probable. No obstante, no se desechó la posibilidad del CCC dada la importante reacción desmoplásica que frecuentemente acompaña a esta neoplasia, y que hace difícil el diagnóstico mediante punción percutánea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pares A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (1): 41-52.
2. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-15.
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-84.
4. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3948-55.
5. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2070-75
6. Ito F, Cho CS, Rikkers LF, et al. Hilar cholangiocarcinoma. Current management. *Ann Surg* 2009; 250: 210-18.
7. Malhi H, Gores GJ. The modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1287-96.
8. Fevery J, Verslype C. An update on cholangiocarcinoma associated with primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26:236-45.
9. Charatcharoenwithaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008; 48:1106-17.
10. Goldsmith P, Loganathan A, Jacob M, et al. Inflammatory pseudotumours of the liver: A spectrum of presentation and management options. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1295-8.
11. Shek TW, NG IO, Chan KW. Inflammatory pseudotumor of the Liver. Report of four cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 231-8.
12. Chun-Jung L, Nai-Jen L, et al. Inflammatory pseudotumor of the liver: Report of eight cases, including three unusual cases, and a literature review. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 21:43-47.
13. Manfredi R, Barbaro B, Maselli G. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 155-64.

14. Zhang Y, Uchida M, Abe T, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 670-7.

15. Lauffer JM, Baer HU, Maurer CA, et al. Biliary cystadenocarcinoma of the liver: the need for complete resection. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1845-51.

16. Devaney K, Goodman ZD, Zshak KG. Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: a light microscopic and immunohistochemical study of 70 patients. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 1078-91.

17. Akiyoshi T, Yamaguchi K, Chijiwa K, et al. Cystadenocarcinoma of the liver without mesenchymal stroma: possible progression form a benign cystic lesion suspected by follow-up imagings. *J Gastroenterol* 2003; 38: 588-92.