

Hepatoblastoma de presentación neonatal

Z. Belmonte Pintre¹, A. González Jimeno², D. Martín Castiblanco¹, P. Falero Gallego², N. Flores Casas², R. Garrido Palomo³

¹Residente de Pediatría. ²Facultativo adjunto de Pediatría. ³Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital General Mancha Centro. Alcázar de San Juan (Ciudad Real)

Resumen

El hepatoblastoma es el tumor hepático maligno que aparece con más frecuencia en niños menores de 5 años, con predominancia por el sexo masculino. Su tasa de supervivencia a 5 años es del 70%, con resultados comparables en neonatos. Se ha descrito su asociación con determinados síndromes y, clínicamente, son más a menudo asintomáticos. Los marcadores tumorales alfafetoproteína y gonadotropina coriónica humana beta son muy útiles para el diagnóstico y seguimiento tras el tratamiento, si bien no son patognomónicos de este tipo de tumores. Para el diagnóstico se requiere la realización de pruebas de imágenes y una biopsia confirmatoria. El tratamiento se basa en la combinación de cirugía y quimioterapia, reservando la radioterapia para casos de mal pronóstico.

Palabras clave

Hepatoblastoma, tumor, hígado, alfafetoproteína

Abstract

Title: Hepatoblastoma in the neonatal period

Pediatric hepatoblastoma is the most common liver cancer in children under 5 years of age, with a tendency to affect male individuals. Five-year survival rate is approximately 70%, with similar rates in newborns. Association with specific syndromes has been documented. The most common clinical presentation is asymptomatic, making tumour markers such as alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin very useful to attain a diagnosis and specially in treatment follow-up, although they are not considered pathognomonic findings in these kind of tumours. Imaging studies and confirmatory biopsy are necessary to establish the correct diagnosis. Treatment is based in a combination of surgery and chemotherapy, leaving radiotherapy to poor prognosis cases.

Keywords

Hepatoblastoma, tumour, liver, alpha-fetoprotein

Introducción

El hepatoblastoma (HB) es el tumor hepático maligno más frecuente en la infancia y representa el 1-2% de todos los tumores infantiles. Su incidencia anual es de 1 caso por millón de niños menores de 15 años. Son más frecuentes en el sexo masculino (con una relación de 2:1)¹⁻⁶.

El 68% de los casos se diagnostican en los 2 primeros años de vida, y raramente aparece después de los 5 años, al contrario de lo que ocurre con el carcinoma hepatocelular (CHC), que suele presentarse en la segunda infancia y adolescencia^{6,7}.

La tasa de supervivencia a los 5 años es del 70%, con resultados similares en neonatos⁷.

El método de estadificación más utilizado actualmente es el PRE-Treatment EXTent (PRETEXT), que aplica una puntuación, previamente a la realización de cualquier tipo de tratamiento, según su localización (dividiendo el hígado en 4 sectores: 2 derechos y 2 izquierdos), además de la indicación de afectación de la vena cava retrohepática o las venas hepáticas, la vena porta o sus ramas principales, la extensión intraabdominal extrahepática y a distancia^{1,2,7}.

El grupo Childhood Hepatic Tumor International Collaboration (CHID), integrado por International Childhood Liver Tumors Strategy Group (SIOPEL), Children's Oncology Group (COG), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie and Hämatologie (GPOH) y Japanese Study Group for Pediatric Liver tumor (JPLT), tras combinar los datos de 8 ensayos clínicos, determinó los siguientes factores adversos: puntuación PRETEXT elevada, presencia de enfermedad primaria multifocal, afectación macrovascular, afectación de la vena porta, presencia de tumor extra-hepático, rotura del tumor y metástasis, concentración baja de AFP en el momento del diagnóstico y edad >2 años⁷.

Mientras que el CHC se desarrolla sobre un hígado ya dañado, el HB asienta sobre un hígado con histología y funcionamiento normal¹. Histológicamente, está compuesto de parénquima hepático epitelial (células embrionarias o células fetales más diferenciadas) y componente mesenquimal. Algunos tumores también pueden presentar células indiferenciadas (anaplásicas). Los tumores compuestos por células fetales puras parecen relacionarse con un mejor pronóstico⁶.

Su etiología es incierta, aunque su asociación con algunos síndromes genéticos (síndrome de Beckwith-Wiedemann, trisomía 18 o 21, síndrome de acardia fetal, síndrome de Li-Fraumeni o poliposis adenomatosa familiar) y factores ambientales es bien conocida^{1,6,7}.

La mayoría de estos tumores se presentan como una masa abdominal única y asintomática, pero en ocasiones pueden acompañarse de distensión, dolor abdominal, vómitos, anorexia y pérdida de peso. Los exámenes complementarios de laboratorio pueden demostrar la presencia de trombocitosis (en el 80% de los casos), con función hepática normal¹. El marcador serológico más sensible e importante para el diagnóstico es la alfafetoproteína (AFP)⁷. También pueden ser productores de gonadotropinas; en este caso, se presentarán con una clínica de pubertad precoz^{1,6}.

Las imágenes radiológicas (ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética) son necesarias para determinar los márgenes y su exacta localización dentro del hígado. En ocasiones también precisan una biopsia confirmatoria¹.

Caso clínico

Recién nacida que ingresa derivada desde otro hospital por prematuridad.

Antecedentes obstétricos

Embarazo controlado, gestación gemelar espontánea (segunda gemela). Ecografías prenatales normales. Cesárea por inicio de parto espontáneo a las 32 + 4 semanas de edad gestacional y presentación podálica del primer gemelo.

Antropometría

Peso 1,840 kg (p64), longitud 42 cm (p43), perímetro craneal 29,5 cm (p37) (según las curvas gemelares de García-Dihinx et al., 2003). No precisó reanimación. Test de Apgar 8/9.

Se inició nutrición enteral trófica en las primeras 24 horas de vida, tras lo cual comenzó con vómitos no biliosos, que persistieron 48 horas después de mantenerse a dieta absoluta, junto con una distensión abdominal progresiva y una defensa peritoneal en el hipocondrio derecho, donde se palpó una tumoración dura.

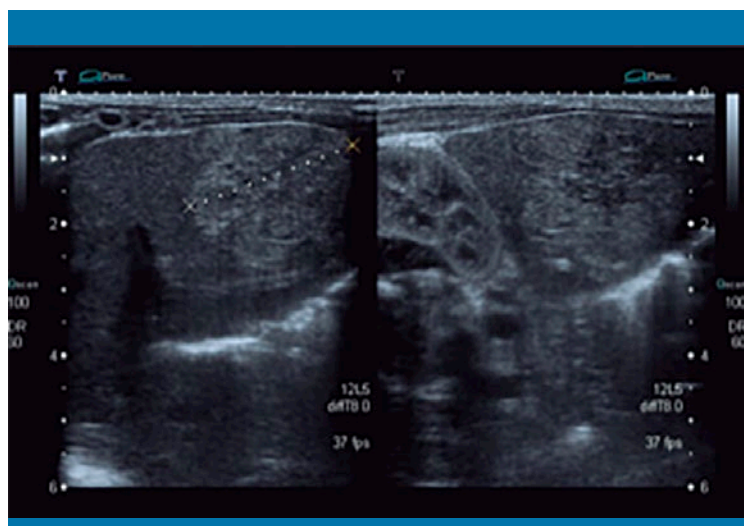


Figura 1a

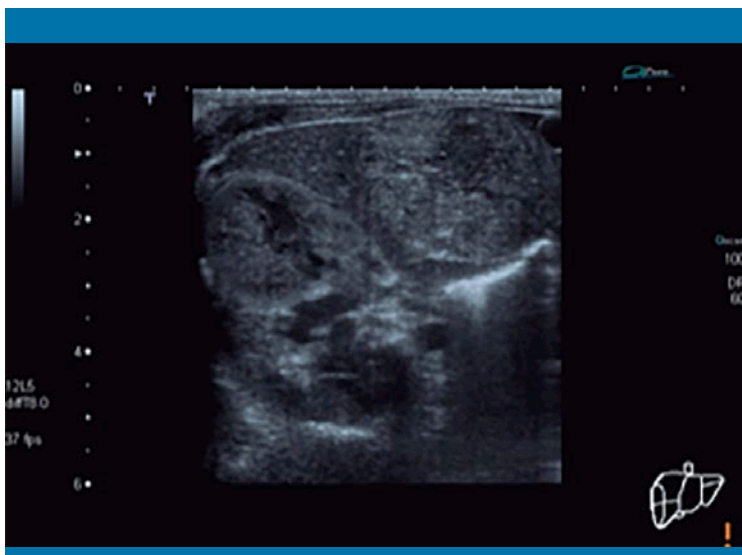


Figura 1b

Ante la sospecha de una enterocolitis necrosante (ECN), se realizó una radiografía abdominal, en la que no se hallaron signos sugestivos de esta afección, pero sí un hígado aumentado de tamaño que llegaba a la fosa iliaca derecha, en correlación con la masa palpada en la exploración física. En la ecografía abdominal se visualizó una lesión sólida en el lóbulo hepático derecho (segmento 6/7), con un diámetro >3 cm, contornos lobulados bien definidos e hiperecogénica, sugestiva de HB (figuras 1a y b).

Se realizó una analítica, en la que se detectaron una función hepática normal y unas cifras de AFP de 1.210 ng/mL (valores normales para la edad: 134.734 ± 41.444 ng/mL)^{4,5}.

Ante la sospecha de HB se contactó con el servicio de oncología del hospital de referencia, donde se confirmó el diagnóstico de HB y se realizó tratamiento: extirpación quirúrgica y ciclos de tratamiento quimioterápico.

Actualmente continúa realizándose controles en el hospital de referencia donde recibió tratamiento, sin recidivas hasta el momento.

Discusión

Aunque el HB es un tumor poco frecuente, se ha registrado un aumento de la incidencia en niños prematuros, sobre todo los que presentan un peso <1.000 g al nacimiento. Algunos estudios epidemiológicos han observado que el 58% de los cánceres en supervivientes con un peso <1.000 g al nacer correspondían a HB, de forma independiente de la edad gestacional^{1,3}.

Turcotte et al.³ realizaron un estudio que pretendía analizar qué factores perinatales podían asociarse a la mayor incidencia de HB en niños con bajo peso al nacer. En el grupo casos se incluyeron pacientes diagnosticados de HB entre los 0 y los 6 años, y en el grupo control los pacientes seleccionados al azar del registro de nacimiento de Estados Unidos. Se sugirió que la mayor necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatal y de aplicación de medidas agresivas en niños de bajo peso al nacer (radiación, transfusiones, nutrición parenteral, fármacos con propiedades mutagénicas...), así como la administración de oxígeno, que incrementaría la producción de radicales tóxicos, podrían influir sobre un hígado inmaduro. Sin embargo, no se ha podido aclarar exactamente la relación con medidas perinatales concretas o si, por el contrario, podría deberse a la acumulación de todas ellas. Por otro lado, también se observó una mayor necesidad de adoptar estas medidas agresivas en el grupo control, lo cual hizo pensar en otras causas intrínsecas que hicieran que estos niños estuvieran más enfermos al nacer. Se necesitan más estudios para confirmar todas estas hipótesis³.

La AFP es un marcador que se produce en el hígado fetal sano, por lo que normalmente se encuentra elevada en niños antes del primer año de vida, sin alcanzar cifras estables hasta llegado ese momento. Por ello, la determinación de valores de AFP elevados de forma aislada no es útil para la sospecha diagnóstica de HB. Por el contrario, diversos estudios sí han demostrado su utilidad para predecir un mayor riesgo de mortalidad, sobre todo con un valor <100 ng/mL, o 100-1.000 ng/mL para lactantes². Tanto es así, que el Children's Hepatic Tumors International Collaboration elaboró un sistema de estratificación para utilizarlo en ensayos clínicos internacionales que tiene en cuenta la puntuación PRETEXT y los valores de AFP^{1,4,5}.

En este caso en concreto, podríamos decir que la paciente presentaba desde el inicio un tumor de bajo riesgo, teniendo en cuenta los valores de AFP que presentó en el momento del diagnóstico.

El tratamiento principal se basa en la combinación de quimioterapia y cirugía, dado que son escasos los tumores que pueden ser resecaados en su totalidad debido a su tamaño, localización o extensión. La radioterapia queda relegada al tratamiento de las metástasis pulmonares no resecaables y como tratamiento paliativo¹.

Conclusiones

Aunque la mayoría de los casos de HB se producen en menores de 5 años (88%), debemos resaltar la precocidad de su presentación y el sexo. En el presente caso, es posible que no exista tanta relación entre la aparición del tumor con las medidas terapéuticas perinatales que se proponen en la bibliografía como factores de riesgo. Por ello, se empieza a hablar ya de una posible susceptibilidad genética subyacente, en pacientes de bajo peso, con aparición del tumor de forma precoz.

Aunque la clínica era compatible con el caso descrito, no debemos olvidar otro cuadro más frecuente en esta etapa de la vida que produce una sintomatología similar, como es la ECN.

La mayor parte de la bibliografía coincide en definir la AFP como el marcador serológico más importante relacionado con este tipo de tumores, sin olvidar que hasta el año de vida va a presentar normalmente unos valores más elevados. Nos permitiría sospechar el diagnóstico inicial ante la presencia de una masa hepática junto con valores seriados de AFP que se elevan progresivamente, así como determinar la respuesta al tratamiento. Por el contrario, en diversos estudios se ha demostrado que unos valores de AFP disminuidos en el momento del diagnóstico conllevan un peor pronóstico a largo plazo. ■

Bibliografía

1. García-Miguel P, López Santamaría M. Estado actual del diagnóstico y tratamiento del hepatoblastoma. *Clin Transl Oncol*. 2005; 7(7): 328-334.
2. Meyers RL, Rowland JR, Krailo M, Chen Z, Katzenstein HM, Malogolowkin MH. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53(6): 1.016.
3. Turcotte LM, Georgieff MK, Feusner JH, Tomlinson GE, Malogolowkin MH, Krailo MD, et al. Neonatal medical exposures and characteristics of low birth weight hepatoblastoma cases: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(11): 2.018-2.023.
4. Wu JT, Book L, Sudar K. Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res*. 1981; 15: 50-52.
5. Blohm MEG, Vesterling-Hörner D, Calaminus G, Göbel U. Alpha-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998; 15: 135-142.
6. Suriawinata AA, Thung SN. Pathology of malignant liver tumors. *Clin Liver Dis*. 2002; 6(2): 527-54. [Consultado en diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
7. PDQ® sobre el tratamiento pediátrico. PDQ Tratamiento del cáncer de hígado infantil. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: 17/05/2019. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/higado/pro/tratamiento-higado-infantil-pdq>. Fecha de acceso: 27/05/2019.