



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD

## **INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**CARACTERIZACIÓN ANATOMOCLÍNICA DEL TUMOR HEPÁTICO  
TRANSICIONAL (THT). REPORTE DE 4 CASOS Y REVISIÓN  
DE LA LITERATURA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
**DRA. VANESA PERALTA VELÁZQUEZ**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA SUBESPECIALIDAD:  
**ANATOMÍA PATOLÓGICA PEDIÁTRICA**



ASESORA DE TESIS:  
**DRA. CECILIA RIDAURA SANZ**

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

MARZO, 2013



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 esta 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.

**TITULO DE LA TESIS:**

**"CARACTERIZACION ANATOMOCLINICA DEL TUMOR HEPATICO  
TRANSICIONAL (THT). REPORTE DE 4 CASOS Y REVISION  
DE LA LITERATURA"**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. EDUARDO LÓPEZ CORELLA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMÍA  
PATOLÓGICA PEDIÁTRICA**



**DRA. CECILIA RIDAURA SANZ  
TUTOR DE TESIS**

## **AGRADECIMIENTOS**

## CONTENIDO

I.	RESUMEN.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	6
III.	DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS THT.....	10
IV.	DISCUSIÓN.....	13
V.	CONCLUSIÓN.....	14
VI.	FOTOGRAFIAS.....	17
VII.	REFERENCIAS.....	24

## **I.- RESUMEN ESTRUCTURADO**

### **Introducción**

El tumor transicional del hígado es una neoplasia recientemente descrita que comparte algunas características morfológicas con el Hepatoblastoma y Hepatocarcinoma pero que tiene una edad de presentación diferente a estas dos entidades. Esta neoplasia afecta principalmente a niños mayores y adolescentes, con pobre respuesta a tratamiento y un pronóstico desfavorable. Además de la similitud morfológica con el Hepatoblastoma y el Hepatocarcinoma, el tumor transicional presenta algunas características histológicas que pueden ayudar al diagnóstico específico como son: el patrón de crecimiento difuso, poco estroma, ausencia de componente mesenquimatosos, falta de arquitectura sinusoidal, tamaño celular semejante a un hepatocito normal o una célula de hepatocarcinoma, células gigantes sinciciales multinucleadas y transformación acinar en la periferia de la neoplasia.

Su histogénesis ha sido motivo de controversia ya que algunos casos de hepatoblastoma tratados con quimioterapia pueden mostrar áreas de diferenciación indistinguibles del hepatocarcinoma por lo que se pone en duda si esta neoplasia es una entidad clínico patológica con características distintivas o es solo una variante morfológica de las neoplasias hepatocelulares tratadas con quimioterapia.

### **Serie de casos**

Se presentan las características anatomoclínicas de 4 casos de THT diagnosticados en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría. La edad de presentación promedio fue de 10 años y la localización mas frecuente fue el lóbulo derecho Se presentó tanto en mujeres como en varones. En todos ellos hubo elevación de alfa-feto-proteína y todos los casos fueron tratados con resección quirúrgica completa y con quimioterapia neoadyuvante. Un paciente falleció durante la cirugía, dos están vivos libres de enfermedad y en otro se desconoce la evolución

### **Discusión**

El THT una neoplasia rara; encontramos 4 casos en 18,600 estudios quirúrgicos colectados del 2004-2012 en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría. Los casos fueron originalmente diagnosticados como hepatoblastoma o hepatocarcinoma en la biopsia inicial y solo en la resección completa del tumor se evidenciaron las características histológicas que definen esta entidad. Uno de los casos mostró el patrón característico antes de la quimioterapia lo que apoya la hipótesis de que esta neoplasia es una entidad separada y no solamente el efecto de maduración postratamiento, La serie es pequeña y no permite definir cual es el comportamiento de esta neoplasia en términos pronósticos.

### **Conclusión**

El THT es una neoplasia recientemente descrita con pocos casos informados en la literatura por lo que se requiere incrementar la identificación de esta entidad para definir con precisión sus características anatomoclínicas y contribuir a su conocimiento.

## II.- INTRODUCCION

### 1.- GENERALIDADES DE LOS TUMORES HEPATICOS EN NIÑOS

Las neoplasias primarias hepáticas representan el 0.5 al 2% de todas las neoplasias pediátricas y estas comprenden una gran variedad de tumores epiteliales benignos y malignos, así como tumores mesodérmicos. La incidencia de estos tumores cambia significativamente desde el nacimiento hasta los 20 años de vida. En la recopilación de tumores hepáticos pediátricos (del nacimiento a los 20 años de edad) del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (AFIP, por sus siglas en ingles) en un periodo de 1970 a 1999, se observaron 716 casos en donde el 46.5 % de estos fueron representados por Hepatoblastoma y Hepatocarcinoma<sup>1</sup>. En el Hepatoblastoma el 90% de los casos se presentan en menores de 5 años y de estos el 60% en menores de 2 años.<sup>2</sup>

### 2.- HEPATOBLASTOMA (HPB)

Se define como un tumor embrionario que se desarrolla en el hígado de niños pequeños, generalmente en menores de 2 años, aunque se han reportado casos en adultos. Estos se caracterizan por un aspecto semejante al desarrollo fetal (blastemal) del hígado y puede mostrar varios tipos celulares y patrones. Se le ha asociado con una gran variedad de anomalías congénitas como síndrome de Beckwith-Wiedemann, Riñón en herradura, Displasia renal, Tumor de Wilms, Poliposis familiar y Glucogénesis. Se han reportado alteraciones genéticas en los cromosomas 20, 2, 1 y 8. Recientemente, se ha demostrado aberraciones moleculares tal como la pérdida de heterocigidad y mutación de la  $\beta$ -Catenina.<sup>1-6</sup>

Clínicamente, se manifiesta como una masa abdominal que crea distensión que se palpa como una masa firme en el lóbulo derecho hepático. Otros síntomas menos frecuentes son pérdida de peso, anorexia, vómito y en raras ocasiones ictericia. En los exámenes de laboratorio se observa anemia, trombocitopenia y elevación de la  $\alpha$ -feto-proteína (90% de los casos). Ocasionalmente hay producción ectópica de hormonas sexuales. Los estudios de imagen más útiles son la tomografía computarizada y la angiografía ya que proporcionan una gran información acerca de la localización del tumor y su extensión. Macroscópicamente, son masas únicas, bien circunscritas, nodulares, heterogéneas (su apariencia cambia dependiendo del patrón histológico predominante) que involucran el lóbulo derecho hepático, que miden en promedio 5 cms hasta 22 cm en su máxima dimensión y pueden llegar a pesar hasta 1400 g. Rara vez, son multifocales.<sup>7</sup>

Morfológicamente, se observan en general dos tipos histológicos: epitelial o mixto. Este último se refiere a la presencia de un componente mesenquimatoso además del componente epitelial. Cada uno de estos tipos presentan varios subtipos dando un total de 6 patrones morfológicos diferentes aparentemente sin una clara equivalencia con la clínica ni con la respuesta al tratamiento. Recientemente sin embargo se ha hecho énfasis en la variedad fetal con poca actividad mitótica (llamado también hepatoblastoma fetal bien diferenciado) que pueden ser curados con la resección completa y no requieren quimioterapia.<sup>8</sup> Los

patrones clásicos descritos se muestran en la Tabla 1. En la ultraestructura, el hepatoblastoma, muestra imágenes que semejan a los hepatocitos inmaduros, además de presentar en la mayoría de los casos una lamina basal y células mesenquimatosas con un retículo endoplásmico bien definido y algunos ribosomas libres.+++ Con inmunohistoquímica se puede encontrar reactividad para citoqueratinas (CK), Antígeno Epitelial de Membrana (EMA), Antígeno Carcinoembrionario (CEA), HepPar-1,  $\alpha$ -feto proteína,  $\alpha$ 1 antitripsina, CD99, CD 56 entre otros. Característicamente presenta una inmunoreactividad aberrante nuclear a  $\beta$ -catenina, lo que algunos autores lo consideran como biomarcador de mal pronóstico.<sup>7,8,9</sup> El componente mesenquimatoso puede ser un estroma de aspecto primitivo y frecuentemente hay depósito de material osteoide.

### 3.- HEPATOCARCINOMA (HCC)

El hepatocarcinoma es el segundo lugar en frecuencia en tumores hepatocelulares en edad pediátrica, principalmente en pacientes por arriba de los 10 años de edad. No tiene predilección de raza y se observa con mayor frecuencia en niños varones. Se asocia a infección por virus de hepatitis B, leucemia linfoblástica aguda, terapia con metotrexate, deficiencia de  $\alpha$ -1-antitripsina, tirosinemia hereditaria, enfermedad de Gaucher, Glucogenosis 1 y 3, Síndrome de Alagille, atresia de vías biliares y recientemente a Síndrome Colestásico Familiar. Estudios moleculares han demostrado múltiples alteraciones genéticas que involucran a genes como CMYC (8q), CCND1 (11q), AX1N1(16p), TP53 (17p), CDH1 (16q), y PTEN (10q). Algunas de estas alteraciones modifican las vías de RAS, Wnt y mTOR.<sup>1,3,4,6,10</sup>

En el 80% de los casos se presenta como dolor abdominal o masa abdominal y con menos frecuencia pérdida de peso, fiebre, náusea, vómito e ictericia. Los exámenes de laboratorio revelan anemia moderada o eritrocitos y trombocitosis, elevación de las enzimas hepáticas (ALT y AST), deshidrogenasa láctica y de los lípidos. Una proporción importante de los casos presentan elevación de AFP, aunque en cifras menores que las que se encuentran en Hepatoblastoma. En los estudios de imagen, la TAC proporciona información valiosa como es: el diagnóstico diferencial con metástasis o Hepatoblastoma, la localización de la lesión, si la lesión es única o múltiple y la extensión a órganos vecinos.<sup>11, 12</sup>

Macroscópicamente, esta neoplasia puede ser un tumor único o multicéntrico con afección a ambos lóbulos (más del 70% de los casos). El tumor puede medir entre los 5 a 25 cm de diámetro mayor y con peso de 800 a 1,500 g. La superficie de corte del tumor es heterogénea con áreas de hemorragia y necrosis, con cirrosis micro o macronodular en la gran mayoría de los casos.<sup>3,7</sup>

Histológicamente, esta neoplasia muestra varios patrones diferentes, considerando tres clásicos: trabecular, acinar y sólido. En niños mayores y en adolescentes hay una variedad con características anatomoclínicas muy peculiares que se reconoce como *hepatocarcinoma fibrolamelar*. Este subtipo tiene un comportamiento diferente al hepatocarcinoma convencional, ya que tiene una mejor supervivencia y no se asocia a infecciones por virus de hepatitis B o C,



ingesta de alcohol o hígados cirróticos. Además los niveles séricos de AFP no se elevan a cifras tan elevadas como el hepatoblastoma. La imagen de la TAC muestra neoplasia única lobulada, lo cual le da una apariencia multinodular y macroscópicamente son masas solitarias que generalmente se localizan en el lóbulo izquierdo, con superficie de corte heterogénea con septos fibrosos, escasas áreas de necrosis y pigmento biliar. Microscópicamente se refiere como un hepatocarcinoma de células eosinofílicas con fibrosis laminar. Su pronóstico es relativamente bueno, en gran medida relacionado con el estadio en el que se encuentre y la resecabilidad del tumor.<sup>7</sup>

Hay otras variantes histológicas menos frecuentes como de células claras, escleroso, de células pequeñas, "lymphoepitelioma-like, sarcomatoso, pleomórfico y el tumor mixto (carcinoma - colangiocarcinoma).

Además de las variantes histológicas, el hepatocarcinoma se clasifica según su grado histológico como bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado. Todas las variantes comparten características aunque el tamaño celular es variable, generalmente son poligonales con núcleo central y vesicular con nucléolo prominente con producción de bilis, citoplasma granular o eosinófilo, cuerpos hialinos e inclusiones intranucleares. El tejido hepático adyacente muestra diferentes grados de cirrosis. Los marcadores de inmunohistoquímica para el HCC es muy amplia desde citoqueratinas (CK), CK 8, CK18, Antígeno Epitelial de Membrana (EMA), Antígeno Carcinoembrionario (CEA), HepPar-1, CD10, CD34 entre otros. La ultraestructura revela que estas células neoplásicas muestran identaciones nucleares, retículo endoplásmico rugoso multilaminado, retículo endoplásmico liso prominente, gránulos de glucógeno presentes y lamina basal ausente o mal definida.<sup>10, 11, 12</sup>

#### **4.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE HEPATOBLASTOMA Y HEPATOCARCINOMA**

El diagnostico diferencial entre estas dos neoplasias es el mayor reto en tumores hepáticos en los niños, situación que no suele presentarse en la patología del adulto. Estos dos tumores malignos son los más frecuentes en la población pediátrica con pronóstico y tratamiento diferentes, por lo que distinguir estas neoplasias tiene importantes implicaciones en el manejo médico-quirúrgico.

Las características clínicas diferenciales entre estas dos entidades se presentan a continuación:

**Edad de presentación.** El Hepatoblastoma generalmente se presenta a los dos años de vida en un 68% de los casos y un 3% en mayores de 15 años, con una discreta predominancia en el sexo masculino con relación 1.5:1. En tanto el Hepatocarcinoma se presenta con mayor frecuencia en pacientes masculinos por arriba de los 50 años, pero con variabilidad en algunos países como en China en donde se reportan casos en pacientes de 20-34 años. En el estudio de Lack y colaboradores, muestran 32 hepatocarcinomas en niños y adolescentes con una media de 9.7 años (5 meses a 21 años) a la edad de presentación<sup>13</sup>. Mientras

que el estudio de Farhi y colaboradores presentan 23 casos con una media de 17.4 años (2 a 31 años) a la edad de presentación <sup>14</sup>.

**Epidemiología.** El hepatocarcinoma se ha denominado un problema de salud pública, con respecto a los tumores primarios hepáticos, ya que tiene una distribución geográfica muy específica, relacionada principalmente con los países de mayor riesgo de contagio por virus de hepatitis B y C. Es más frecuente en Asia y África que en Australia y Canadá. El Hepatoblastoma no muestra este patrón geográfico tan definido.

**Niveles de alfa feto proteína.** Con excepción de la variedad del Hepatoblastoma indiferenciado de células pequeñas que no muestra elevación de  $\alpha$ -feto proteína, cerca del 90% de estos tumores tienen niveles muy elevados de esta proteína en el suero con cifras que pueden llegar hasta 1,000,000 ng/mL. Estas cifras deben compararse con lo esperado por la edad teniendo en cuenta que el nivel de AFP en recién nacidos es de 25,000 a 50,000 ng/mL, y en la edad adulta es de 25 ng/mL. En el hepatocarcinoma los niveles se aumentan hasta 500ng/mL y cifras menores de 100 ng/mL sugieren el diagnóstico.

**Estudios de Imagen.** El HPB es generalmente una masa bien circunscrita, ocasionalmente separada por septos y según su variedad histológica puede ser homogénea o heterogénea con presencia de áreas de fibrosis y 50% con calcificaciones. El HCC es una masa única o múltiple pobremente delimitada con un patrón en mosaico por presentar componentes hemorrágicos y necrosis

**Presencia de cirrosis.** El hepatoblastoma no se relaciona con cirrosis y a excepción del Hepatocarcinoma fibrolamelar, la mayoría de los pacientes con HCC tienen cirrosis ya sea secundaria a hepatitis o cirrosis alcohólica. En adultos la cirrosis es un fuerte patrón de riesgo ya que la literatura señala que un 80 a 90 % de los pacientes que presentan cirrosis macronodular desarrollan HCC. En niños el hepatocarcinoma puede asociarse a cirrosis metabólica particularmente en tirosinemia en la que se ha reportado una frecuencia de aproximadamente el 15% después de los dos años de edad

**Genética.** En HPB, están demostradas aberraciones moleculares tal como la LOH en el 1p y 1q, así como mutación de la  $\beta$ catenina. Por su parte en HCC, se han demostrado mutaciones en el gen supresor de tumores P53 y la inestabilidad de los locus 1p, 4q, 5q, 8p, 11p, 13 q, 16 p y 17p. Además de se ha evidenciado la mutación de Factor de crecimiento – beta (TGF-B) por la infección por virus de hepatitis B.

**Pronóstico.** El HPB es de buen pronóstico dependiendo del estadio clínico en el que se encuentre, así como el éxito de la resección del tumor. En HCC, el pronóstico es generalmente pobre, la mayoría de los estudios reportan una supervivencia a 5 años del 5% en pacientes sintomáticos.

**Morfología.**- Las diferencias anatomopatológicas han sido referidas ampliamente destacando el estudio realizado por Ishak y Glunz, donde describen 47 casos de ambas entidades en niños y adolescentes, 32 hepatoblastomas y 17 hepatocarcinomas, poniendo énfasis a las características clínicas, radiológicas, morfológicas macroscópicas y los hallazgos microscópicos de estas dos neoplasias <sup>15</sup>, (Tabla 2)

## **5.- TUMOR TRANSICIONAL DEL HIGADO.**

Esta entidad fue descrita por Prokurat y colaboradores en un estudio de 7 casos de tumores hepáticos en niños y adolescentes, que muestran un fenotipo inusual con respecto a la presentación clínica, imagen histológica y respuesta al tratamiento. Morfológicamente, esta neoplasia no cumple los criterios morfológicos de una Hepatoblastoma o un Hepatocarcinoma.<sup>16</sup> La imagen histológica de esta neoplasia se caracteriza por lo siguiente: a) un patrón de crecimiento más difuso que trabecular o macrotrabecular, b) poco estroma, c) falta de arquitectura sinusoidal, c) el tamaño celular semeja a un hepatocito normal o una célula de hepatocarcinoma (pero no más pequeño), d) Células gigantes sincitiales multinucleadas y e) transformación acinar en la periferia de la neoplasia. Prokurat, propone como teoría principal que este fenómeno sea secundario a la quimioterapia recibida, ya que todas las muestras fueron sometidas a terapia neoadyuvante.<sup>16</sup> En apoyo a esta interpretación Wang y colaboradores, publican 22 casos de Hepatoblastoma tratados con quimioterapia, en 17 niños y 5 niñas de 4 a 60 meses con una media de 18 meses, señalando que un cuarto de sus casos exhibieron cambios arquitecturales focales semejantes a hepatocarcinoma.<sup>18</sup> Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos casos tenían un componente de mesenquimatoso clásico del hepatoblastoma y eran niños pequeños. En esta situación y frente a un típico caso de hepatoblastoma la presencia de áreas con morfología de hepatocarcinoma se han interpretado como maduración de la neoplasia ya sea espontánea o inducida por la quimioterapia como sucede con muchos tumores embrionarios. El caso de THT parece ser diferente ya que no tiene componente mesenquimatoso, se presenta a mayor edad y es de comportamiento más agresivo que el hepatoblastoma clásico. En las clasificaciones más recientes de los tumores hepáticos con un enfoque pronóstico se señala al THT como una entidad provisional situada como una forma transicional entre el hepatoblastoma y el hepatocarcinoma pero esta hipótesis requiere comprobación ulterior posiblemente con estudios moleculares.<sup>19</sup>

## **III.- DESCRIPCION DE LOS CASOS DE THT**

Se describen 4 casos de TUMOR HEPÁTICO TRANSICIONAL diagnosticados en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría encontrados en un total de 18, 600 estudios quirúrgicos colectados del 2004-2012.

### **Caso 1**

CIR, Niño con historia 4 meses de evolución caracterizada por dolor abdominal en hipocondrio derecho, nauseas, vómitos ocasionales fiebre y pérdida de peso. Se realiza ultrasonido que reporta tumoración hepática que se confirma con una Tomografía axial computarizada (TAC) por lo que es referido a este Instituto (INP). Ingresa en el mes de Mayo del 2004, a los 12 años de edad, donde se corrobora tumoración de consistencia leñosa, móvil, no dolorosa localizada en el lóbulo hepático derecho que afecta los segmentos 5 y 6, de 15 x 8 cm adherida a planos profundo. La determinación de alfafetoproteína es de 67, 232 U/mL. A la exploración quirúrgica tumoración en lóbulo derecho que rebasa la línea media. Se toman biopsia en cuña. El informe histopatológicos de las biopsias es de *Hepatoblastoma epitelial fetal*. Recibió 2 ciclos de Vincristina, Doxorubicina y 5-Fluoracilo, en junio 2004. Dos meses después, realizan segmentectomía 5 y 6 diagnosticándose *Hepatoblastoma epitelial (fetal embrionario) con 10% de necrosis postquimioterapia y 90% de tumor viable completamente resecado*. Los ganglios linfáticos y vesícula biliar sin evidencia de tumor En su control a los 7 meses postquirúrgicos, la TAC muestra lesiones hipodensas en ambos lóbulos del hígado realizándose biopsia por trucut a cielo abierto, lo que confirma el diagnóstico de recidiva de Hepatoblastoma epitelial. Se reinicia quimioterapia con Isofosfamida, Cisplatino y Etopósido (ICE). La determinación de  $\alpha$ -feto-proteína en 29.5 U/mL. Se realiza revisión de todos los estudios histopatológicos realizados observándose que la morfología del tumor se ha conservado constante en todas las muestras con poco daño atribuible a la quimioterapia. Se reconsidera el diagnóstico original emitido de Hepatoblastoma en virtud de la edad del paciente y la morfología exclusivamente epitelial sin un componente mesenquimatoso. Se establece el diagnóstico de *Tumor hepatocelular maligno de tipo transicional (Figura 1)*. El paciente no acude a las consultas ulteriores y se desconoce la evolución ulterior.

### **Caso 2**

FGS, niño de 13 años de edad, visto en Mayo 2008, con 3 meses de evolución con dolor abdominal, aumento de volumen en cuadrante superior derecho, con ictericia y pérdida de peso no cuantificada y elevación de  $\alpha$ -feto-proteína 1260 U/mL. En la TAC se encuentra tumor hepático derecho que mide 17.6 x 13.1 x 22.6 cm. Se toma biopsia por trucut la cual se reporta como *Tumor hepatocelular transicional maligno*, en base a la morfología de la neoplasia que en su mayoría son células semejantes a los hepatocitos dispuestas en nidos sólidos o cordones, con imagen similar a Hepatoblastoma con focos de hematopoyesis, alternando con áreas muy similares a hepatocarcinoma con transformación pseudoacinar y formación de trabéculas con tejido fibroso que en ocasiones sugiere un elemento mesenquimatoso edematoso y mixoide. (Figura 2) Con este diagnóstico se administran 2 ciclos de PLADO y 2 ciclos de ICE, sin mejoría y elevación de  $\alpha$ -feto-proteína a 1300 U/mL. A los 5 meses después del diagnóstico se realiza trisegmentectomía derecha que reporta *Hepatocarcinoma bien diferenciado post quimioterapia multicéntrico, con 70% de tumor viable y necrosis tumoral del 25-30%, fibrosis irregular, sin cirrosis y lecho quirúrgico sin evidencia de neoplasia*

(Figura 3).. Se prosiguió por 4 meses con esquema de quimioterapia de vincristina, doxorubicina y cisplatino completando 4 ciclos. Paciente en vigilancia desde Julio 2009, libre de enfermedad 52 meses después del diagnóstico inicial.

### **Caso 3**

VOV, niña que llega INPed en Febrero 2012 a los 7 años de edad con dolor abdominal y diarrea de 1 semana de evolución. En exploración física se palpó hepatomegalia dependiente de cuadrante derecho no dolorosa. Por TAC se observa tumoración que ocupa lóbulo izquierdo y segmentos 4 y 5 del derecho, mide 10 x 10 x 4 cm. La determinación de  $\alpha$ -feto-proteína fue de 110, 561 U/mL. Se realiza toma de biopsia en Marzo 2012 diagnosticándose *Hepatoblastoma epitelial de tipo fetal*. Se inicio PLADO con 2 ciclos. En Mayo del 2012 se realiza exploración quirúrgica encontrando tumoración de aspecto sólido dependiente de lóbulo izquierdo con extensión a segmentos VI y VII. (Figura 4) Se reseca el tumor y el diagnóstico histopatológico fue de *Tumor hepático de tipo transicional (hepatocarcinoma/Hepatoblastoma) con tumor en borde de sección*. Este diagnóstico se basó en la presencia de un patrón polimórfico con células epiteliales pequeñas de citoplasma eosinófilo, alternando con citoplasma vacuolar, numerosas células gigantes multinucleadas de tipo sincicial (Figura 5) y extensa hematopoyesis extramedular. No se encontró tejido mesenquimatoso. Se completaron hasta 6 ciclos de PLADO en agosto 2012. Se encuentra en vigilancia desde septiembre 2012, libre de enfermedad 10 meses después de su diagnóstico.

### **Caso 4**

CPH, Paciente femenina de 9 años de edad que inició con dolor abdominal y fiebre de 4 meses de evolución. Se realizó TAC abdominal reportándose lesión única de 13 x 10 x 11 cm en lóbulo izquierdo lobulada mal definida con calcificaciones en su interior. Los niveles de alfafetoproteína fueron de 151,239 U/mL. Se toma biopsia a cielo abierto con diagnóstico histopatológico de *HEPATOCARCINOMA*. Inicia terapia neoadyuvante en Abril 2012 con Carboplatino y Etopósido, con dos ciclos, sin mejoría, por lo que se envió al INPed en julio 2012. En los estudios de imagen se encuentran múltiples lesiones hepáticas nodulares mal definidas con predominio en segmento IV la mayor de ellas es de 53 mm. Se realiza hepatectomía izquierda desde los segmentos VIII y V, con presencia de varias lesiones en todos los segmentos la mayor en el segmento VIII de 9 x 5 cm (Figura 6) Durante el evento quirúrgico la paciente presenta paro cardiorrespiratorio de 10 minutos, llevada a terapia intensiva, donde falleció horas después. El reporte histopatológico fue *Tumor Transicional Hepático con necrosis tumoral (70%). tumor viable 30% y cambios postquimioterapia (Figura 7) completamente reseca*do.

En la Tabla #3 se presentan las características clínicas sobresalientes y en la Tabla # 4 las características morfológicas de los 4 casos.

## IV DISCUSIÓN

Los casos presentados en esta revisión son aquellos que cumplen con las características clínicas y anatomopatológicas descritas por Prokurat en 2002. Como se aprecia en la Tabla #3 los casos descritos se encuentran en los rangos de edad referidos en la literatura entre 7 y 13 años con un promedio de 10 años. Se presentaron tanto en hombre como mujeres y la manifestación clínica más dominante fue de dolor abdominal. En todos los casos se encontraron elevación de la AFP en niveles variables de 1260 U/mL. (Caso 2) hasta 151,239 U/mL (Caso 4). La localización más frecuente fue en el lóbulo derecho y el tumor al momento del diagnóstico fue de un diámetro mayor a 15 cm. Con respecto al tratamiento se hizo resección con hemihepatectomía en dos casos, 1 tumorectomía y en 1 segmentectomía con resección completa y con terapia neoadyuvante. Todos ellos recibieron diferentes esquemas de quimioterapia.

En cuanto al seguimiento dos de los casos están vivos libres de enfermedad después del diagnóstico de 52 y 10 meses, con un promedio de 31 meses: otro de los casos está perdido para seguimiento y el último falleció a consecuencia de complicaciones hemodinámicas en el procedimiento quirúrgico.

Es importante señalar que al momento del diagnóstico en ninguno de los casos se encontraron metástasis a pesar de que eran tumores muy grandes y con un tiempo de evolución más o menos prolongado. Todos los casos fueron clasificados radiológicamente como PRETEXT III.

Una de las teorías propuestas para explicar esta enfermedad es la maduración de una Hepatoblastoma que ocurre después de quimioterapia. Estos cambios que han sido descritos por Wang y col<sup>18</sup>. en tumores pediátricos, se refieren a los cambios reportados en particularmente en rhabdomyosarcoma, teratoma inmaduro, neuroblastoma y tumor de Wilms que están constituidos por células pequeñas muy primitivas y que después del tratamiento adquieren morfología de células bien diferenciadas. En el caso del hepatoblastoma embrionario y epitelial fetal se ha descrito que puede madurar con áreas que semejan a un hígado no neoplásico.<sup>1</sup> Aunque es posible que algunos casos de THT sean casos de Hepatoblastomas con cambios de maduración hacia hepatocarcinoma, en este estudio encontramos al menos un caso (Caso 2) que no había recibido tratamiento de quimioterapia al momento del diagnóstico histológico. Independientemente de esta supuesta transformación, es evidente que el THT, debe reconocerse por sus características histológicas en tumores hepáticos que se presentan escolares y adolescentes ya que al parecer tiene un comportamiento más agresivo que el hepatoblastoma pero con mejor pronóstico que el hepatocarcinoma clásico<sup>16</sup>. El diagnóstico histológico de THT se basó en la morfología de células medianas semejantes a los hepatocitos, que se disponen en varios patrones, difuso, trabecular o acinar, la presencia en tres casos de células gigantes sincitiales, así como ausencia del patrón mesenquimatoso. En el caso 2 había áreas con formación de bilis similar a lo que ocurre en hepatocarcinomas.

En dos de nuestros casos el diagnóstico de la biopsias iniciales fue de Hepatoblastoma (Casos 1 y 3 ) y solo después del examen de la pieza quirúrgica se puso en evidencia la ausencia del componente mesenquimatoso y sobre todo la presencia de las células gigantes multinucleadas que permitió el diagnóstico de THT.

El caso 2 fue inicialmente diagnosticado como THT y en la resección quirúrgica pos quimioterapia la imagen era sugestiva de hepatocarcinoma hasta con formación de bilis ya que el componente de Hepatoblastoma no se observó. En el caso 4 fue lo opuesto, informando la biopsia como hepatocarcinoma y estableciendo el diagnóstico de THT en la resección quirúrgica.

Por lo todo lo anterior es importante considerar la edad del paciente para sospechar la presencia de un THT independientemente de la imagen histológica, ya que la muestra en la biopsia inicial puede no revelar todas las características que se requieren para establecer el diagnostico de esta lesión. En la más reciente revisión de los tumores hepáticos pediátricos por López- Terrada y Zimmerrman en 2012, el THT todavía es considerado como una entidad provisional en espera de un mayor numero de casos y definición molecular<sup>19</sup>

## **V.- CONCLUSIÓN**

El THT es una neoplasia relativamente rara que se puede confundir con Hepatoblastoma o con hepatocarcinoma La frecuencia es muy baja ,sin embargo, es posible que existan más casos, erróneamente diagnosticados como hepatoblastoma y hepatocarcinomas antes de que esta entidad fuera reconocida. Es conveniente, por lo tanto, continuar este trabajo con una revisión de todos los tumores hepáticos registrados en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de hepatoblastoma en niños mayores de 3 años o hepatocarcinomas en niños menores de 15 años, adicionando la inmunohistoquímica con

$\beta$  catenina para la mejor caracterización de esta neoplasia .

Se requiere un mayor número de pacientes con esta neoplasia para definir con precisión sus características anatomoclínicas para considerarlo como una entidad independiente con fisionomía propia.

**Tabla1. Patrones histológicos del hepatoblastoma.**

<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>	<b>CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS</b>
<b>EPITELIAL</b>	
<b>FETAL</b>	Son hepatocitos uniformes con arreglo trabecular con 2-3 células de grosor. Patrón claro /oscuro de los hepatocitos y hematopoyesis extramedular.
<b>EMBRIONARIO</b>	Células de aspecto primitivo que se disponen en sabanas, nidos, trabéculas, pseudorosetas. Aumento de la actividad mitóticas.
<b>MACROTRABECULAR</b>	Células que se disponen en trabéculas con más de 10 células de grosor
<b>INDIFERENCIADO DE CELULAS PEQUEÑAS</b>	Son células pequeñas redondeas discohesivas, uniformes que se disponen en patrón difuso. Aumento de la actividad mitóticas
<b>MIXTO</b>	
<b>CON COMPONENTE TERATOIDE</b>	Musculo esquelético, hueso, epitelio escamoso, melanocítico epitelio intestinal.
<b>SIN COMPONENTE TERATOIDE</b>	Mixoide, fibroso u osteoide.

**Tabla 2: Comparación morfología entre Hepatoblastoma de tipo epitelial y hepatocarcinoma.**

<b>HALLAZGOS HISTOLÓGICOS</b>	<b>HEPATOBLASTOMA</b>	<b>HEPATOCARCINOMA</b>
<b>Masa tumoral</b>	Única	Única o múltiple
<b>Pseudocapsula</b>	Presente	Generalmente ausente
<b>Trabeculas</b>	2 líneas	Muchas células
<b>Canalículos</b>	Presentes	Presentes
<b>Patrón “Claro / oscuro”</b>	Presente	Generalmente ausente
<b>Tamaño de las células en comparación de un hepatocito normal</b>	Pequeño	Grande
<b>Pleomorfismo nuclear</b>	Ausente o mínimo	Presente
<b>Células gigantes</b>	Ausente	Presente
<b>Formación de bilis</b>	Presente	Presente
<b>Glucógeno</b>	Presente	Presente o ausente
<b>Esteatosis</b>	Presente	Presente o ausente
<b>Inclusiones citoplasmáticas o granulares</b>	Ausentes	Presente o ausente
<b>Hematopoyesis extramedular</b>	Presente	Ausente
<b>Asociación con cirrosis</b>	Ausente	Presente o ausente



**Tabla 3: Características clínicas de los 4 casos**

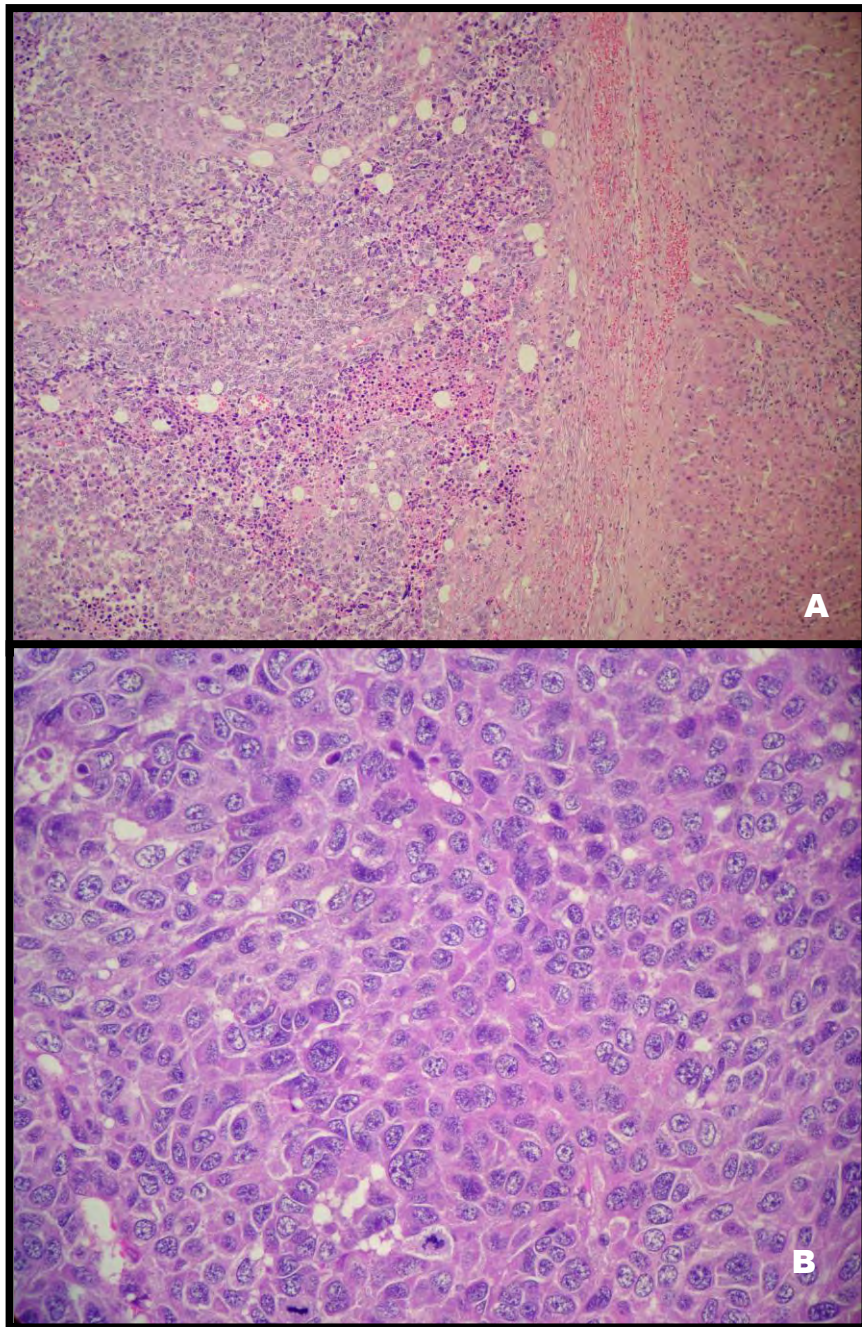
CASOS	EDAD	SEXO	SINTOMAS	AFP U/mL	LOCALIZACION	TAMAÑO cm	TERAPIA NEOAD.	CIRUGIA	BORDES	MET's	SEGUIMIENTO meses
1	12	M	DA, N, PP	67,232	DERECHO	15 X 8	VCR, DOXO, 5-F	SEG	NEG	NO	VNS
2	13	M	DA, F	1,260	DERECHO	17 X 13	PLADO	HEMI	NEG	NO	VLE, 52
3	7	F	DA, D	110,591	IZQUIERDO	10 X 10	PLADO	TUM	NEG	NO	VLE, 10
4	9	F	DA, F	151,239	DER E IZO	13 X 10	PLATINO Y ETOPOSIDO	HEMI	NEG	NO	FPQ

**Abreviaciones.** AFP, alfafetoproteína; Neoad, Neoadyuvante, MET's, metástasis, DA, Dolor Abdominal; D, Diarrea; N, náusea, F, Fiebre; PP, pérdida de peso; VNS, vivo sin seguimiento, VLE, Vivo Libre de enfermedad, FPQ, Fallecimiento posterior a cirugía; VCR, Vincristina; DOXO, Doxorubicina; 5-F, 5-Fluoracilo,

**Tabla 4. Características histológicas del tumor resecado los 4 casos**

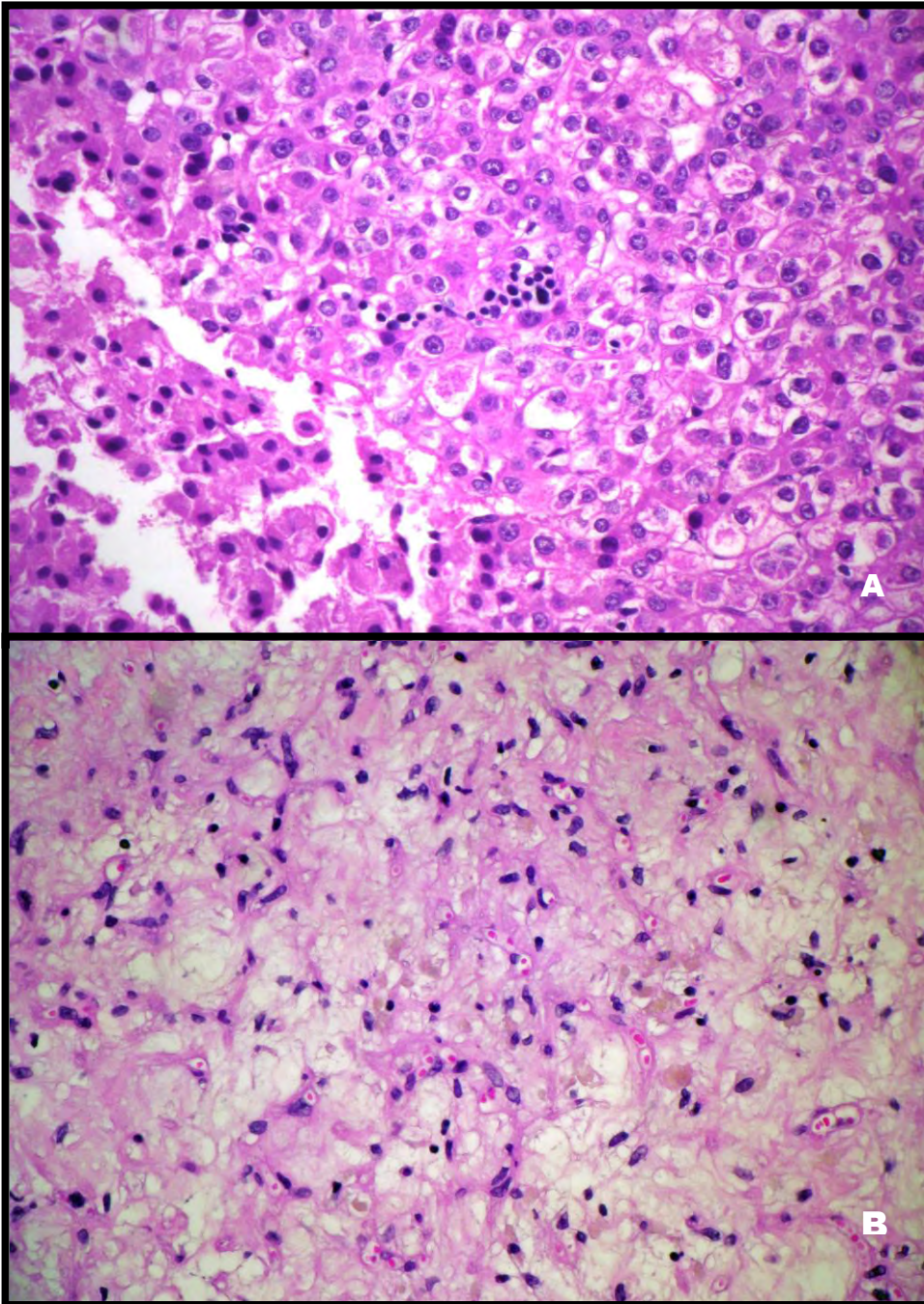
CARACTERITICAS HISTOLOGICAS	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Componente Mesenquimatoso				
Pseudocapsula		X	X	X
Trabeculas		X	X	X
Canaliculos		X	X	X
Patrón claro oscuro			X	
Tamaño celular al de un hepatocito o menor	X			X
Pleomorfismo nuclear	X	X	X	X
Células gigantes multinucleadas		X	X	X
Formación de bilis		X		
Glucógeno	X	X	X	X
Esteatosis		X	X	X
Inclusiones citoplasmáticas		X	X	
Hematopoyesis Extramedular		X		X
Cirrosis				
Patología Asociada.				

## VI FOTOGRAFÍAS



**Figura 1:** En A se observa neoplasia delimitada con presencia de pseudocapsula, áreas de necrosis, el parénquima hepático residual sin alteraciones. No se observan elementos mesenquimatosos. A mayor detalle (B) las células neoplásicas están dispuestas en un patrón sólido, son menores a un hepatocito con pelomorfismo nuclear y figuras mitóticas.



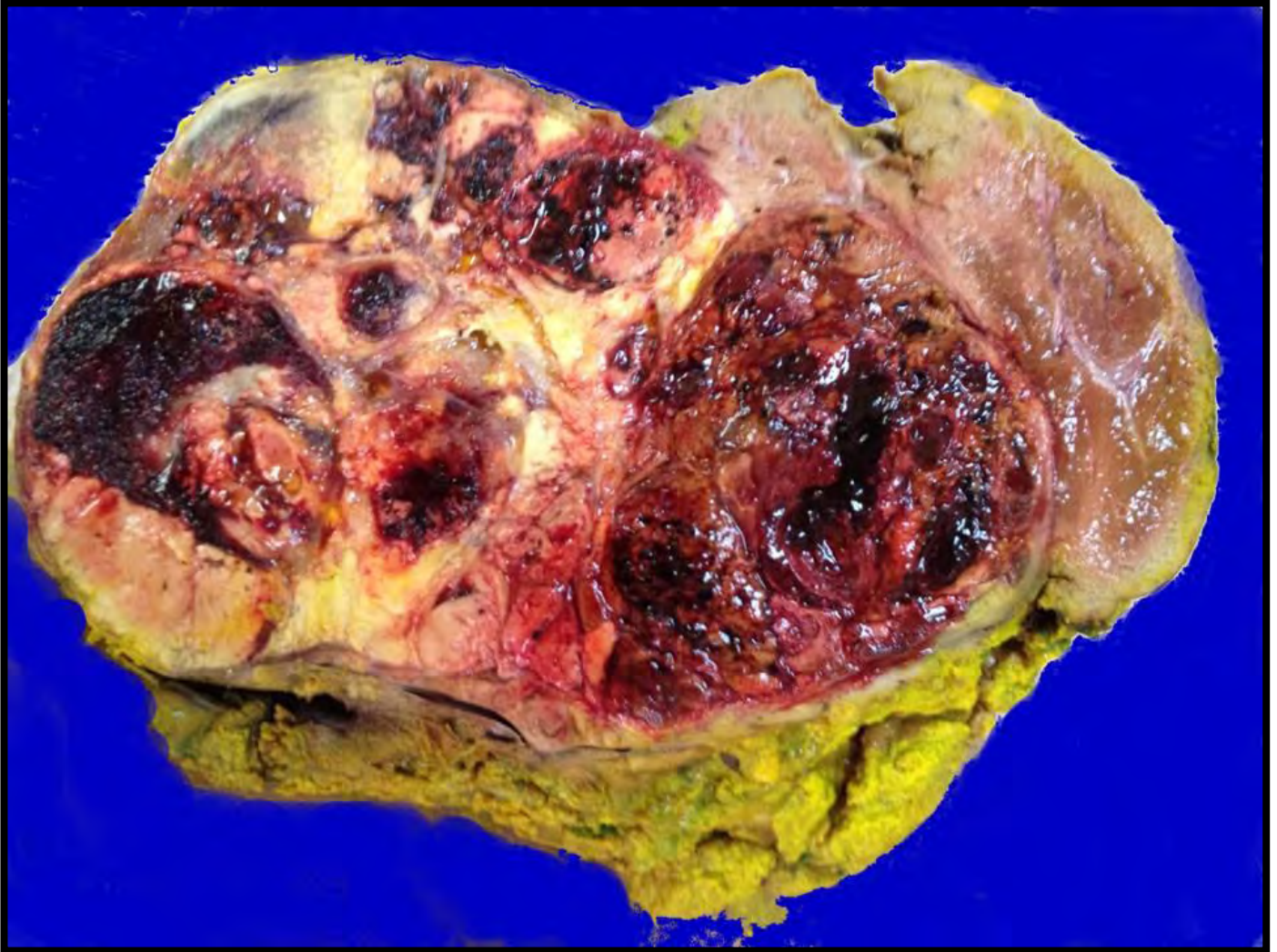


**Figura 2: En A se ejemplifica un foco de hematopoyesis extramedular y en B el tejido fibroso con aspecto mixoide.**

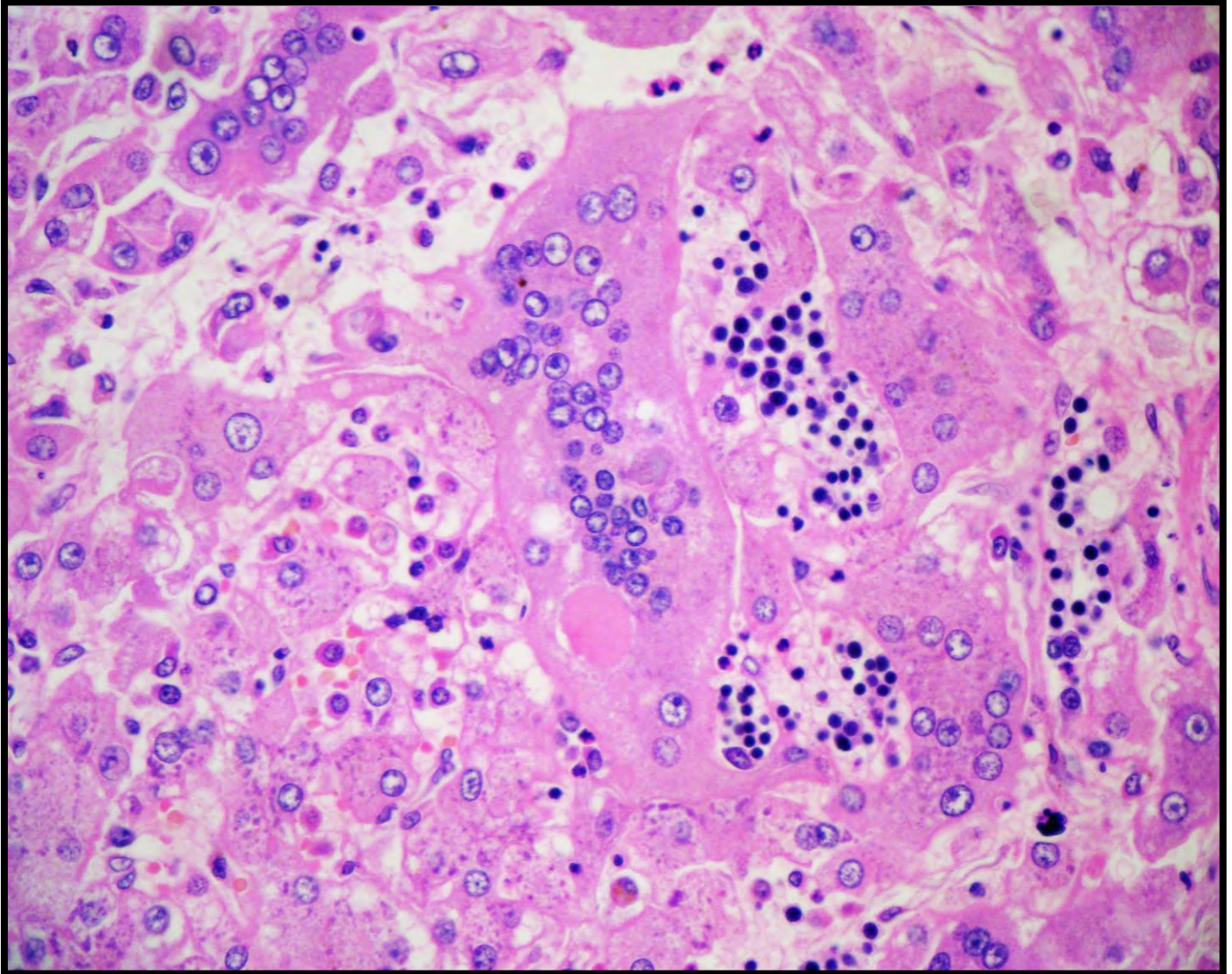


**Figura 3. Producto de la trisegmentomía derecha, tumor nodular con áreas de hemorragia y necrosis, con delgados septos fibrosos.**



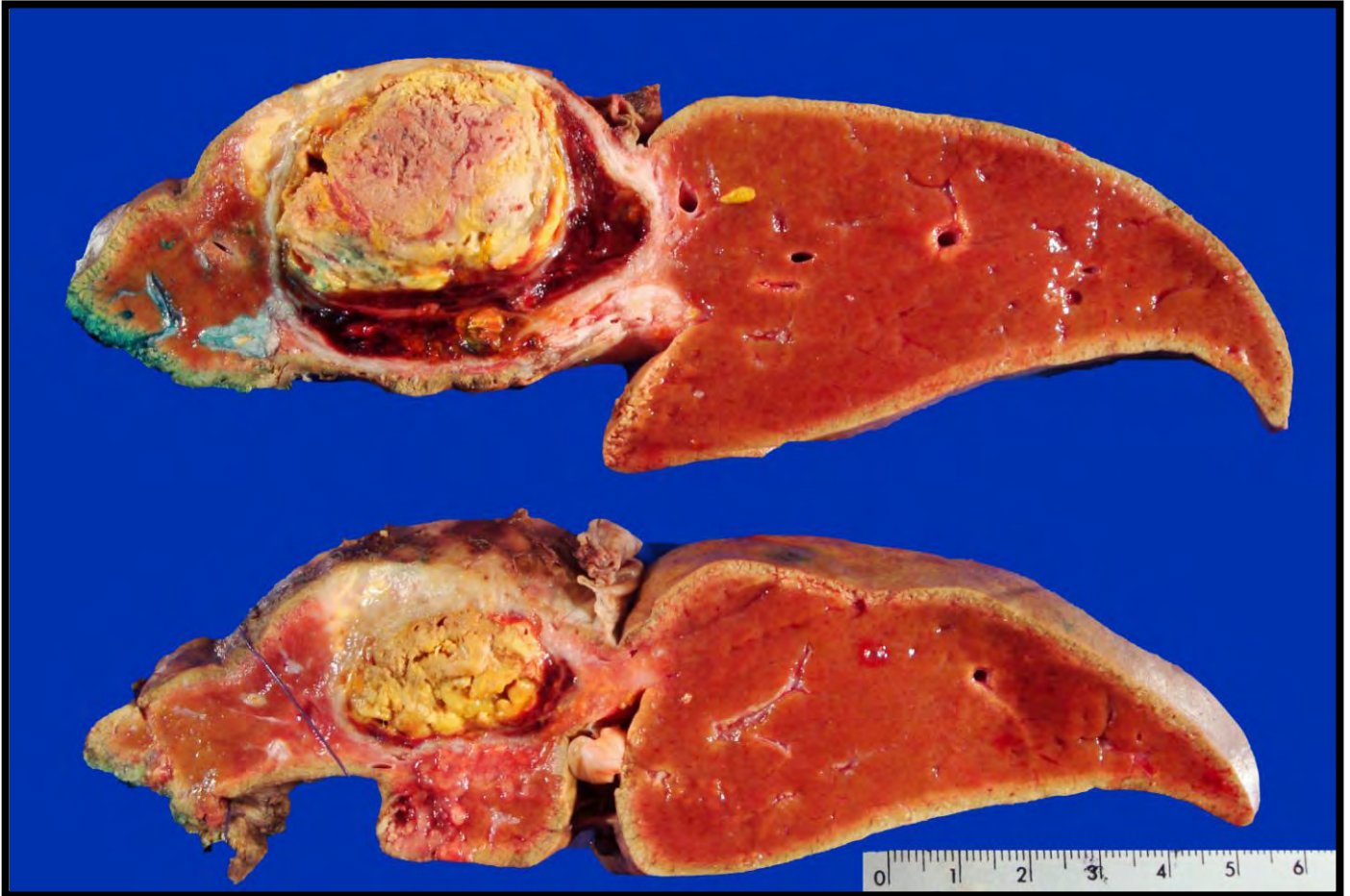


**Figura 4: Producto de Tumorectomía, se observa lesión nodular con presencia de septos fibrosos que delimitan áreas hemorrágicas y necrosis.**

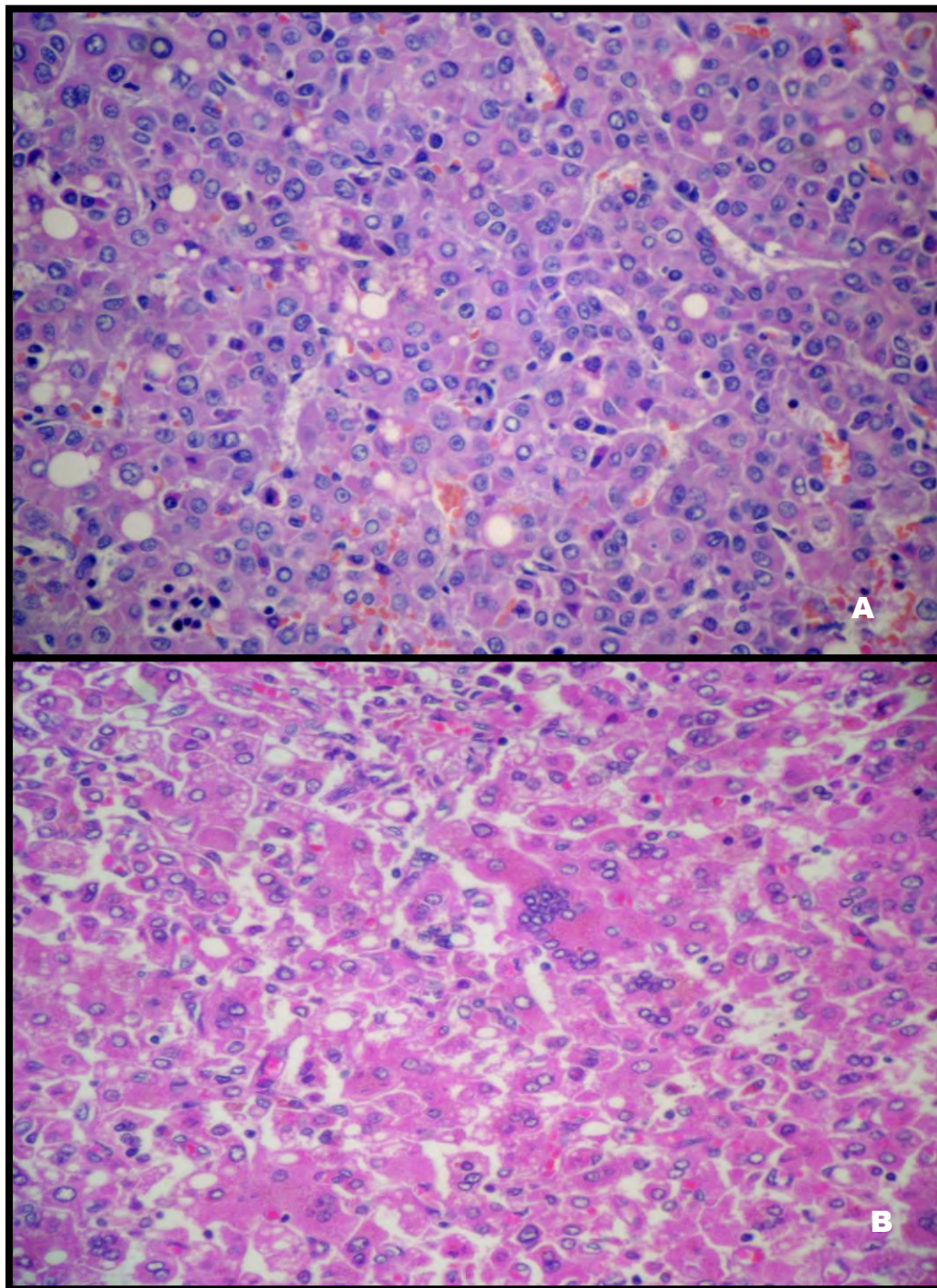


**Figura 5: Presencia de células gigantes multinucleadas con focos de hematopoyesis extramedular.**





**Figura 6. Producto de hemipatectomía izquierda en donde se observa tumor nodular con hemorragia y necrosis.**



**Figura 7: En A se observan hepatocitos de mediano tamaño dispuestos en trabéculas con eritropoyesis extramedular focal y esteatosis. En B células gigantes multinucleadas.**



## VII REFERENCIAS

1. Hicks J, Mani H, Stocker JT, The liver gallbladder and biliary tract Cap 15 en Stocker's and Dehner's Pediatric Pathology, 3° Edición. Editorial Wolter Kluwer / Lippincott Williams and Wilkins 2011 pp 640-742,
2. López-Corella E, Ridaura-Sanz C. Patología pediátrica. Cap 23 en Principios de Patología, Pérez-Tamayo, López Corella. 4° Edición; Editorial Panamericana. 2007 Pp 603-638.
3. Washington K, Harris E. Masses of the liver Cap 37 en Stenberg's Diagnostic surgical pathology Vol 2. 5° Edición , Editorial Wolter Kluwer / Lippincott Williams and Wilkins 2000 pp 1535-1599
4. Rosai J, Liver cap 13 Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Elveiser-Mosby. pp: 857- 980
5. Stocker JT, Hepatoblastoma, Semin in Diagnos Pathol 1994 11: 136-143.
6. Buendía MA Genetic alterations in hepatoblastoma and hepatocelular-carcinoma: Common and distinctive Aspects. Med Pediatr Oncol 2002; 39: 530-535.
7. Furtado LV, Hepatoblastoma Cap 13 en Diagnostic Pathology Pediatric Neoplasms, Putnam, Wallentine, Amirsys 2012 pp 18-21
8. Malogolowkin MH, Katzsentein HM, Krailo M, et al Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology. Pediatr Blood Cancer 2011, 29: 3301-3306.
9. Finegold MJ et al, Protocol for the Examination of Specimens From Pediatric Patients With Hepatoblastoma, Arch Pathol Lab Med 2007 131 pp 520-29
10. Horie A et al, Ultrastructural comparasion of Hepatoblastoma and Hepatocellular carcinoma. Cancer 1979 44: 2184-2193.
11. Hirohashi et al. Hepatocellular carcinoma en Pathology and Genetics tumours of digestive system. WHO/OMS 2006 pp159-172
12. Furtado, LV, Hepatocellular carcinoma cap 13 en Diagnostic Pathology Pediatric Neoplasms, Putnam, Wallentine, Amirsys 2012 pp 24-27.
13. Lack E et al. Hepatocelullar carcinoma. Review of 32 cases in childhood and adolescence. Cancer 1983 52: 1510-15.
14. Farhi D et al. Hepatocellular carcinoma in young people. Cancer 1983 52:1516-25
15. Ishak KG, Glunz PR. Hepatoblatoma and Hepatocarcinoma in Infancy and Childhood Report of 47 cases. Cancer 1967 20: 396-422
16. Prokurat A et all. Transitional liver Cell tumors (TLCT) in older children and adolescents: A novel group of Aggressive hepatic tumors expressing Beta Catenin. Med Pediatr Oncol 2002; 39:510-518.
17. Zimmermann A. Livers tumors in Childhood Cap 38 en Practical Hepatic Pathology A Diagnostic Approach Elveiser 2011 pp 522- 547.
18. Wang, et al, Effects of Neoadyuvant Chemotherapy on Hepatoblastoma: A Morphologic and Immunohistochemical Study. Am J Surg Pathol, 2010; 34 (3): 287-299

19. López-Terrada D; Zimmermann, A; Current issues and Controversies in the Classification of Pediatric Hepatocellular Tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012. Online DOI 10.1002/pbc