

112427



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

29

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADOS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."**

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

HEPATOBLASTOMA

**REVISION DE LA LITERATURA Y REPORTE
DE UN CASO...**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:
RADIOLOGIA DIAGNOSTICA
QUE PRESENTA LA
DRA. ADRIANA ELOISA CACHO GONZALEZ**

**A S E S O R:
DRA. JULIETA RODRIGUEZ JERKOV**



MEXICO, D.F.

1995.

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



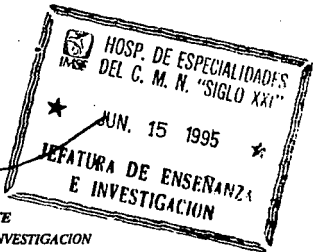
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

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.

W. Wachter Rodarte
Doctor



NIELS H. WACHER RODARTE
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

F. Avélar Garnica
Doctor

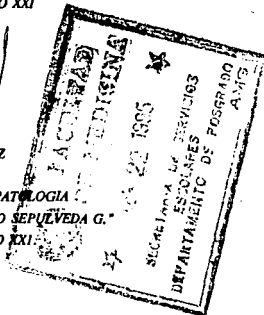
FRANCISCO ÁVELAR GARNICA
PROFESOR TITULAR
JEFE DEL SERVICIO DE RADIODIAGNOSTICO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

J. Rodríguez Jerkov

Doctora
JULIETA RODRIGUEZ JERKOV
ASESOR
MEDICO ADSCRITO
SERVICIO DE RADIODIAGNOSTICO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Luz María Gómez Jiménez
Doctora

LUZ MARIA GOMEZ JIMENEZ
COOLABORADOR
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE PATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



AGRADECIMIENTOS

A MI FAMILIA

**A MIS PADRES. LIC. OTHON CACHO Y LEONOR GONZALEZ
POR SU EJEMPLO, APOYO, CARIÑO Y AYUDA DE TODA LA VIDA.**

**A MIS HERMANAS: PATRICIA, ELIZABETH, LORENA Y NELLY.
POR SU INVALUABLE COMPAÑIA EN TODO MOMENTO.**

A MIS ABUELITOS: POR SU CONFIANZA ALEGRIA Y CARIÑO.

A MI ESPOSO LUIS POR SU APOYO Y CARIÑO.

**A MIS TIOS Y TIAS POR SU ALEGRIA Y COMPRESION , Y EN ESPECIAL A
MI TIO RAMIRO POR SU GRAN APOYO E INVALUABLE COMPAÑIA.**

**A MAMA TERE Y PAPA AMALIO POR SU CARIÑO Y COMPRESION
INTERMINABLES.**

FALLA DE ORIGEN

Doctor

FRANCISCO AVELAR GARNICA. (MJS).

POR NUESTRA FORMACION COMO MEDICOS RADIOLOGOS, LE DEBEMOS A LA GENTE QUE CON LA DISCIPLINA Y ENTERESA NECESARIA PARA MOLDEAR UNA PERSONALIDAD Y UN CARACTER INCONFUNDIBLE.

POR TODAS SUS ENSEÑANZAS, NO SOLO POR EL AMBITO ACADEMICO, SINO TAMBIEN EN NUESTRA VIVENCIA DIARIA.

Doctora y Doctor

RODRIGUEZ y SARTORIUS.

SER AMIGO ES PROCURAR EL CRECIMIENTO DEL MISMO, Y ESTANDO SEGURO DE QUE ESTA HA SIDO SIEMPRE SU INTENCION PARA CONMIGO Y PARA TODOS AQUELLOS EN LOS QUE PASAMOS POR LA RESIDENCIA, VAYA MI MAS PROFUNDO AGRADECIMIENTO POR HABER DESPERTADO EN MI, EL GRAN INTERES POR LA SUPERACION ACADEMICA EN LA RADIOLOGIA GENERAL, Y HABER SIDO UN EJEMPLO EN LOS PRINCIPIOS ETICOS.

Doctoras

LARA, TANUS y GARCIA.

SU GRAN ACERVO ACADEMICO, SU GRAN DISPOSICION A LA ENSEÑANAZA Y SU GRAN ORIENTACION A LA DIIFICIL TAREA DE LA RADIOLOGIA .

Doctora

LUZ MARIA GOMEZ JIMENEZ DEL SERVICIO DE PATOLOGIA.

CON UN AGRADECIMIENTO MUY ESPECIAL POR SU ENSEÑANZA Y APOYO PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

Doctor

ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
SUBJEFE DE LA DIVISION DE LA ENSEÑANZA

POR SE APOYO Y ENSEÑANZA.

Y A TODOS AQUELLOS QUE SE ME OLVIDO MENCIONAR.

GRACIAS

FALLA DE ORIGEN

INDICE

| | <i>Pág.</i> |
|-----------------------------------|-------------|
| INTRODUCCION | 1 |
| DEFINICION | 2 |
| EDAD Y SEXO | 3 |
| CUADRO 1. | 4 |
| CUADRO 2. | 5 |
| ETIOLOGIA | 6 |
| CUADRO 3. | 7 |
| CUADRO CLINICO | 8 |
| HALLAZGOS POR LABORATORIO | 9 |
| EXAMENES DE GABINETE | 10 |
| HISTOPATOLOGIA | 11 |
| CLASIFICACION HISTOLOGICA | 16 |
| MARCADORES TUMORALES | 17 |
| ALTERACIONES ASOCIADAS | 18 |
| DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES | 20 |
| TRATAMIENTO | 24 |
| REPORTE DE UN CASO | 30 |
| ESTUDIOS DE IMAGEN | 39 |
| REPORTE HISTOPATOLOGICO | 43 |

INTRODUCCION

Aunque el hígado es un sitio frecuente de localización de metastásis de tumores malignos en niños, las neoplasias primarias de esta víscera son raras y la mayoría de ellas son malignas. De estas últimas, el tipo más frecuente es el hepatoblastoma, de los tumores sólidos intra-abdominales las neoplasias hepáticas ocupan el cuarto lugar, siendo superados por el nefroblastoma y los linfomas. Los tumores primarios de hígado son poco frecuentes comparados con otros tumores sólidos intrabdominales.

Bigelow y Wrigth encontraron, hasta 1953 solamente 95 casos; Cleand en una revisión similar encontró 101 casos, hasta en 1959.

En México, el primer reporte de tumores primarios de hígado fué hecho en 1955 por Salas,¹ en el Hospital infantil de México, encontrando en un periodo de 10 años seis casos. Silvia Sosa y Silvia Cuevas en una revisión de 19 años, hasta 1963 comunicaron 26 casos; Heliodoro Coronado y Octavio Angulo¹¹ en un periodo de 15 años hasta 1977 encontraron 27 casos en el Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez" se reportaron 23 casos de hepatoblastoma, pero solamente 18 fueron valorables.

En el hospital de especialidades-Centro Médico Nacional (en los últimos 10 años), este es el primer caso de hepatoblastoma reportado en un paciente femenino de 20 años. El interés de

presentar este caso deriva de la poca frecuencia con que se presentan estos tumores a esta edad y de la poca experiencia que se tiene para establecer el diagnóstico tempranamente, para así brindar un manejo terapéutico oportuno, la cual tiene implicaciones pronósticas importantes en este tipo de pacientes.

En este trabajo se presenta este caso de hepatoblastoma, revisando los aspectos clínicos de diagnóstico y tratamiento más significativos, alertando al clínico ante la presencia de una tumoración intra-abdominal.

DEFINICION

El hepatoblastoma es el tumor maligno primario de hígado , que se presenta con más frecuencia en niños y pertenece a los tumores sólidos intrabdominales, ocupando el cuarto lugar superado por el nefroblastoma y los linfomas. ^{1-3,11}

FRECUENCIA

La incidencia por 1000 admisiones hospitalarias varía de 0.06 % a 0.16 %, según la serie revisada en el (Cuadro N° 1); y la incidencia comparada con otros tumores malignos es de 0.2% al 2.8 %, (Cuadro N° 2).¹

En México en 1963, Silvia Sosa y Silvia Cuevas ⁸ Encontraron uno por 6150 admisiones hospitalarias, lo que corresponde a una incidencia de 0.163, y la incidencia de los tumores primarios hepáticos en niños en relación con otros tumores malignos fue de 0.2%. Estas cifras son semejantes para otras series.

EDAD

El hepatoblastoma se presenta en menores de 3 años, en ocasiones desde el nacimiento incluso se han reportado casos en niños pretermino. El 50% se presenta en menores de un año a diferencia del carcinoma hepatocélular el cual se presentan 2 picos de edades frecuentes; el primer pico es a los 5 años y el 2º entre los 12 y 15 años de edad.

SEXO

El hepatoblastoma predomina en el sexo masculino, en relación 3:2 y 2:1 con el sexo femenino. ^{1-3,9,8 y 11} Con una incidencia mayor en niños de 2 años.

RAZA

Predomina en la raza caucásica, según la serie estudiada de Ishak y Glunz. ¹

CUADRO 1.

| INCIDENCIA DE TUMOR EPITELIAL DE HIGADO EN RELACION A ADMISIONES HOSPITALARIAS | | | | | |
|---|--|-----------------------|-------------------|--------------------------------|--|
| AUTORES | HOSPITAL | PERIODO (AÑOS) | ADMISIONES | Nº DE TUMORES HEPATICOS | INCIDENCIAS POR 1000 ADMISIONES |
| <i>Anderson</i> | <i>Bables'hosp de N.Y</i> | <i>16</i> | <i>80,000</i> | <i>5</i> | <i>0.06</i> |
| <i>Caussado et al</i> | <i>Pediatric Clinic Univ. of Nancy</i> | <i>12</i> | <i>10,750</i> | <i>1</i> | <i>0.09</i> |
| <i>Hunerwadel</i> | <i>Basel Children's Hospital</i> | <i>30</i> | <i>78,000</i> | <i>4</i> | <i>0.05</i> |
| <i>Neimann et al</i> | <i>Pediatric Clinic Univ. of Nancy</i> | <i>10</i> | <i>30,000</i> | <i>5</i> | <i>0.16</i> |
| <i>Packard and Palmer</i> | <i>Denver Children's Hospital</i> | <i>14</i> | <i>126,000</i> | <i>5</i> | <i>0.04</i> |
| <i>Salas</i> | <i>Hospital Infantil de Mèx.</i> | <i>10</i> | <i>72,252</i> | <i>6</i> | <i>0.08</i> |
| <i>Silvia Sosa y Silvia Cuevas</i> | <i>Hospital Infantil de Mèx.</i> | <i>19</i> | <i>147,000</i> | <i>24</i> | <i>0.16</i> |

Cuadro 2

| INCIDENCIA DE TUMOR EPITELIAL DE HIGADO EN RELACION A OTROS TUMORES MALIGNOS | | | | | |
|---|---|------------------------|----------------------|--------------------------------|----------|
| AUTORES | HOSPITAL | PERIODO EN AÑOS | Nº DE TUMORES | Nº DE TUMORES HEPATICOS | % |
| <i>Anderson</i> | <i>Babes' Hosp, N.Y.</i> | 16 | 175 | 5 | 2.8 % |
| <i>Bodian</i> | <i>Hosp. for Sick Children, London</i> | 33 | 907 | 13 | 1.4 % |
| <i>Bodian and White</i> | <i>Hosp. For Sick Children, London</i> | 22 | 390 | 9 | 2.3 % |
| <i>Caussado de et al</i> | <i>Pediatric Clinic, Univ. of Nancy</i> | 12 | 21 | 1 | 4.7 % |
| <i>Nelmann et al</i> | <i>Pediatric Clinic, Univ. of Nancy</i> | 10 | 86 | 5 | 5.8 % |
| <i>Silvia Sosa y Silvia Cuevas</i> | <i>Hospital Infantil de México</i> | 19 | -- | 24 | 0.2 % |

ETIOLOGIA

El hepatoblastoma representa la transformación maligna del blastoma hepático; es decir del tejido que ha sido la matriz del hígado y puede tener elementos tumorales epiteliales y mesenquimatosos. El hígado tiene la capacidad de ignorar la introducción de masas tumorales, lo que explica el diagnóstico tardío de estas patologías, necesitando así el reconocimiento del pediatra y la habilidad del cirujano pediatra, así como la intervención del oncólogo para su tratamiento, incluyendo los métodos de imagenología para establecer un diagnóstico oportuno.

El tumor se desarrolla en la vida intrauterina, en menores de 3 años y el 50% ocurren en menores de 1 año, y se asocia frecuentemente a malformaciones congénitas y enfermedades metabólicas. No se ha demostrado hasta el momento agente etiológico.

CLASIFICACION

Los tumores primarios de hígado se clasifican en benignos y malignos; el hepatoblastoma pertenece a los tumores primarios malignos y de estos el más frecuente.

CUADRO 3.

| TUMORES HEPATICOS PRIMARIOS EN EL NIÑO | | |
|---|--|---|
| TUMORES BENIGNOS: | HEMANGIOENDOTELIOMA | DIFUSO |
| | HAMARTOMAS: QUISTICOS | HEMANGIOMA SOLITARIO, LINFANGIOMA Y QUISTE BILIAR. |
| | HAMARTOMAS SOLIDOS: | ADENOMAS, HAMARTOMA POLIQUISTICA, H. FIBROSO, HAMARTOMA ANGIOMIXOIDE Y TERATOMA. |
| TUMORES MALIGNOS: | BLASTOMA HEPATICO | HEPATOBLASTOMA |
| | HEPATOCITOS | HEPATOCARCINOMA |
| | MESENQUIMA | RABDOMIOSARCOMA, FIBROSARCOMA Y ANGIOSARCOMA. |
| | HEMATOSARCOMA | NO HODGKINIANO, HODGKINIANO Y LEUCEMICO. |
| | TUMOR SECUNDARIO (METASTASIS) NEUROBLASTOMA. | |

CUADRO CLINICO

- A.** *Crecimiento abdominal progresivo, Masa abdominal palpable, es de consistencia firme en ocasiones blanda y hace cuerpo con el hígado, a la palpación es nódular frecuentemente, pero puede ser lisa.*
- B.** *Dolor abdominal difuso y localizado en hipocondrio derecho, epigástrico y puede abarcar todo el abdomen.*
- C.** *Pérdida de peso.*
- D.** *Síntomas generales: Anorexia, astenia y adinamia.*
- E.** *Ictericia poco frecuente.*
- F.** *Otros síntomas que se presentan asociados a este padecimiento; son, letargo, irritabilidad, diarrea, vómito, pubertad precoz, palidez y malformaciones congénitas antes mencionadas.*
- G.** *Puede presentarse cuadro abdominal agudo secundario a la ruptura condicionando hemoperitoneo. ^{1,3,8-11.}*

HALLAZGOS POR LABORATORIO

En los pacientes con hepatoblastoma las pruebas de funcionamiento hepático generalmente son normales, cuando están alteradas se reporta una asociación de mal pronóstico en los pacientes que tienen la aspartato aminotransferasa elevada ¹⁷.

En este tipo de tumor encontramos trombocitosis mayor de 500,000 unidades, pudiendo alcanzar hasta el 1,000,000 U.

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 la vitamina K sino por la producción de PIVKA II, sino por la producción de las células tumorales ¹⁹

Se ha reportado la asociación del hepatoblastoma y la cistionuria; la cistionina es un metabolito de la metionina que se metaboliza por una enzima dependiente de la piridoxina cistionasa, este metabolito no es excretado normalmente en la orina y cuando se encuentra presente es secundario a cistionuria congénita primaria o hepatoblastoma siendo este productor de cistionina la cual pasa a la sangre y se elimina por la orina, esta eliminación es directamente proporcional al tamaño del tumor ²⁰del tumor condicionando hemoperitoneo ^{1-3,8,11}.

EXAMENES DE GABINETE

1. **Radiografía PA de tórax:** Se encuentran hasta un 85% de anomalías; como son elevación del hemidiafragma derecho y derrame pleural. Y en 10% se pueden detectar metastásis.
2. **Placa simple de abdomen:** Se encuentra una opacidad homogénea en cuadrante superior derecho y puede abarcar todo el abdomen. Hay desplazamiento del estómago hacia el lado izquierdo y hacia abajo, rechazo de colon en forma podálica, puede haber raramente calcificaciones en la zona hepática. Esta opacidad se debe generalmente a hepatomegalia y secundariamente existe desplazamiento de estructuras orgánicas adyacentes.
3. **Radiografías de huesos largos:** Puede encontrarse osteoporosis y lesiones osteolíticas.
4. **Urografía excretora:** Los riñones, el sistema pielocaliceal, ureteros y vejiga son normales generalmente.
5. **Ultrasonido:** Es un método no invasivo y de gran utilidad, generalmente muestra un patrón ecográfico mixto con áreas anecoicas y otras de mayor ecogenicidad. Estableciendo la característica del tumor si tiene componente sólido o líquido, y así

mismo la extensión de la lesión, hacia estructuras vasculares o compromiso de conductos biliares. Y es de gran utilidad como guía para toma de biopsia con resultados excelentes.

- 6. Tomografía axial computada:** *Nos proporciona una amplia visión de las áreas afectadas, y ayuda a detectar lesiones pequeñas intrahepáticas, con la administración del medio de contraste intravenoso nos orienta en cuanto al reforzamiento de las lesiones, estableciendo si se trata de lesión vascularizada, líquida o con calcificaciones, así mismo por su sensibilidad en cuanto a la medición de densidad de tejidos. En unidades Hounsfield.*
- 7. Resonancia magnética:** *Este método es de utilidad ya que nos permite observar adecuadamente la intensidad de los tejidos, y así mismo la característica de la lesión. También tiene la particularidad de demostrar la anatomía más detallada por los cortes y planos en que podemos estudiar al paciente. Este método conjuntamente con la tomografía contrastada reemplazado en un 90% o más a la angiografía. Los estudios de imagen nos resultan muy útiles y son principio básico en el abordaje quirúrgico. Para así mismo darle un tratamiento oportuno al paciente.*
- 8. El gamagrama hepático;** *solo puede mostrar defectos de llenado. Aunque la gamagrafía con coloides radiolábiles marcado con Tc99 han sido usadas para localizar lesiones hepáticas, sin embargo algunos hepatoblastomas producen imágenes gamagráficas parecidas a tumores benignos, por lo que su uso es poco confiable.*

9. **Angiografía selectiva:** Actualmente este método se utiliza poco, ya que se cuenta con métodos no invasivos y de gran utilidad para el diagnóstico. Sin embargo encontramos zonas muy vascularizadas con vasos de neoformación en el sitio del tumor. Lo cual resulta de gran utilidad para determinar los límites tumorales con fines quirúrgicos.

HISTOPATOLOGIA

Aspectos macroscópicos; el tamaño y el peso son variables, se han encontrado tumores de 6 hasta 17cm, aunque algunas series se han reportado tumores de mayor tamaño; el peso promedio en la serie estudiada es de 900 grs; y con dimensiones de 20 por 25cm, sin embargo a llegado el hígado a adquirir un peso hasta siete veces su tamaño normal. Son bien delimitados y pseudoencapsulados, de superficie nódular de consistencia firme o blanda y friable, de color blanco rosado con áreas necróticas, hemorrágicas y que pueden estar calcificados.

Se localiza mas frecuente en el lóbulo derecho y la explicación es que puede haber un factor hipóxico ya que en la circulación fetal el lóbulo derecho esta irrigado por el sistema porta y el lóbulo izquierdo esta irrigado por la vena hepática.

Aspectos microscópicos: desde el punto de vista microscópico el tumor se divide segmento irregular por fibras colágenas, estas son maduras y constituyen en cuyo grosor se encuentran vasos venosos que no tienen fibras musculares, hay trombos viejos y recientes en su luz; de

particular interés es la presencia de canaliculos biliares inmaduros en los tabiques fibrosos, su luz es pequeña y aislada por una línea de células cuboidales. La neoplasia esta formada en su volumen por células epiteliales, las cuales son de 2 tipos bien definidos.

TIPO I

A. De tipo fetal, son conocidas como parénquima hepático, son células semejantes a las hepáticas prenatales, y se caracterizan por la presencia de cordones trabeculares de no más de 2 células de grosor, rodadas de células endoteliales. Las células fetales son pequeñas, polihédricas, con contorno definido, con citoplasma granular y acidófilo, con presencia de glucógeno y ocasionalmente granulos biliares; la relación núcleo-citoplasma varia de 1:2 a 1:4, el núcleo es redondo basófilo, los nucleolos pequeños y ligeramente acidófilos con escasas figuras mitóticas y puede presentar focos hematopoyéticos.

B. De tipo embrionario, las células son menos diferenciadas, muestran poca cohesión y usualmente se agrupan en nidos, rosetas, racimos y cordones, la relación núcleo-citoplasma es 1:1, el núcleo es vesicular y basófilo, los nucleolos son grandes, se observaron figuras mitóticas y no tienen glucógeno.

El parénquima adyacente muestra varios grados de atrofia por compresión, colestasis, fibrosis portal, células infiltrantes y degeneración grasa.

TIPO II

Tumor Mixto, se encuentran los dos tipos celulares; fetales y embrionarios, con parénquima hepático primitivo.

La clasificación de Ishak y Glunz (1) en 1966 se menciona en el(Cuadro No.4) Bien diferenciado o tipo fetal, pobremente diferenciado o tipo embrionario y tipo inmaduro o de células anaplásicas.

El hepatoblastoma se ha clasificado clínicamente en estadios para su mejor abordaje y estudio.¹⁶

ESTADIOS

- I. Lesión lobar unicéntrica menor de 6cm de diámetro; quirúrgicamente reseccable.*
- II. Lesión lobar mayor de 6cm de diámetro.*
 - II A. Con márgenes quirúrgicos no comprometidos.*
 - B. Con márgenes quirúrgicos comprometidos.*
 - C. Multicéntrico en un solo lóbulo.*

III. *Lesión multicéntrica que afecta ambos lóbulos.*

IV. *Enfermedad metastásica*

IV A. *Extensión directa a vísceras adyacentes.*

B. *Extensión a distancia.*

CUADRO 4

CLASIFICACION HISTOLOGICA

| CLASIFICACION DE HEPATOBLASTOMA | |
|--|---|
| TIPO I O EPITELIAL | A. CELULAS EPITELIALES |
| | B. CELULAS EMBRIONARIAS |
| TIPO 2 O MIXTO | ISMAK Y GLUNZ 1966 ⁽¹⁾ |
| TIPO I O BIEN DIFERENCIADO | |
| TIPO II O POBREMENTE DIFERENCIADO | |
| TIPO III O INMADURO | IKEDA SUTA NAKAGAWARA 1978 ⁽¹⁰⁾ |

CUADRO 5

| SEGUNDA CLASIFICACION | |
|---|---|
| TIPO HISTOLOGICO | VARIETADES |
| I. EPITELIAL | A) FETAL B) EMBRIONARIO C) MIXTO (FETAL Y EMBRIONARIO) |
| II. MIXTO (EPITELIAL Y MESENQUIMATOSO) | |
| III. TERATOIDE | |
| IV. ANAPLASICO ¹² | |

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 hepatoblastomas 16. Se informa que la alfa feto proteína se considera elevada por encima de los 100ng/ml 18 encontrándose generalmente elevada en suero cuando la masa tumoral es mayor de 4-5cm de diámetro. 18

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. 18

La alfa feto proteína se ha encontrado en dos formas; la altamente glucosilada y poco glucosilada : la altamente glucosilada se eleva en las proliferaciones hepáticas benignas y la poco glucosilada 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 alfa feto proteína dependen de la glucosinasa fetal presente en el tejido tumoral, y las la cual también se encuentran en el saco vitelino, hígado normal y células del hepatocarcinoma 18.

BIOPSIA DEL TUMOR

*Actualmente la biopsia del tumor se realiza mediante laparotomía exploradora tomándose tejido tumoral; este método permite explorar al hígado, determinar el tamaño del tumor y producir hemostasia rápidamente, asegurándose que la muestra sea la adecuada para su estudio.*¹⁵

PIEZAS OPERATORIAS

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

ALTERACIONES ASOCIADAS

El hepatoblastoma se ha asociado a anomalías congénitas en un 5% de los casos¹², que puede influir en su presentación clínica tales como:

- * Ausencia de glándula suprarrenal derecha
- * Embriopatía alcohólica
- * Sx. de Beckwith Wiedeman
- * Displasia del lóbulo de la oreja, macroglosia, fisura palatina
- * Cistionuria
- * Síndrome de Down, Síndrome de mal rotación de colon, divertículo de Meckels, Tórax excavatum, riñones intratorácicos y arteria coronaria única
- * Duplicación Uretral
- * Hídrops-fetalis
- * Hemihipertrofia
- * Tejido pulmonar heterotópico
- * Precocidad isosexual
- * Administración de citrato de clomifeno a las madres
- * Anticonceptivos orales
- * Poliposis-coli-familiar
- * Conducto arterioso
- * Hernia diafragmática derecha
- * Tumor de Wilms

METASTASIS

Las metastásis se presentan en 1er. lugar en el pulmón, en 2º lugar en los linfáticos abdominales, peritoneo, huesos y más raramente en pleura y cerebro así como en vena cava inferior. 1,3

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Se mencionaran los tumores intrabdominales sólidos de la infancia, más frecuentes, con los que se debe hacer diagnóstico diferencial.

NEFROBLASTOMA; ó tumor de Wilms; hay crecimiento abdominal, con presencia de una masa tumoral que ocupa las fosas renales se acompaña de dolor abdominal y hematuria. La urografía excretora es fundamental para hacer el diagnóstico, ya que se trata de un tumor renal y estos se encuentran deformados.

NEUROBLASTOMA; es un tumor que se origina de las glándulas suprenales, y producen catecolaminas en grados variables; los síntomas también varían; y hay síntomas urinarios, fiebre, dolor óseo paraplejía, estas manifestaciones van de acuerdo a la invasión del tumor. En la biometría hemática se encuentra trombocitopenia, también se pueden determinar catecolaminas en orina, frotis de médula ósea. En la urografía excretora los riñones se encuentran rechazados hacia abajo, con sistema pielocaliceal normal.

LINFOMAS; generalmente hay adenomegalias generalizadas, hepatomegalia, y en ocasiones cuadro de suboclusión intestinal, la determinación del cobre sérico es elevada, en la radiografía de tórax puede haber invasión del mediastino frecuentemente y a SNC. Esta entidad se presenta en pacientes adultos.

CARCINOMA HEPATOCELULAR. este aparece asociado a cirrosis hepática postnecrótica o macronódular, cirrosis alcohólica. También se presenta en pacientes con antecedentes de hepatitis B.

HEMANGIOMA CAVERNOSO. es el tumor benigno hepático más frecuente. Compuesto por una amplia red de endotelio vascular rellena de hematíes. Son más frecuentes en la mujer adulta, y puede crecer lentamente con degeneración, fibrosis y calcificación.

NO TUMORALES

ABSCESO HEPATICO PIOGENO; las vías de infección hepática por bacterias son la vía biliar, la vena porta y la arteria hepática, o extensión directa de una infección contigua y más raro por traumatismos. Se pueden encontrar lesiones múltiples o más raramente únicas, con presencia de gas en su interior.

ABSCESO HEPATICO AMIBIANO; cabe mencionar, aunque se trate de un padecimiento benigno, se sospecha por el cuadro clínico; fiebre, dolor abdominal intenso en el área hepática

y estado de infección. En la radiografía de tórax hay elevación de hemidiafragma derecho; en el ultrasonido se puede observar imágenes hipercoicas o anecoicas correspondientes a mayor o menor ecogenicidad del tumor. Estas entidades patológicas se presentan en edad pediátrica como en paciente adulto.

Existen otros padecimientos como son los tumores hepáticos benignos, pero son raros y el diagnóstico se realiza principalmente por biopsia.

CUADRO 6

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

| | HEPATOBLASTO MA | NEFROBLASTOM A | NEUROBLASTO MA | LINFOMAS |
|------------------------------|---|---|---|---|
| EDAD | < 3 AÑOS | 3 AÑOS | 4 AÑOS | 5 A 9 AÑOS |
| CREC. ABDOMINAL | SI | SI | SI | SI |
| MASA ABDOMINAL | HEMIABDOMEN DERECHO CON FOSAS RENALES LIBRES | MAS FRECUENTE EN HEMIABDOMEN IZQUIERDO | AREAS RENAL OCUPADA | TODO EL ABDOMEN |
| DOLOR ABDOMINAL | DIFUSO | SI | NO | NO |
| FIEBRE | SI HORARIO ESPECIFICO | SI | SI | INTERMITENTE |
| GANGLIOS | NO | NO | NO | SI |
| ICTERICIA | LEVE | NO | NO | NO |
| HEMATURIA | NO | SI | NO | NO |
| HEMIHIPERTROFIA | SI | SI | NO | NO |
| CATECOLAMINAS | NO | NO | NO | SI |
| COBRE SERICO | NO | NO | NO | SI |
| UROGRAMA ESCRETOR | RIÑONES NORMALES | RIÑONES CON CONTORNOS DEFORMADOS | RIÑONES DESPLAZADOS ABAJO Y AFUERA | RIÑONES AUMENTADOS DE TAMAÑO |

TRATAMIENTO

Los ensayos terapéuticos a través de las series revisadas nos muestran sobrevidas y pobres pronósticos generalmente desfavorables.

1. RADIOTERAPIA

Esta se ha utilizado sola o asociada a quimioterapia, los resultados son desfavorables. Se han dado de 2000 a 3000 rads, se refiere que hay disminución del tamaño y de la extensión del tumor; sin embargo también hay destrucción del tejido hepático sano lo cual puede llevar a una insuficiencia hepática la que puede evolucionar hasta el coma hepático. Y har reportes de que el tumor primario de hígado no es radiosensible y la respuesta a este tratamiento es pobre.

2. QUIMIOTERAPIA

Se han utilizado esquemas diversos según las series revisadas; ciclofosfamida + vincristina,¹⁰ vincristina ciclofosfamida + fluoruracilo, vincristina + adriamicina + ciclofosfamida, adriamicina + actinomicina D.

3. QUIMIOTERAPIA INTRARTERIAL

Se han obtenido buenos resultados a la colocación de un catéter percutáneo a la arteria hepática con la aplicación intrarterial de cisplatino y fluoruracilo conjuntamente con lipiodol; obteniéndose disminución del tumor; el uso de este método es limitado ya que se obtiene buena respuesta con el tratamiento sistémico. ²¹

4. RESECCION QUIRURGICA

Los mejores resultados se han obtenido con este tipo de tratamiento, sólo que el tumor debe ser detectado tempranamente y no ser grande, y que además su extensión sea limitada.

Desafortunadamente hay pocos casos en los que se puede hacer un diagnóstico precoz. Las complicaciones son ; choque hipovolémico choque anestésico, absceso subdiafragmático e infecciones ¹².

Actualmente hay reportes en que el tumor en su inicio es grande y extenso por lo cual resulta imposible su resección quirúrgica, como lo es en este caso que se presentara posteriormente, por lo que se utiliza radioterapia y quimioterapia, para reducirlo en tamaño y extensión y que pueda ser operable. Sin embargo los resultados no son todavía favorables. Las muertes transoperatorias han disminuido, pero los pacientes fallecen por las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia.

TRANSPLANTE HEPATICO

Los trasplantes hepáticos se han realizado en casos seleccionados de hepatoblastoma como otra modalidad del tratamiento , con un modesto éxito, ya que se refiere a una alta incidencia de recurrencia durante 18 a 36 meses posteriores al trasplante ²⁴. Se acepta que el valor de el trasplante hepático debería ser confinado a pacientes con enfermedades potencialmente curables y esta indicación es aceptada universalmente ²⁴; sin embargo puede ser beneficioso en aquellas enfermedades confinadas al hígado con tumores en estadio I a II, en quienes la resección es posible.

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 presentaban invasión vascular así como el tipo histológico epitelial y fetal ²⁵.

Mills y colaboradores observaron que en un 70% de los pacientes tienen sobrevivida a 5 años posteriores al trasplante dependiendo de la aceptación de el injerto por el huésped, de la función hepática y de las infecciones presentadas posterior al trasplante ²⁶.

SOBREVIDA

La sobrevida reportada en la literatura es pobre, refieren de un mes hasta 2 años. Actualmente se obtiene mejor pronóstico con quimioterapia y radioterapia antes de extirpar al tumor quirúrgicamente.

En diferentes estudios hay sobrevidas de hasta un 40% pero no más allá del tiempo mencionado anteriormente. Excepcionalmente los casos reportados de 5, 6 y 10 años de sobrevida.

PRONOSTICO

El pronóstico en general de los tumores primarios de hígado es fatal. Sin embargo en los casos en que el diagnóstico ha sido temprano el pronóstico es mejor, ya que hasta el momento los casos considerados, son a los que se efectuó cirugía, y se logró mantenerlos sin recurrencia por 2 a 3 años. Pero cuando el diagnóstico se hizo tardíamente o en un estado avanzado el pronóstico es pobre y la muerte a corto plazo.

PROTOCOLO PARA HACER DIAGNOSTICO

1. Historia Clínica

- A. Crecimiento abdominal.**
- B. Detección de masa tumoral abdominal.**
- C. Síntomas generales; pérdida de peso, fiebre anorexia o astenia.**

2. Exploración física.

- A. Abdomen, con presencia de hepatomegalia.**
- B. Masa intrabdominal en hipocondrio derecho que hace cuerpo con el hígado, dura dolorosa o no dolorosa, nódular. Riñones libres.**
- C. Pálidez de tegumentos.**
- D. Ictericia**
- E. Enfermedades asociadas a esta patología; en el paciente que se presentara posteriormente no se encontraba ninguna asociada.**

3. Exámenes de laboratorio

- A. Bh con presencia de anemia o trombocitopenia.**
- B. Fosfatasa alcalina normal o con alteración en sus niveles.**

C. *Valoración de bilirrubinas.*

D. *Alfa feto proteína .*

4. *Exámenes de gabinete.*

A. *RX de cráneo y huesos largos.*

B. *PA de tórax.*

C. *Rx. simple de abdomen.*

D. *Ultrasonido.*

E. *Tomografía computada.*

F. *Resonancia magnética*

G. *Arteriografía selectiva.*

I. *Peritoneoscopia; para valorara tamaño y extensión del tumor y toma de biopsia.*

J. *Toma de biopsia; percutánea o a cielo abierto.*

**REPORTE DE UN CASO CLINICO, RADIOLOGICO Y PATOLOGICO EN EL HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA CMN S.XXI.**

Nombre: D.R.R.

Afiliación: 6791-74-5831.

Edad: 20 años.

Sexo: Femenino.

Estado civil: Soltera.

Escolaridad: Secundaria completa y secretariado.

Originaria: Veracruz, Ver.

Fecha de ingreso: 29 de Agosto de 1994.

Fecha de egreso: 26 de noviembre de mismo año.

ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES

Bisabuela paterna finada por antecedentes de neoplasia ósea deconoce origen específico.

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

*Casa; cuenta con todos los servicios de agua, luz, gas intubado y drenaje. Hábitos higiénico
diéticos adecuados.*

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

Enfermedades propias de la infancia, sin complicaciones.

Niega antecedentes alérgicos, transfuncionales, quirúrgicos y traumáticos.

PADECIMIENTO ACTUAL

Inicia el mes de febrero del 94 con cuadro de dolor intenso de inicio súbito, sin acompañarse de náusea o vómito, localizado en hipocondrio derecho, opresivo con sensación de pesantez; acudió asu HGZ, en donde se le diagnóstico como cuadro de colecistitis litiásica, la cual se manejo con analgésicos. Se cita a ultrasonido como paciente externo, donde se le diagnóstica tumor hepático probable hemangioma, posteriormente se agrega pérdida de peso de 3kgs, en tres meses, así como náusea sin llegar al vómito.

EXPLORACION FISICA

Peso: 56kgs.

Talla: 1.59cm.

TA: 110/70.

FC: 75/min.

FR: 18/min.

Temp: 36°C.

INSPECCION CLINICA

Se encuentra con discreta palidez de tegumentos, estado general bueno, orientada en tiempo y espacio, sin fasies característica.

Cráneo normocéfalo, sin exostosis ni endostosis, cabello con implantación normal. Ojos simétricos con pupilas isocóricas normorreflexicas.

Cuello; con tráquea central y desplazable, no se palpan adenomegalias.

TORAX

Simétrico con movimientos respiratorios normales, pulmones bien ventilados sin estertores; área cardíaca con ruidos rítmicos y normales.

ABDOMEN

Blando depresible con presencia de masa intrabdominal, de aproximadamente 10x10cm dolorosa a la presión profunda, la cual probablemente hace cuerpo con el hígado, adherida a planos profundos y libre a planos superficiales, esta se encuentra 8cm por debajo del reborde costal desde la línea axilar anterior y sobrepasa la línea media.

GENITALES

Al tacto rectal se palpa útero en retroversión. Anexos no palpables. Tacto vaginal diferido (núbil).

EXTREMIDADES

Extremidades superiores e inferiores sin alteraciones.

EXAMENES DE LABORATORIO

Bh :Normal, solo a su egreso la Bh de control mostró leucocitosis.

PFH: En límites normales.

Química sanguínea: Normal.

Tiempos de coagulación: Normales.

Bilirrubinas Normales.

Gasometría: Con valores normales.

Valores de alfa feto proteína: No realizada por diagnóstico preventivo pero no certero.

EXAMENES DE GABINETE

Radiografía PA de tórax; pleuropulmonar y cardiovascular sin alteraciones.

Posteriormente a la cirugía, la paciente presenta como complicación derrame pleural derecho, el cual se resuelve con sonda de pleurostomía. (16 nov. 94).

Placa simple de abdomen: Se observan estructuras blandas y óseas sin alteraciones, llama la atención aumento de la densidad abdominal debido a la presencia de hepatomegalia importante, la cual rechaza inferiormente al colon transversal y al estómago hacia la izquierda. Retroperitoneo con ambos riñones de forma y situación normal.

En su HGZ se realizaron estudios contrastados como colon por enema y serie esofágo gastroduodenal, y solo cuenta con el primer estudio, donde solo se observo paso del contraste a través de todos los segmentos del colon, no se visualizaron defectos de llenado o depósitos anormales, solo se observa desplazamiento inferior del colon transverso por la hepatomegalia.

Posteriormente a su ingreso a esta unidad (28-Agosto-94), se le realiza ultrasonido abdominal donde se encuentra con hepatomegalia a expensas de lóbulo derecho, siendo su ecogenicidad heterógena a expensas de lesiones nodulares hiperecoicas localizadas en el lóbulo derecho del hígado, así como otras lesiones de menor ecogenicidad que pudieran estar en relación a necrosis. Se realiza rastreo doppler donde observa flujo a nivel de la lesión. Y se diagnóstica como hemangioma hepático. Posteriormente se realizan estudios tomográficos y angiogramografía donde se observa gran lesión en lóbulo derecho que tiene densidad mixta con centro hipodenso y áreas de mayor densidad hacia la periferia con densidades de 107 UH. Esta lesión refuerza perifericamente, delimitandose mejor la lesión con la aplicación del contraste intravenoso.

Esta lesión condiciona desplazamiento medial de la cabeza del páncreas, así como compresión del polo superior del riñón derecho, el cual mostró una zona hipodensa a este nivel que se relaciono con infarto localizado. Se realizaron cortes tardíos donde se observó mayor reforzamiento de la lesión. Se tomaron estudios posteriores de control donde se visualizaba invasión de la cápsula hepática y del lóbulo izquierdo del hígado.

A la paciente se le realizó RM, donde se observó gran lesión hepática que abarcaba todo el lobulo derecho del hígado, la cual mostraba un centro hiperintenso que correspondía a zonas de sangrado y otras zonas de menor intensidad hacia la periferia que se relacionaba a necrosis.

La arteriografía mostro escasos vasos anomalos hacia la periferia de la lesión, con desplazamiento anterior de la arteria hepática ,así como fistulas arteriovenosas en el centro de la lesión tumoral, por lo que se dudaba ser hemangioma.

LAPAROTOMIA EXPLORADORA

Como ya se comento anteriormente la paciente entro al quirófano con el diagnóstico de hemangioma hepático.

DESCRIPCION MACROSCOPICA QUIRURGICA

Se encuentra masa tumoral lobulada de aproximadamente 20 x 25 cm. que toma el lobulo derecho, vascularizada, con abundante material de necrosis y tejido necrozado, de aspecto cerebroide.

Se realiza tumorectomía y posteriormente empaquetamiento como factor hemostático.

REPORTE PATOLOGICO

Se describe microscópicamente como lesiones quísticas de .2 a 1.6 cm de diametro d aspecto fibroso con liquido seroso y sangre entre las areas quísticas, hay tejido de aspecto membranoso cafe rojizo, observandose componente epitelial y mesenquimatoso. No se observo el patron macrotrabecular del componente epitelial el cual se asociaria a un mejor pronóstico.

RESULTADO HISTOPATOLOGICO

DIAGNOSTICO DE HEPATOBLASTOMA MIXTO ("EMBRIONARIO Y MESENQUIMATOSO"). CON COMPONENTE PITELIAL PREDOMINANTEMENTE EMBRIONARIO. (Reporte del 17 de noviembre de 1994.)

CONCLUSIONES

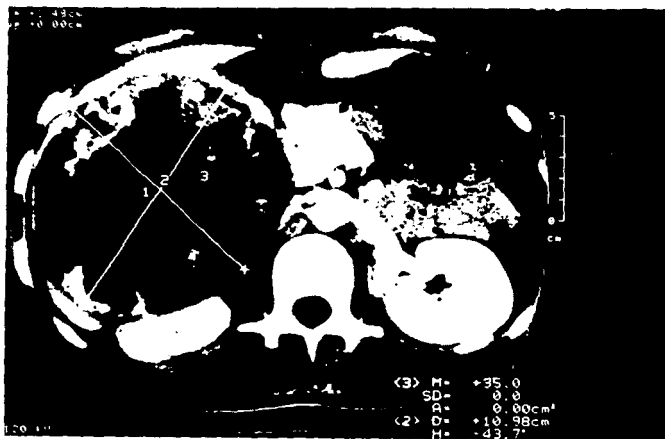
En la literatura solo existe reportado de nuestro conocimiento un caso clínico de hepatoblastoma mixto (fetal y embrionario), este se refiere a los 16 años de edad, ya que la mayoría de estos tumores se presenta en un rango promedio de 2 años.

El hepatoblastoma es el tumor hepático maligno más frecuente dentro de los primeros 5 años de vida. La presentación familiar es rara, y el lóbulo derecho es el más frecuentemente afectado, siendo el tipo histológico más frecuente el epitelial. En nuestro caso se encontró un componente mixto (Epitelial y mesenquimatoso). La presentación clínica en la mayoría de estos pacientes es distensión y dolor abdominal. Puede haber alteración en el alfa feto proteína que es un parámetro indicativo de neoplasia maligna.

Los métodos de imagen que son de mayor utilidad para el diagnóstico; son el ultrasonido abdominal, la tomografía axial computada, la resonancia magnética y la arteriografía selectiva. Debido a que tienen una alta resolución a las características tisulares, y además valoran el grado de extensión tumoral.

En un período de 10 años, este es el primer caso de hepatoblastoma observado en nuestro Hospital, el diagnóstico se efectuó hasta la realización de arteriografía selectiva hepática, ya que en todos los otros procedimientos de imagen se mal interpretó como hemangioma atípico; debido principalmente a la falta de experiencia que se tiene con este tipo de patología.

ESTUDIOS DE IMAGEN



TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA CON APLICACION DE CONTRASTE INTRAVENOSO.

FIGURA 1. LESION OCUPANTE DE ESPACIO EN EL LOBULO DERECHO (DE 15X10CM.DE DIAMETRO), CON HIPODENSIDAD CENTRAL Y REALCE PERIFERICO DE SUS PAREDES. LA LESION DESPLAZA LA CABEZA DEL PANCREAS EN SENTIDO MEDIAL Y EL RIÑON EN SENTIDO POSTERIOR.



RESONANCIA MAGNETICA CON APLICACION DE GADOLINIO

FIGURA 2. PARTE DE LA ZONA HIPODENSE VISTA EN LA TAC, PRESENTA HIPERINTENSIDAD CENTRAL, SUGIRIENDO HEMORRAGIA. EL RESTO ES HIPOINTENSO POR NECROSIS. LA PARED REALZA CON EL GADOLINIO.



ANGIOTOMOGRAFIA

FIGURA 3. ESTUDIO EFECTUADO 2 MESES DESPUES CON INYECCION DE CONTRASTE A TRAVES DE CATETER EN ARTERIA MESENERICA. SE OBSERVA NUEVAMENTE LA LESION HEPATICA, CON RUPTURA DE LA CAPSULA EN SU BORDE ANTEROLATERAL E INVASION TUMORAL A LA PARED Y HEMATOMA EN ESPACIO SUBFRENICO Y SUBHEPATICO.



ARTERIOGRAFIA SELECTIVA DE LA ARTERIA HEPATICA

FIGURA 4. PRESENCIA DE VASOS ANORMALES QUE PARTEN DE LA ARTERIA HEPATICA AL LOBULO DERECHO, CON FISTULAS ARTERIOVENOSAS EN EL CENTRO DE LA LESION, Y POBRE VASCULARIDAD TUMORAL.



**FIGURA 5. PANORAMICA DE HEPATOBLASTOMA CON CELULAS NEOPLASICAS
DISPUESTAS EN NODULOS.**

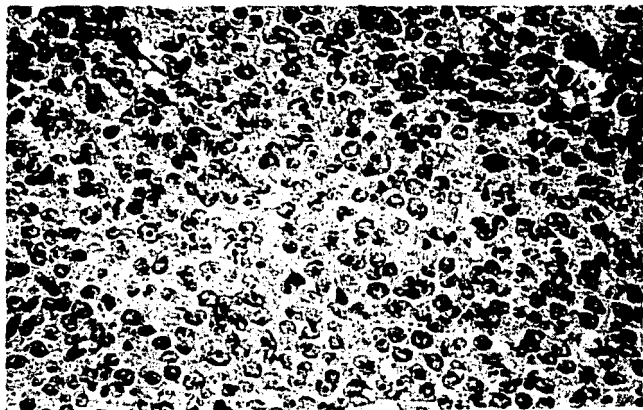


FIGURA 6. (40X). DETALLE CELULAR DE LAS CELULAS NEOPLASICAS CON NUMEROSAS MITOSIS ATIPICAS.

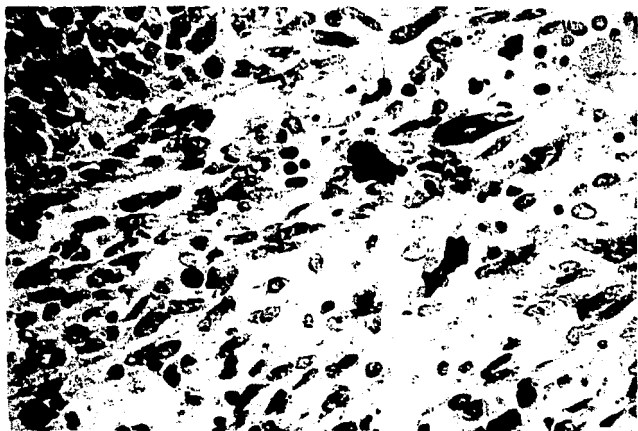


FIGURA 7. (40X). DETALLE CELULAR DEL COMPONENTE MESENQUIMATOSO DEL HEPATOBLASTOMA, CON CELULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS.



FIGURA 8 . PANORAMICA DE HEPATOBLASTOMA CON PERMEACION VASCULAR.

BIBLIOGRAFIA

1. *Ishak K. G. Glunz, P.R. Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and children. 1969; cancer 396-401.*
2. *Ein, S.H. and Estepens, A.C. Malignat liver tumors in children Journal of Pediatrics Surgery, 1974.325-330.*
3. *Exelby, R.P. Filler, M.R. Grosfel, L.J. Liver tunors in children in the particula reference to hepatoblastoma and hepatocelular carcinoma: American Academy of pediatrics surgical Section Survey 1974. Journal of of Surgery 1975;422-44.*
4. *Lin, T. Y cols. Primary Carcinoma of de liver en infancy and chldhood. Surgery. 1966. 60-65.*
5. *Bigelow, N.H. and Wruth, A.W. Primary carcinoma of de liver in infancy and chldhood. Cancer 1955 170-76.*
6. *Clean, R.S. Benign and malignant tumors of de liver Pe. Clinic. North. Am. 1959, 427-32.*
7. *Hunerwald, U. Tumors of the liver in chldhood. And P. 1962;44-47.*

8. *Silvia Sosa y Silvia Cuevas. Carcinoma primario de hígado en niños. Boletín del Hospital Infantil de México 1966;35-39.*
9. *Anagile y Odievre. Enfermedades del Hígado y vías biliares en niños. Ediciones.*
10. *Ikeda-Suita S. Nakawara, A. Tabayashi, K. Preoperative Chemotherapy for initially Unresectable hepatoblastoma in children Archivos. Surgery 1979;203-07.*
11. *Heliodoro Coronado, P. Octavio Angulo H. las neoplasias hepáticas en los niños. Hospital Infantil de México, 1981;390-94.*
12. *Chandra Romas Stocker J. Thomas. The liver, Galblader, and Biliary tract. En J. Thomas Stocker Louis P. Dehner Vol 2 ed. Pediatric Pathology JB. Lippincot Company, 1987;703-89.*
13. *Lagman J. Aparato digestivo. En lagman J. Embriología medica 4ta edición. Buenos Aires, Panamericana c. 1987;219-22.*
14. *Shimoda T. Uchida T, Mityaate H y cols. a yeares old boy having epatocelular carcinoma associated with hepatitis B surfece antigenemia. American J. Clinical pathol, 1980;827-31.*

15. Greenberg M. Filer R. Hepatic tumors. En Philip A. Pizzo David G. Poplack 2da ed. Principles practice oncology halliday Litograph, 1993;569-80.
16. Luna R. tumores primarios de hígado. En protocolo de quimioterapia en hamato-oncologia pediátrica. Luna R. Guerra G. 1ª ed. panamericana 1987;65-80.
17. Ortega J. Malagowkin M. Epithelial an neuroectodermal tumors of gastro-intestinal, genitourinary, and gynecological tracts. En Donald j. Ferbach Teresa J. Vietti, 1990;611-26.
18. Nakagawara A. Ikeda K. Tsuniyoshi M and Cols. Hepatoblastoma Producing both alpha feto protein and human corionic gonadotropin. Cancer 1985;636-42.
19. Motohara K. Endo F. Mtsuda I, Wamasa T. A carboxy protrombin (PIVKA-11) asa Marker of hepatoblastoma in infant. J. Gastroenterology Nutr. 1987;42-45.
20. Getser C, Shig VE. Cystationuria and its origin in children white hepatoblastoma journal ped. 1980;72-75.
21. Evans AE, and cols. Combination Chemoterapy vincristina, adriamicina, cyclophosamida and 5 fluoracilo in treatment of chidren white hepatoblastoma. Cancer, 1982;821-25.

22. Ortega Ja, Kraido MD, Hass JE, et al. *Effective treatment of unresectable hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy. A report of children cancer oncology group. J. Clin. Oncol. 1991;2167-76.*
23. Sue K, Ikeda, Nakagawara, A. et al *intrahepatic arterial injection of cisplatin 5 fluorouracil and lipiodol in two unresectable hepatoblastoma cases. Pediatric oncology, 1989;496-98.*
24. Heubcher S.G, Ismail T, Angrisani L, Gunson B.K. et al *Primary hepatic Malignancy, the role of liver transplantation. British journal of Surgery, 1990;983-87.*
25. Koneru B, Flyle M W, Busuttil RW. et al *liver transplantation for hepatoblastoma. Ann Surg. 1991;118-21*
26. Mills As, Shiffman ML, McCall J.B. et al *primary hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation for Chronic hepatitis B infection. ANN-intern, 1991;212-13,*
27. Miller JH, Greenspan BS. *Integrated imaging hepatic tumors in childhood I. Malignant lesions (Primary and Metastasis) Radiology 1985;83-90.*

28. Miller JH Grenspan BS. integrated imaging hepatic tumors in childhood II. Benign lesions (congenital, reparative inflammatory). *Radiology* 1985;91-100.
29. Kaude JV. Felman AH Hawkin JF. Ultrasonography in primary hepatic tumors in early childhood. *Pediatric Radiology*, 1980;77-83.
30. Wakely PE. Silverman JF, Geisiger KT. Frable WJ. fine needle aspiration biopsy cytology of hepatoblastoma. *Pathology*, 1990;688-93.
31. Gouletts, Sackri I, Inman M, Kopecky KK, Modura JA, Grofield JL. The diagnosis on definition of hepatic malignance by use arterial enhanced computerized tomographic surgery 1990;694-700.
32. Derek A, Paul B, Gilday D, et al. Potentially misleading bone scan findings in patients with hepatoblastoma *clinical nuclear medicine*, 1993;1026-31.
33. Honino N. Tanako Y, Usui T, et al. focal nodular hiperplasia of the liver. The value of the liver And biliari ganmagraphic for diferential diagnosis. *Pediatric Scand*, 1985;828-32.