



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO ¹¹³
 FACULTAD DE MEDICINA
 División de Estudios Superiores

11237
 10 11/29
 11/29



Hospital Infantil de México
 "FEDERICO GOMEZ"

HEPATOBLASTOMA EN NIÑOS
 Experiencia de 10 años en el
 Hospital Infantil de México
FEDERICO GOMEZ
 1981-1990



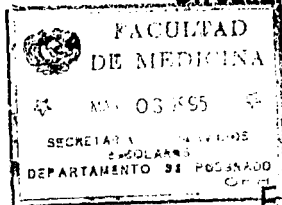
Tesis de Posgrado
 PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
 PEDIATRIA MEDICA

[Handwritten signature]
 SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

Presenta
Dr. Julian Antonio Elias Pérez Yunen

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARÍA LOURDES CABRERA

México, D.F.
 1995



FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HEPATOBLASTOMA EN NIÑOS EXPERIENCIA
DE 10 AÑOS DE
(1981 A 1990)
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"DR. FEDERICO GOMEZ"**



ASESOR DE TESIS

**Dra. María Lourdes Cabrera.
Médico adscrito al servicio de patología.**

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Deborah, a mis hijos Julián Federico, Eliana María, Irishabel quienes fueron parte de la fuerza que me llevó a alcanzar la cima deseada.

A mis padres Julián y Diana por apoyarme hasta la culminación de esta fase de mi vida profesional.

A la Dra Lourdes Cabrera por su orientación y enseñanza en la elaboración de tesis de post grado.

Al departamento de oncología en especial a la Dra Ana María Mejía por haber colaborado con los expedientes clínicos de los pacientes.

Al departamento de bioestadística quien con mucho esfuerzo me facilitó los datos estadísticos para la elaboración de este trabajo profesional.

Con especial agradecimiento al HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO DR. FEDERICO GOMEZ por haberme dado la oportunidad de ser un hijo de tan prestigiosa institución de salud.

GRACIAS

INDICE

Introducción	5
Antecedentes	6
Tipos Histológicos	7
Hallazgos de Laboratorio	9
Marcadores TumORAles	10
Anomalías Congénitas	11
Estudio Histopatológico	12
Técnicas de Imágen	13
Tratamiento	15
Transplante Hepático	18
Pronóstico	19
Mterial y Métodos	20
Resultados	21
Hallazgos y Complicaciones	25
Discusión	26
Conclusiones	28
Figura 1	29
Figura 2	30
Figura 3	31
Figura 4	32
Figura 5	33
Figura 6	34
Cuadro 1	35
Cuadro 2	36
Bibliografía	37

INTRODUCCION

Los tumores hepáticos en los niños constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que simulan diferentes estructuras del hígado, de esta forma existen neoplasias parecidas a células normales del hígado.

El hepatoblastoma es el tumor hepático maligno mas frecuente en la edad pediátrica. (1). La frecuencia de esta neoplasia en México se desconoce, en el Hospital Infantil de México se ha observado un aumento en el número de casos diagnosticados en los últimos 10 años, por lo que decidimos revisar la experiencia en el Hospital con esta neoplasia en el período comprendido entre 1981 a 1990.

ANTECEDENTES

El hígado deriva del endodermo y mesodermo dando origen al primordio hepático hacia la mitad de la tercera semana de desarrollo y en esta semana aparecen las células de Kuffer, tejido conectivo y las células hematopoyéticas las cuales disminuyen gradualmente a partir de los dos últimos meses de la vida intrauterina quedando al momento del nacimiento sólo pequeños islotes hematopoyéticos.

En la décima semana de desarrollo el peso del hígado es aproximadamente el 10% del peso corporal total atribuyéndose esto, en parte, a los abundantes sinusoides; al momento del nacimiento el peso de la glándula corresponde tan solo al 5% del peso corporal total y en la décima segunda semana del desarrollo se inicia la formación de bilis.(2)

Este órgano tiene la capacidad de ignorar la introducción de masas tumorales, lo que explica el diagnóstico tardío de estas patologías; y necesitándose el reconocimiento del pediatra, la habilidad del cirujano pediatra y la intervención del oncólogo para su tratamiento, así como métodos de imagenología para su diagnóstico oportuno.

El hepatoblastoma es un tumor raro entre las neoplasias malignas que se presentan en la edad pediátrica, existen estudios donde se informa que la frecuencia es del 25-45% de los tumores en la infancia y el 50-60% de los tumores malignos del hígado, siendo el tumor primario más frecuente en niños

antes de los 5 años de edad, con una incidencia mayor en niños menores de 2 años (1).

Cuando se presenta en niños menores de 5 años existe predominio en el sexo femenino con una relación de 1.74 a 1.4:1, desapareciendo esta relación en niños mayores de 5 años de edad (1). La presentación familiar de este tumor es muy rara, así como la asociación con el virus de la hepatitis B (3).

Se ha encontrado que el lóbulo hepático derecho es el más frecuentemente afectado y que en un 15 a 30% ocupa ambos lóbulos, los hallazgos clínicos mas frecuentemente referidos son hepatomegalia y distensión abdominal en lactantes y preescolares, además, en lactantes menores se asocia a vómitos postprandiales inmediatos, pérdida de peso, masa abdominal dolorosa y en muy raras ocasiones ictericia (4).

El hepatoblastoma se clasifica histopatologicamente en cuatro grandes grupos que son: Epitelial, Mixto, Teratoide y Anaplásico. El hepatoblastoma epitelial a su vez se subdivide en 3 subtipos o variedades histológicas (1).

HEPATOBLASTOMA:

TIPOS HISTOLOGICOS VARIEDADES

- I.- EPITELIAL A) FETAL
 B) EMBRIONARIO
 C) MIXTO (FETAL Y EMBRIONARIO)
- II.- MIXTO (EPITELIAL Y MESENQUIMATOSO)
- III- TERATOIDE
- IV- ANAPLASICO

Tipo Epitelial

El tumor está compuesto por células fetales o embrionarias o ambas entre mezcladas; las células fetales son mas pequeñas que los hepatocitos normales y tienen un núcleo y citoplasma relativamente pequeños, parecidas al hepatocito del feto de la sexta a la octava semana de gestación, acomodándose con patrón irregular con canalículos biliares irregulares presentes entre células, siendo separados los cordones por sinusoides y células endoteliales, contienen en su citoplasma glucógeno y grasa neutra en cantidades variables en diferentes áreas del tejido, dando un patrón claro y oscuro a bajas magnificaciones microscópicas. Las células embrionarias presentan núcleo y citoplasma mas grande, estas asumen una configuración tubular y acinar que asemeja ductos formados tempranamente en el hígado embrionario, además contienen organelos no encontrados en el hígado fetal y las mitosis son frecuentes (1).

Tipo Mixto:

Contiene elementos principalmente del tejido mesenquimatoso primitivo y del tipo epitelial mezclados, identificándose en éste, además fibroblastos, colágena y material parecido al osteoide (1).

Tipo Teratoide:

Está compuesto por elementos epiteliales, además se acompaña de elementos heterólogos como son: músculo estriado, quistes epiteliales, epitelio escamoso y células de la neuroglia (1).

Tipo Anaplásico:

Está compuesto por células pequeñas indiferenciadas con núcleos hiper cromáticos y citoplasma escaso, que crecen formando mantos de células no unidas, las células no producen glucógeno, grasa o bilis, este tipo de tumor afecta a niños menores de 8 meses de edad (1).

El hepatoblastoma se ha clasificado clínicamente en estadios para su mejor abordaje y estudio (5)

ESTADIO I: Lesión lobar unicéntrica menor de 6 cm de diámetro; quirúrgicamente resecable.

ESTADIO II: Lesión lobar mayor de 6 cm de diámetro.

II A: Con márgenes quirúrgicos no comprometidos.

II B: Con márgenes quirúrgicos comprometidos.

II C: Multicéntrico en un solo lóbulo.

ESTADIO III: Lesión multicéntrica que afecta ambos lóbulos.

ESTADIO IV: Enfermedad metastásica.

IVA: Extensión directa a vísceras adyacentes.

IVB: Extensión a distancia.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

En los pacientes con hepatoblastoma las pruebas de función hepática generalmente son normales cuando están alteradas, se reporta una asociación de mal pronóstico en los pacientes que tienen la aspartato aminotransferasa elevada (6).

En este tipo de tumor encontramos trombocitosis mayor de 500,000 pudiendo alcanzar hasta el millón.

MARCADORES TUMORALES

Se ha observado la elevación de la alfa feto proteína, la cual es una oncoproteína que se produce en el hígado y saco vitelino que se utiliza como marcador tumoral siendo esta de ayuda diagnóstica ya que se encuentra elevada en un 80-90% de los hepatoblastoma (5). Se informa que la alfa feto proteína se considera elevada por encima de 100 ng /ml (7) encontrándose generalmente elevada en suero cuando la masa tumoral es mayor de 4 a 5 cm de diámetro (7).

La determinación de esta oncoproteína nos ayuda en el seguimiento de los pacientes ya que posterior a la resección quirúrgica del tumor los niveles séricos disminuyen, si después de la resección quirúrgica se encuentran niveles elevados se considera una resección incompleta, aunque ocasionalmente se han observado niveles séricos progresivamente menores de alfa feto proteína con aumento de la masa tumoral (7).

La alfa feto proteína se ha encontrado en dos formas; la altamente glicosilada y poco glicosilada; la alfa feto proteína altamente glicosilada se eleva en las proliferaciones hepáticas benignas y la alfa feto proteína poco glicosilada se eleva en las proliferaciones malignas.

La presencia de estas proteínas se ha observado que correlaciona con la actividad enzimática de las células tumorales, ya que, los niveles de carbohidratos de la alfa feto proteína dependen de la glicosilasa fetal presente en el tejido tumoral, la cual también se encuentra en el saco vitelino, hígado normal y células del hepatocarcinoma (7).

Se ha estudiado otro marcador, la protrombina acarbóxilada, (proteína inducida por ausencia de vitamina K o PIVKA II); en niños con hepatoblastoma se ha encontrado concentraciones elevadas en plasma sugiriendo que la elevación del PIVKA II en los pacientes no es por deficiencia nutricional de vitamina K sino por la producción de PIVKA II de las células tumorales (8).

Se ha reportado la asociación de hepatoblastoma y cistationuria; la cistationina es un metabolito de la metionina, que se metaboliza por una enzima dependiente de la piridoxina cistationasa, este metabolito no es excretado normalmente en orina y cuando se encuentra presente es secundario a cistationuria congénita primaria o hepatoblastoma siendo este productor de cistationina la cual pasa a la sangre y se elimina por orina, esta eliminación es directamente proporcional al tamaño del tumor (9).

Anomalías Congénitas

El hepatoblastoma se ha asociado a anomalías congénitas en un 5% de los casos, (1) que pueden influir en su presentación clínica, tales como:

- Ausencia de glándula suprarrenal derecha.
- Embriopatía alcohólica.
- Síndrome de Beckwith Wiedeman.
- Displasia del lóbulo de la oreja, Macroglosia, fisura palatina.
- Cistationuria.
- Síndrome de Down, Síndrome de malrotación del colon, Divertículo de Meckels, Tórax excavatum, Riñones intra torácicos, arteria coronaria única.
- Duplicación uretral.
- Hidrops fetalis.
- Hemihipertrofia.
- Tejido pulmonar heterotópico.
- Precocidad isosexual.
- Administración de citrato de clomifeno a las madres.
- Anticonceptivos orales.
- Poliposis coli familiar.
- Conducto arterioso persistente.
- Hernia diafragmática derecha.
- Tumor de Wilms.
- Hernia umbilical.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

Biopsia del Tumor

Actualmente la biopsia del tumor se realiza mediante laparotomía exploradora tomándose del tejido tumoral; este método permite explorar el hígado, determinar el tamaño del tumor y producir hemostasis rápidamente, asegurándonos una muestra adecuada para estudio (4).

Piezas Operatorias

Se pueden recibir piezas quirúrgicas de la resección primaria, las cuales dependiendo del tamaño del tumor pueden ser segmentectomías o lobectomías.

El examen histopatológico completo deberá de incluir tipos histológicos y márgenes quirúrgicos, cuando se utiliza quimioterapia con resección quirúrgica posterior.

En la tipificación del tumor tendrá que tomarse en cuenta el tipo histológico inicial y los cambios inducidos por la quimioterapia.

TECNICAS DE IMAGEN

Los nuevos avances en imagenología son de gran ayuda diagnóstica ya que permiten establecer la localización y extensión del tumor hepático, con alto grado de exactitud. La combinación de Ultrasonografía, Tomografía Axial Computarizada, Resonancia Magnética Nuclear se utilizan para un diagnóstico certero en la mayoría de los casos, pero estas modalidades no diferencian los distintos tipos histológicos (16,17).

El uso de la Ultrasonografía en la evaluación del tumor puede demostrar masas dentro del parénquima hepático o hilio hepático, define el tamaño, la relación con los vasos portales, vías biliares y otras estructuras importantes, además en adultos se ha usado esta técnica de imagen para realizar biopsias hepáticas, sin experiencias en niños (18, 19).

La Tomografía Axial Computarizada nos proporciona una visión amplia de las áreas afectadas y nos ayuda a detectar lesiones pequeñas intrahepáticas, con la introducción del medio de contraste intravenoso nos ofrece una gran visión de los vasos sanguíneos afectados para así definir el estadio tumoral y programar mejor el manejo quirúrgico (20).

La Resonancia Magnética nos ofrece ayuda en tumores sólidos, así como nos define más claramente que otros métodos de imágenes las estructuras vecinas afectadas, márgenes tumorales, realizándose en los pacientes un abordaje quirúrgico adecuado y una resección completa del tumor. Este método conjuntamente con la Tomografía contrastada han reemplazado en un 90% o más la Angiografía (20).

Métodos radiográficos demostraron que la calcificación y lobulación de tumores hepáticos puede diferenciar al hepatoblastoma de otros tumores hepáticos, en infantes menores de 5 años de edad (21).

En otro estudio se demostró que el rastreo óseo no es necesario para detectar alteraciones óseas secundarias al hepatoblastoma ya que se encontró en 11 pacientes sometidos a rastreo que solamente 3 presentaron alteraciones óseas y en radiografías simples de hueso, fueron en 6 pacientes, observándose osteoporosis en estos casos. Con el rastreo óseo se observaron 2 tipos de alteraciones:

1) Actividad focal aumentada en la metáfisis de los huesos largos con pérdida de la relación de la metáfisis por osteoporosis de los huesos a nivel de la línea de crecimiento.

2) Reducción generalizada del metabolismo óseo.(21)

La gammanografía con coloides radiolábiles marcado con Tc99 han sido usadas para localizar lesiones hepáticas, sin embargo algunos hepatoblastomas producen imágenes ganmagráficas parecidas a tumores benignos, por lo que su uso es poco confiable.

TRATAMIENTO

Se han usado diferentes esquemas de tratamiento, entre ellos la quimioterapia, como tratamiento único, quimioterapia coadyuvante, quimioterapia prequirúrgica, quimioterapia intraarterial, radioterapia y la extirpación quirúrgica del tumor.

Quimioterapia

La quimioterapia como tratamiento único, se usó hace algunos años, la cual consistía en administrar una combinación de adriamicina, 5 fluoruracilo, vincristina y actinomicina D.

Actualmente se recomienda el uso de cisplatino 20mg/m²/día por 5 días y adriamicina a 25 mg/m²/día por 3 días a infusión continua ofreciendo menores efectos adversos.(4)

Quimioterapia Coadyuvante

Esta es administrada, posterior a la extirpación quirúrgica del tumor recomendándose el uso de adriamicina y cisplatino a dosis antes mencionadas y a infusión continua, pero, iniciándose este esquema 4 semanas después de haber sido resecaado el tumor para así tener una regeneración adecuada del tejido hepático remanente administrándose este esquema en un total de 6 ciclos (4).

Quimioterapia Prequirúrgica

En el manejo pre-operatorio de los pacientes con hepatoblastoma se han usado diferentes esquemas y se recomienda en la literatura el uso de cisplatino a 20mg/m²/día, por 5 días y la adriamicina a 25mg/m² por 3 días a infusión continua, encontrándose una disminución del tumor la cual se puede controlar con tomografía computarizada y reporta reducción de este en un 35% a 95% . En un estudio en el que se revisaron 10 tumores no resecables los cuales posteriormente estos fueron extirpados exitosamente con menores efectos secundarios. En firma similar en otro estudio de 15 pacientes de tumores no resecables se realizó resección con éxito en 12 de ello (4).

Un Grupo propuso el tratamiento a base de vincristina, ciclofosfamida, adriamicina, 5 Fluoruracilo, obteniéndose respuesta de un 44% en 16 pacientes con una sobrevida promedio a 30 meses (10) al igual que otro grupo realizó estudio con las mismas drogas pero con 11 pacientes observándose reducción de la masa tumoral en 9 pacientes de los 11, resecándose posteriormente, siendo los efectos secundarios mayores al tratamiento que se recomienda actualmente (10).

En un estudio realizado por Ortega y Colaboradores se utilizó quimioterapia a base de cisplatino y doxorubicina a infusión continua previa la resección tumoral obteniéndose reducción del tumor en el 61% de los hepatoblastomas (11).

Quimioterapia Intraarterial

Se han obtenido buenos resultados a la colocación de un catéter percutáneo a la arteria hepática con la aplicación intraarterial de cisplatino y 5 fluoruracilo conjuntamente con lipiodol, obteniéndose disminución del tumor en dos pacientes en quienes se administró; el uso de este método es limitado porque se obtiene buena respuesta con el tratamiento sistémico (12).

Radioterapia

La radioterapia, ha sido utilizada solamente en pacientes con metástasis o resistencia a la quimioterapia. Recomendándose el uso de 1,200 a 2,000 cGy. y a dosis altas hacia las áreas del tumor y de las metástasis. Observándose también que la combinación de radioterapia más quimioterapia no es un tratamiento curativo.

Procedimiento Quirúrgico

La extirpación completa del tumor es el tratamiento ideal de las neoplasias malignas del hígado (1).

La resección quirúrgica de los tumores por medio de hepatectomía se realiza por vía toracoabdominal ya que este procedimiento ofrece la visualización adecuada de las arterias y además evita el desarrollo de presión negativa intratorácica, lo cual puede causar aspiración de aire a un sistema venoso abierto (4). La resección del tumor va a depender del estadio, tamaño y diseminación intraglandular.

Transplante Hepático

Los trasplantes hepáticos se han realizado en casos seleccionados de hepatoblastomas como otra modalidad del tratamiento, con un modesto éxito, ya que se refiere a una alta incidencia de recurrencia durante los 18 a 36 meses posteriores al trasplante (13). Se acepta que el valor del trasplante hepático debería estar confinado a pacientes con enfermedades potencialmente curables y esta indicación es aceptada universalmente (13) ; sin embargo puede ser beneficioso en aquellas enfermedades avanzadas confinadas al hígado con tumores en estadio I a II en quienes la resección es posible (13).

Koneru y colaboradores informaron sobre 12 casos de pacientes con hepatoblastomas en los que se realizó trasplante hepático; el 50% se encuentran vivos sin evidencia de recurrencia del tumor a un año, el 25% fallecieron por recurrencia del tumor y el 25% restante por otras causas, los autores mencionan en su estudio, que los tumores intrahepáticos unifocales tuvieron un mejor pronóstico comparado con los tumores multifocales , al igual los que presentan invasión vascular así como los de tipo histológico epitelial y fetal (14).

Mills y colaboradores observaron que un 70% de los pacientes tienen sobrevida a 5 años posterior al trasplante dependiendo de la aceptación del injerto por el huésped, de la función hepática y de las infecciones presentadas posterior al trasplante (15).

La ciclosporina así como la prednisona a dosis bajas han tenido efecto en el manejo de la inmunosupresión después del trasplante hepático, sin embargo, los efectos colaterales de

estas drogas, como nefrotóxicidad e hipertensión son frecuentes, otro problema es el rechazo agudo ya que en modelos de experimentación se han observado que causa necrosis hemorrágica aguda alterando la funcionalidad del hígado.

PRONOSTICO

Se refiere en la literatura que la reseccabilidad del tumor es el indicador mas confiable para establecer el pronóstico, además de las complicaciones en el transoperatorio y las enfermedades asociadas al tumor.

Se estudiaron diferentes tipos de hepatoblastomas donde la sobrevida fue de 93% a 2 años con resección completa del tumor, siendo este de tipo epitelial fetal, en comparación con una sobrevida de 11% de los que se realizó la resección incompleta. Los pacientes con el tipo epitelial embrionario presentaron una sobrevida de 57% cuando se reseco completamente y cero si la resección es incompleta. En el patrón mixto se observó 91% de sobrevida a resección completa y 41% incompleta, el tipo anaplásico tiene mal pronóstico independientemente de la resección que se le practique (1).

En un estudio informado de 20 casos de los cuales 38.8% fueron hepatoblastomas reseccables y 43.3% tuvieron una resección completa con una sobrevida de 78% a un año, 55% a tres años y 21% a cinco años, un 7.3% tuvo una resección incompleta siendo la sobrevida de un 21.8% a un año (13).

La mortalidad quirúrgica global que se reporta en la literatura es de 47%, post operatoria del 73% observándose que esta aumenta si existen alteraciones concomitantes como cirrosis y la presencia de sangrado importante mayor o igual a 4 litros en el transoperatorio o de la persistencia del sangrado en el postoperatorio (1).

MATERIAL Y METODOS

De 170,640 ingresos reportados por el servicio de Estadística del Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez" durante el periodo comprendido entre los años de 1981 a 1990, 2,760 fueron por enfermedad oncológica y de estos 23 casos se les diagnosticó hepatoblastomas siendo solamente 18 casos valorables.

Se revisaron los expedientes clínicos, radiológicos y de patología de todos los casos buscando los antecedentes más importantes como se destacan edad, sexo, síntomas, tiempo de evolución, además exploración física; de la misma manera se analizaron los hallazgos radiográficos, quirúrgicos y causas de muerte.

Además se analizó la evolución clínica de cada paciente terapéutica quirúrgica empleada, hallazgos de laboratorio y complicaciones en los diferentes tipos de hepatoblastoma.

RESULTADOS

De los 18 pacientes con hepatoblastoma 13 fueron del sexo masculino (72.2%) y 5 del sexo femenino (27.7%) con edad mínima de 2 meses, máxima de 72 meses y con un promedio de 37 meses.

Los síntomas clínicos más frecuentes fueron, dolor abdominal en 7 pacientes (38.8%), anorexia en 5 (27.7%), diarrea en 3 (16.6%), vómitos en 2 (11.1%), adinamia en 1 (5.5%). (Figura 1).

Los signos clínicos fueron distensión abdominal en 16 pacientes (88%), hepatomegalia en 15 (83.3%), pérdida de peso de 1 kilo por mes en 5 (27.7%), fiebre en 5 (27.7%). (Figura 2).

En general se realizaron estudios de imagenología en 17 de 18 pacientes (94.4%):

Radiografía de Tórax

Se realizaron en 10 pacientes (55.5%) de las cuales 6 se reportaron normales (60%) y 4 anormales (40%) con los siguientes hallazgos: una opacidad parahiliar probable metástasis, otra reportó opacificación diafragmática derecha y en 2 casos se reportan metástasis paracardiacas derechas. (Cuadro 1).

Radiografía simple de abdomen:

Se realizaron en 7 pacientes encontrándose que en 2 fueron normales (28.5%) y en 5 fueron anormales (71.4%), con los siguientes hallazgos: 2 reportaron masa que comprime el estómago, 2 con masa dependiente de hígado y 1 con masa que ocupaba todo el abdomen . (Cuadro 1).

Tomografía Axial Computarizada

Se realizaron 7 Tomografías de abdomen, de los 18 pacientes (38.8%) todas fueron anormales, reportándose : 2 con tumor sólido que ocupa todo el abdomen, 2 con tumor ovoide hipodenso hepático, 1 con tumor dependiente de hígado, 1 con esplenomegalia y 1 con masa abdominal que comprime otros órganos (Cuadro 1).

Venocavografía

Se realizó venocavografía en 6 pacientes de los 18 (33.3%) reportándose que la mitad fue anormal con los siguientes hallazgos: 1 reportó masa abdominal, 1 neoplasia hepática y en un paciente no circuló el medio de contraste por compresión del tumor a vasos. (Cuadro 1).

Ultrasonido Abdominal

Se realizaron ultrasonidos abdominales a 15/18 pacientes (83%) encontrándose los siguientes hallazgos: en todos se reportó masa tumoral dependiente de hígado, al mismo tiempo se reportó en un caso, masa tumoral dependiente de hígado compatible con Linfoma de Hodgkin (6.7%) y en otro caso, se reportó masa abdominal dependiente de hígado compatible con Budd Chiari (6.7%) (Figura 3).

Hallazgos Quirúrgicos

De los 18 pacientes, 16 se sometieron a laparotomía exploradora (88.8%) en nuestra Institución, 2 pacientes fueron operados en otros centros hospitalarios y se cuenta con los resúmenes clínicos de envío, encontrándose que en 14 pacientes (77.7%) el lóbulo hepático afectado fue el derecho, en 2 pacientes ambos lóbulos (casos 8,13), (11.1%) y en 2 el lóbulo izquierdo (casos 12,16), (11.1%) (Cuadro 2).

De los 16 pacientes que se les realizó laparotomía exploradora en el Hospital Infantil de México, a 12 se les realizó toma de biopsia (75%) y en 4 pacientes hémihепatectomía derecha (25%).

Los tipos histológicos encontrados fueron: Epitelial 11 (61.1%), Mixto 4 (22.2%), y Anaplásico 3 (16.6%). Los subtipos epiteliales fueron: Fetal 5 (45.4%), Embrionario 4(36.3%) y Mixto 2 (18.1%). Figura (4 y 5).

En nuestro estudio 12 pacientes (66%) fallecieron de estos 3 pacientes fueron durante el periodo transquirúrgico, (casos 1, 10 y 11); 9 sobre vivieron de 7 a 120 días al procedimiento quirúrgico, falleciendo posteriormente 5 pacientes por sangrado postquirúrgico inmediato, (casos 2, 4, 5, 16 y 18); 1 por crisis convulsivas y paro cardíaco,(caso 3); 1 por bronconeumonía, nefritis intersticial y sangrado secundario al tratamiento con quimioterapia combinada a base de vincristina, adriamicina, 5 fluoruracilo y radioterapia con cobalto en 3 sesiones; (caso 6); 1 por desequilibrio hidroelectrolítico y sangrado, (caso 17), otro caso presentó parálisis diafragmática y sépsis (caso 13). (Cuadro 2).

En 5 pacientes (27.7%) se desconoce su evolución, 2 de ellos fueron enviados al centro hospitalario que los remitió (casos 14 y 15), no regresando a este hospital para seguimiento de los 3 pacientes operados en nuestro hospital, uno de ellos se desconoce su evolución ya que solicitó alta voluntaria, (caso 7) y los 2 restantes no acudieron a sus citas casos (8 y 9) por lo que se consideran perdidos. (Cuadro 2).

Solamente un paciente (caso 12) vive hasta la fecha de este estudio, clínicamente está libre de tumor a 7 años después del diagnóstico. (Cuadro 2).

Tratamiento con Quimioterapia.

Cuatro pacientes (22.2% recibieron quimioterapia (casos 5,6,12,13) recibiendo combinaciones de vincristina, adriamicina, 5 fluoruracilo y actinomicina D, por espacio de 1 mes, recibiendo 3 meses el paciente número 12, además el paciente número 6 recibió radioterapia con cobalto en tres sesiones con dosis total de: 3,000 Rads.

Metástasis

Se observaron metástasis al diagnóstico en 2 pacientes (11.1%) 1 paciente la presentó a pulmón y otro a intestino delgado, aorta abdominal y vena porta. (Cuadro 1).

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Se realizaron exámenes de laboratorio a los 18 pacientes previo a la cirugía, encontrándose anemia en 9 pacientes (50%), leucocitosis en 2 (11.1%), leucopenia en 1 (5.5%) y bandemia en 1 (5.5%).

Las pruebas de funcionamiento hepático se realizaron en todos los pacientes encontrándose hipoalbuminemia en 7 (38.8%), transaminasemia en 5 (27.7%), plaquetopenia en 3 (16.6%), hiperbilirrubinemia en 1 (5.5%), tiempos de coagulación prolongados en 9 (50%), realizándose determinación sérica de alfa feto proteína en 4 pacientes (22.2%) encontrándose elevada en todos. (Figura 6).

COMPLICACIONES

En 16 pacientes se reportan las siguientes complicaciones, sangrado transoperatorio, en 3 (81.2%) con mínimo reportado aproximadamente de 250 ml y máximo de 1 litro con un promedio de 625 ml acompañándose de choque hipovolémico a pesar de las reposiciones en el quirófano en todos los casos; uno presentó crisis convulsivas a 3 meses del postquirúrgico, los pacientes enviados de otros centros hospitalarios no reportan complicaciones durante la cirugía en hoja de envío.

DISCUSION

El hepatoblastoma es el tumor hepático maligno mas frecuente dentro de los primeros 5 años de vida, presentandose con mayor frecuencia en menores de 2 años, con predominio del sexo femenino y después de esta edad se invierte esta relación. La presentación familiar es muy rara, el lóbulo hepático derecho es el mas frecuentemente afectado y el tipo histológico mas frecuente es el epitelial. La presentación clínica en la mayoría de los pacientes es distensión y dolor abdominal y las alteraciones en los exámenes de laboratorio referido son trombocitosis y ocasionalmente alteraciones en las pruebas de función hepática.

Los estudios radiográficos simples no son de gran utilidad para el diagnóstico de este tumor, por otro lado la Tomografía Computarizada, Resonancia Magnética y ultrasonido abdominal combinados son de alto grado de exactitud para establecer el diagnóstico y la extensión de la masa tumoral.

En el Hospital Infantil de México y en general en México se desconoce la frecuencia real de este tumor y así como tampoco se cuenta con estudios clinico-patológicos realizados en los hospitales pediátricos de tercer nivel.

Por lo que se analizó la experiencia del hospital en el periodo comprendido entre 1981-1990, encontrandose que la frecuencia con relación a los ingresos oncológicos fue del 0.6% y del 0.01% del total de ingresos al HIMFG en los 10 años de estudio.

Por otro lado se encontró que el sexo masculino predominó aún siendo los pacientes en su mayoría menores de 5 años, lo que esta en desacuerdo con la literatura mundial.

El estudio histológico de nuestros pacientes se encontró que el tipo histológico mas frecuente fue el hepatoblastoma epitelial lo que esta de acuerdo con lo publicado en la literatura revisada .

En los exámenes de laboratorio de nuestros pacientes ninguno demostró trombocitosis pero se encontraron alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático en un 27% de los pacientes.

En todos la pacientes a quienes se les realizaron estudios de imagenología se les diagnosticó tumor hepático .

A ninguno de los pacientes de este estudio se les administró quimioterapia preoperatoria. A 16 pacientes se les realizó laparotomía exploradora; a 12 biopsia del tumor y solo a 4 pacientes se les realizó extirpación quirúrgica del tumor (hemihepatectomía).

La mayoría de los pacientes mostraron tumores muy grande irsecables, lo que traduce una evolución prolongada y por lo tanto un envío o diagnóstico tardío .

No se pudo hacer una correlación del tiempo de sobrevida con el tipo histológico, debido a que la mayoría de los casos fallecieron durante o en el periodo post operatorio inmediato por problemas de sangrado como lo demuestran nuestros datos.

Los 4 pacientes que sobrevivieron a la biopsia o resección quirúrgica recibieron quimioterapia a base de vincristina, adriamicina, actínomicina D y 5 fluoruracilo y solamente un paciente se encuentra vivo y libre de tumor a 7 años del diagnóstico .

Ninguno de los pacientes que recibió quimioterapia presentaron complicaciones graves.

CONCLUSIONES

1.- El pediatra general debe conocer la edad de presentación y síntomas y signos iniciales de esta patología para establecer un diagnóstico oportuno.

2.- Como lo demuestran nuestros hallazgos la mayoría de los pacientes con hepatoblastoma llegaron al Hospital Infantil de México con tumores muy grandes irsecables.

3.- En el periodo de estudio evaluado no se utilizaba en nuestro hospital la quimioterapia preoperatoria por lo que sólo se realizó toma de biopsia en la mayoría de los pacientes.

4.- La mayoría de los pacientes que fueron sometidos a exploración quirúrgica y toma de biopsia presentaron como complicación grave sangrado con choque hipovolémico.

5.- Con el advenimiento de los nuevos métodos de imagenología se puede establecer con certeza el tamaño y extensión del tumor y de esta manera planear mejor el abordaje quirúrgico para toma de biopsia y resección.

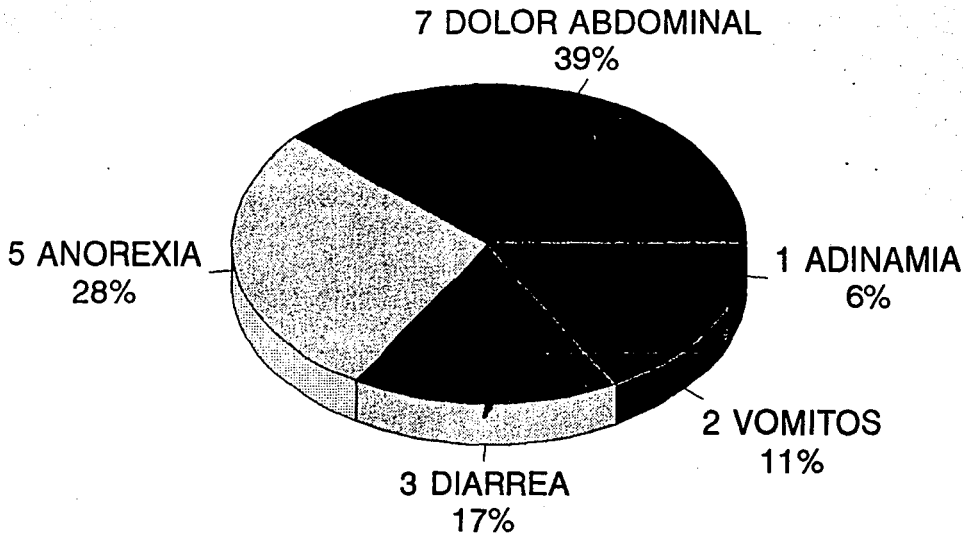
6.- En nuestra serie el tipo histológico mas frecuente fue el hepatoblastoma epitelial.

7.- Los pacientes que recibieron quimioterapia no presentaron complicaciones importantes.

8.- Los pacientes con hepatoblastoma deben ser manejados en un hospital de tercer nivel, ya que necesitan tratamiento multidisciplinario.

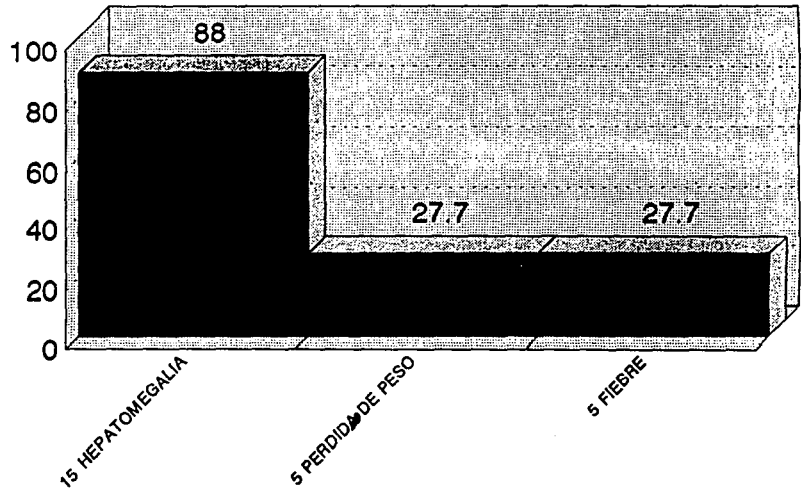
HEPATOBLASTOMA

Sintomas
(Figura 1)



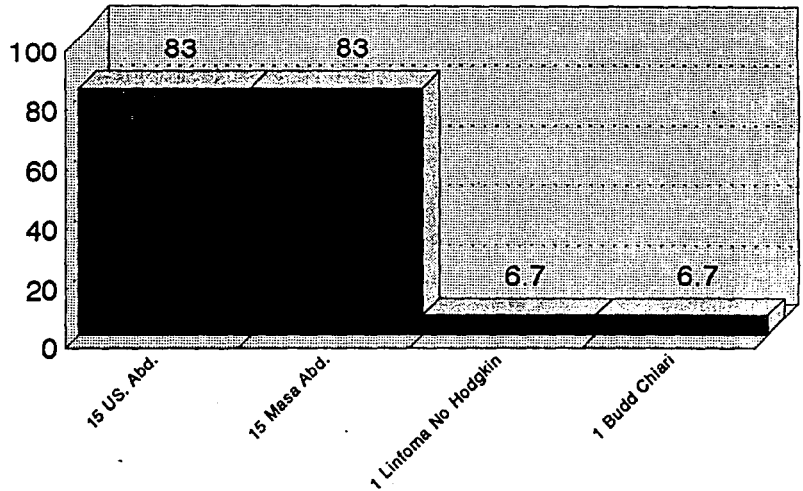
HEPATOBLASTOMA

Signos
(Figura 2)



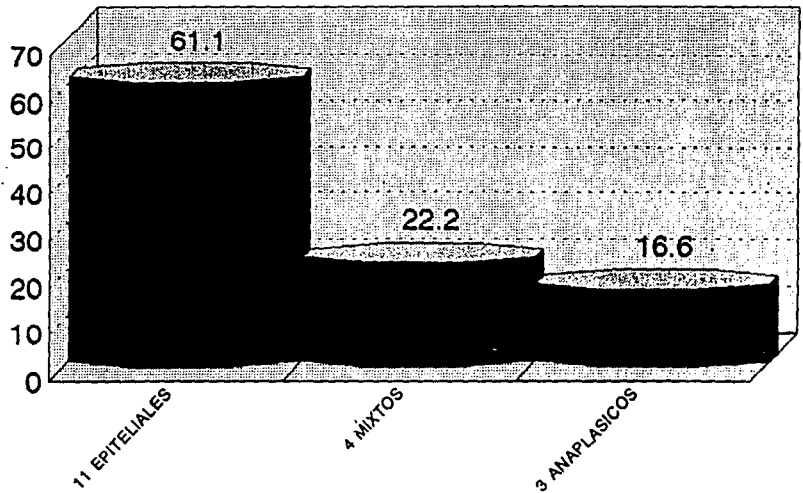
HEPATOBLASTOMA

Hallazgos Ultrasonográficos
(Figura 3)



HEPATOBLASTOMA

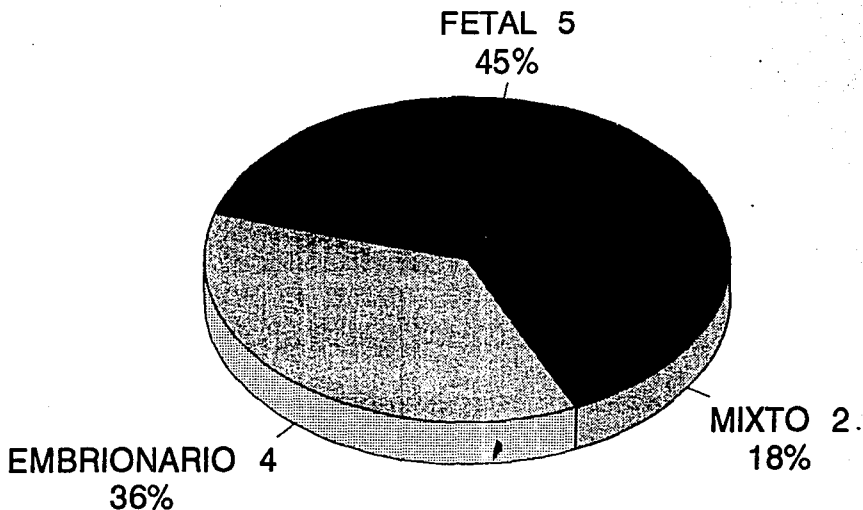
Tipos Histológicos
(Figura 4)



Tipos Histológicos

HEPATOBLASTOMA EPITELIALES

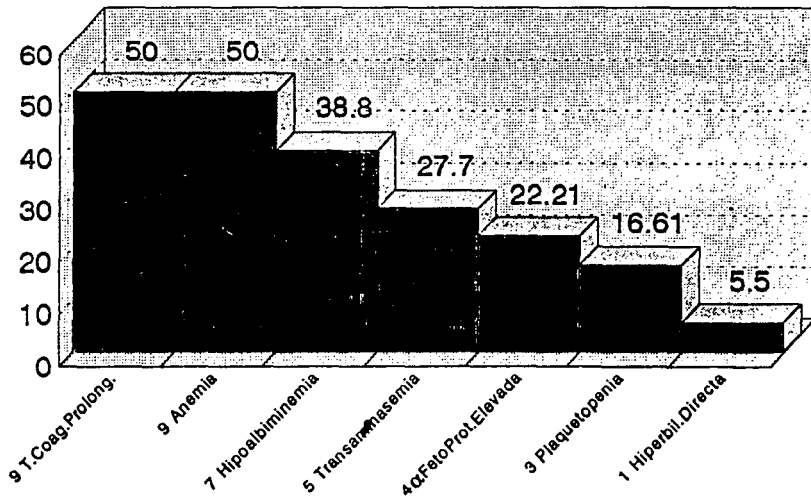
Subtipos Histológicos
(Figura 5)



HEPATOBLASTOMA

Examen de Laboratorio

(Figura 6)



Número de Pacientes

HEPATOBLASTOMA

Imagenología (Cuadro 1)

RADIOGRAFIA	Núm. (%)	NORMAL (%)	ANORMAL (%)	HALLAZGOS
TORAX	10 (55%)	6 (60%)	4 (40%)	Opacidad Parahiliar Derecha (1) Opacidad Diafragma Derecho (1) Metástasis Paracardiaca (2)
ABDOMEN SIMPLE	7 (39%)	2 (28.5%)	5 (71.5%)	Masa Comprime Estómago (2) Masa ocupa Todo Abdomen (1) Masa Dependiente de Hígado (2)
TAC. ABDOMEN	7 (39%)	0	7 (100%)	Tumor Sólido Ocupa Todo Abdomen (2) Tumor Ovoide Hipodenso Hepático (2) Masa Abdominal Comprime Otros Organos (1) Esplenomegalia (1)
VENOCAVOGRAFIA	6 (33%)	3 (50%)	3 (50%)	Masa Abdominal (1) Neoplasia Hepática (1) No circula Medio de Contraste por compresión de los vasos (1)

HEPATOBLASTOMA

Cuadro General

(Cuadro 2)

CASO Nº	EDAD EN SEMANAS	SEXO	SOBREVIVIDA DIAS	COMPLICACIONES	TIPO HISTOLOGICO	SEGUIMIENTO
1	3	M	0	CH	EPITELIAL (FyE)	MUERTO
2	72	M	7	CH	EPITELIAL (E)	MUERTO
3	14	M	80	CC-PCR	MIXTO	MUERTO
4	7	F	10	CH	MIXTO	MUERTO
5	72	M	30	CH	MIXTO	MUERTO
6	63	F	120	CH-B/N NEFRITIS	EPITELIAL (F)	MUERTO
7	2	M		ALTA VOLUNTARIA	EPITELIAL (E)	PERDIDO
8	43	M		SE DESCONOCEN	MIXTO	PERDIDO
9	33	M		SE DESCONOCEN	ANAPLASICO	PERDIDO
10	90	M	0	CH	ANAPLASICO	MUERTO
11	11	M	0	CH	EPITELIAL (F)	MUERTO
12	24	M	2555	NINGUNA	EPITELIAL (FyE)	VIVE
13	66	F	30	PD	ANAPLASICO	MUERTO
14	5	M		SE DESCONOCEN	EPITELIAL (E)	PERDIDO
15	8	M		SE DESCONOCEN	EPITELIAL (F)	PERDIDO
16	2	F	1	CH	EPITELIAL (F)	MUERTO
17	7	M	53	CH-DHE	EPITELIAL (F)	MUERTO
18	27	F	3	CH	EPITELIAL (E)	MUERTO

D=Der, I=Izq, A=Ambos, CH=Choque hipovolémico, PCR=Paro, PD=Parálisis Diafragma, DHE=Desequilibrio Hidroelectrolítico, CC=Crisis Convulsivas, BN=Bronconeumonía, (F)=Fetal, (E)=Embrionario

BIBLIOGRAFIA

1) Chandra Romas Stocker J. Thomas. the liver, Gallblader, and Biliary tract. En: J. Thomas Stocker, Louis P. Dehner Vol. 2 ed. 1ª Pediatric Pathology J.B. Lippincott Company, 1992: 703-789.

2) Lagman J. Aparato digestivo. En: Lagman J. ed. Embriología médica 4ta ed. Buenos Aires, Panamericana Co, 1987: 219-222.

3) Shimoda T, Uchida T, Miyate H y cols. A years old boy having hepatocelular carcinoma associated with hepatitis B surface antigenemia. American J. clinical pathol. 1980; 74:827-31.

4) Greenberg M. Filler R. Hepatic tumors. En: Philip A. Pizzo, David G. Poplack, ed 2da. Principles and practice oncology Halliday Lithograph, 1993:569-580.

5) Luna R. Tumores primarios de hígado. En: protocolo de quimioterapia en hemato oncología pediátrica Luna R. Guerra G, ed 1ª. Panamericana 1987 65-80.

6) Ortega J. Malogowkin M. Epithelial an neuroectodermal tumors of gastrointestinal, genitourinay, and gynecological tracts. En: Donald J. Ferbach Teresa J. Vietti, ed 4ta 1990 611-626.

7) Nakagawara A. Ikeda K. Tsuniyoshi M and cols. Hepatoblastoma producing both alpha feto protein and human corionic gonadotropin. Cáncer 1985; 56;7: 1636-42.

8) Motohara K, Endo F, Matsuda I, Wamasa T. A carboxy protrombin (PIVKA - II) as a marker of hepatoblastoma in infant. J. Ped. Gastroenterology Nutr 1987;6;1: 42.45.

9) Geiser C, shig VE. Cystationuria and its origin in children with hepatoblastoma journal Ped. 1980; 96,1:72-5.

10) Evans AE, and cols. Combination chemotherapy vincristina, adriamicina, cyclophosphamida and 5 fluoruracilo in treatment of children with hepatoblastoma. Cáncer 1982, 50: 821-25.

11) Ortega Ja, Kraido MD, HassJE, et al. Effective treatment of unresectable hepatoblastoma with cisplatino and continuos infusion doxorubicina chemotherapy: A report of children cancer oncology group. J. cli. oncol. 1991;9: 2167-76.

12) Sue K, Ikeda K, Nakagawara A, et al Intrahepatic arterial injection of cisplatino 5 fluoruracilo and lipidol in two unresectable hepatoblastoma cases. Pediatric oncology 1989: 17: 496-98.

13) Heubscher S.G., Ismail T, Angrisani L, Gunson B.K. et al Primary hepatic Malignancy: the role of liver transplantation. British Journal of Surgery, 1990; 77 (9): 983-7.

14) Koneru B, Flyle MW, Busuthel RW, et al Liver transplantation for hepatoblastoma. *Ann Surg.* 1991; 213: 118-21.

15) Mills As, Shiffman ML, Mccall J.B. et al Primary hepatocellular carcinoma after orthopedic liver transplantation for Chronic hepatitis B infection. *ANN-Intern Med.* 1991; 1: 4 (3); 212-3.

16) Miller JH Greenspan BS. Integrated imaging hepatic tumors in childhood I: malignant lesions (Primary and Metastasis) *Radiology* 1985; 154: 83-90.

17) Miller JH, Greenspan BS, Integrated imaging of hepatic tumors in childhood II: Benign lesions (congenital, reparative, inflammatory). *Radiology* 1985; 154: 91-100.

18) Kaude JV, felman AH Hawkin JF. Ultrasonography in primary hepatic tumors in early childhood, *Pediatric radiology* 1980; 9: 77-83.

19) Wakely PE, Silverman JF, Geisiger KT, Frable WJ. Fine needle aspiration biopsy cytology of hepatoblastoma. *Pathology* 1990,3(6); 688-93.

20) Gouleters, Sackri I, Inman M, Kopecky KK, Modura JA, grosfild JL. The diagnosis on definition of hepatic malignance by use of arterial enhanced computerized tomographic surgery 1990; 108: (1); 694-700.

21) Derek A, Paul B, Gilday D, et al. Potentially misleading bone scan findings in patients with hepatoblastoma *clinical nuclear medicine* 1993; 18: 1026-31.

22) Honino N, TanakoY, Usui T, et al. Focal nodular hiperplasia of the liver. The value of the liver and biliari ganmagraphic for diferential diagnosis. *Pediatric Scand.* 1985;74:828-32.