

ENCEFALOPATÍA HIPERAMONIÉMICA Y HEPATOCARCINOMA FIBROLAMELAR

CINTIA BERGER¹, PABLO DIMANT¹, LAURA HERMIDA¹, FRANCISCO PAULIN¹,
MATÍAS PEREYRA², MARIANA TEJO²

¹Servicio de Clínica Médica, Unidad 17, División A, ²Servicio de Anatomía Patológica,
Hospital Juan A Fernández, Buenos Aires

Resumen Presentamos el caso de una mujer de 22 años con hepatocarcinoma fibrolamelar agresivo, metastásico, de rápida evolución y con una rara forma de comienzo, como una encefalopatía hiperamoniémica. El hepatocarcinoma fibrolamelar es un tumor hepático raro, que se presenta en pacientes jóvenes, sin antecedentes de hepatopatía viral o cirrótica. Su etiología es desconocida, y tradicionalmente fue considerado como de mejor pronóstico que el carcinoma hepatocelular clásico.

Palabras clave: encefalopatía hiperamoniémica, hepatocarcinoma fibrolamelar

Abstract *Hyperammonemic encephalopathy and fibrolamellar hepatocellular carcinoma.* We present the case of a young woman, 22 years old, with an aggressive form of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. She began with the signs and symptoms of a hyperammonemic encephalopathy, an uncommon form of presentation. Fibrolamellar carcinoma is a rare liver tumor, which affects young patients without previous liver disease. Its etiology is unknown, and it has been considered as a tumor with a better prognosis than the classic hepatocellular carcinoma.

Key words: hyperammonemic encephalopathy, fibrolamellar carcinoma

El hepatocarcinoma es el tumor primario de hígado más frecuente. Es un tumor agresivo, con una supervivencia desde el diagnóstico de 6 a 20 meses. La variante fibrolamelar presenta mejor supervivencia. Se presenta como masa hepática voluminosa en adolescentes o adultos jóvenes. La cirrosis, los marcadores virales, el abuso de alcohol y la alfafetoproteína no están habitualmente presentes. El hepatocarcinoma fibrolamelar tiene mal pronóstico si se presenta de inicio con metástasis, y plantea un diagnóstico diferencial para las encefalopatías hiperamoniémicas con lesión focal sólida hepática.

Caso clínico

Mujer de 22 años, que es derivada a Clínica Médica desde el Servicio de Ginecología de nuestro Hospital. Allí estaba internada por masa abdominal retro uterina, hígado palpable y ascitis. En el último año, luego de un parto normal, presenta progresiva pérdida de peso, constipación y vómitos ocasionales. Por acentuarse los síntomas en el último mes con distensión abdominal, consulta y se interna con sospecha de tumor de ovario. Durante la internación en el Servicio de

Ginecología presenta a las 48 horas deterioro del sensorio, por lo que pasa a Clínica Médica.

Ingresó vigil, desorientada, con perseveraciones verbales. Hiporreflexia generalizada y *flapping*. Abdomen distendido, con hepatomegalia nodular de bordes irregulares y signos de ascitis. A las 72 horas se encuentra en coma, sin deficiencias motoras; movimientos óculo-encefálicos, reflejos corneanos, fotomotor y consensual, y reflejo nauseoso conservados.

Exámenes de laboratorio: TGP: 70 UI/l; TGO: 52 UI/l; fosfatasa alcalina: 95 UI/l, bilirrubina total: 0.2 mg%; CA 125: 434 U/ml (h 35); alfafetoproteína 34.2 UI/ml (h 7); gonadotropina coriónica humana: negativa; CEA, CA19 9 normales. Amonio 254 (h 30); tiempo de protrombina (TP) 60%; APTT 29; Factor V 65%. Calcio, fósforo y magnesio normales. Serologías virales negativas. FAN, ASMA, LKM, AMA negativos. Anticuerpos anti Hu / Yo/ Ri / y Tr, negativos. Líquido ascítico hemorrágico, con citológico y cultivos del mismo, negativos.

TAC cerebro, RMN cerebro, LCR y fondo de ojo sin particularidades. EEG: ausencia de actividad alfa. Actividad theta bilateral de bajo voltaje; paroxismos delta irregulares, intermitentes y bifrontales. TAC tórax, abdomen y pelvis: adenomegalias mediastinales. Hepatomegalia heterogénea, con contornos polilobulados; calcificaciones en el domo. Áreas hipodensas con componente necrótico en la mayor parte del lóbulo derecho, compatibles con metástasis (Fig. 1). Ascitis. Masa pelviana polilobulada que desplaza útero vejiga y recto. Implantes peritoneales.

Ecografía abdominal con eco Doppler venoso: trombosis de vena esplénica.

Punción aspiración de masa hepática: examen citológico compatible con carcinoma de células germinales o hepatocarcinoma. Inmunohistoquímica: hepatocarcinoma o tumor de seno endodérmico, variedad hepatoide.

Recibido: 1-XII-2011

Aceptado: 29-V-2012

Dirección postal: Dra. Laura Hermida, Servicio de Clínica, Hospital Juan A. Fernández, Cerviño 3356, 1425 Buenos Aires, Argentina
e-mail: laurahermida@fibertel.com.ar

Frente a la gravedad del cuadro, se decide comenzar quimioterapia (bleomicina, etopósido y cisplatino) para tumores germinales. La paciente recibe dos dosis de tratamiento y fallece.

Los datos pertinentes de la autopsia son: hígado de 3200 g. En la superficie, múltiples lesiones blanquecinas de bordes netos de 2.5 cm de diámetro mayor. Al corte, el lóbulo derecho presenta voluminosa formación tumoral blanco amarillenta de 22 x 18 x 8 cm, con áreas necróticas de aspecto nodular.

Microscopía: tumor hepático constituido por células de gran tamaño, con citoplasma eosinófilo y nucléolos prominentes, dispuestas en playas y trabéculas separadas por tejido fibroso de aspecto lamelar que se tiñe con las coloraciones para colágeno (Fig. 2 A). La inmunomarcación muestra Hep Par 1 (*Hepatocyte Paraffin 1*): (+) (Fig. 2 B); alfafetoproteína (+) < 10%; AE1-AE3 (+); CK7 (+); Vim (-); S100 (-); HMB45 (-).

Se concluye con el diagnóstico de: hepatocarcinoma fibrolamelar con metástasis en mediastino, diafragma, epiplón, esófago, páncreas, vesícula, vejiga, ovarios, útero y recto.

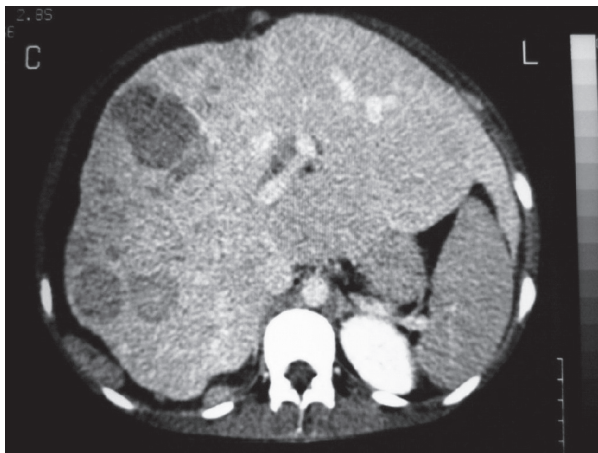


Fig. 1.- TAC de abdomen: hepatomegalia de bordes irregulares con múltiples imágenes nodulares.

Discusión

La presentación agresiva con metástasis múltiples y encefalopatía hiperamoniémica no suele ser la esperada para el hepatocarcinoma fibrolamelar. Sin embargo, presentamos un caso con necropsia que confirma dicho diagnóstico.

Al ingreso, la encefalopatía de la paciente planteó los siguientes diagnósticos diferenciales: causa estructural, metabólica o paraneoplásica. La RMN de cerebro con contraste y la punción lumbar descartaron la primera. La encefalopatía tipo Wernicke se excluyó por la falta de respuesta al tratamiento con altas dosis de tiamina. En cuanto a la encefalopatía paraneoplásica, nuestra enferma no presentaba la forma clásica, donde los síntomas son previos a la detección de una masa tumoral, o con tumores en etapas iniciales. Además, el LCR resultó normal; en la encefalopatía paraneoplásica suele ser inflamatorio. Por último, para descartar encefalopatía paraneoplásica, que puede coexistir con RMN de cerebro normal, se solicitaron anticuerpos anti Hu / Yo / Ri / y Tr, que fueron negativos¹.

Nos queda, finalmente, postular la hiperamoniemia como causa de la encefalopatía. En nuestro caso, la encefalopatía no es vinculable a hepatitis aguda con falla hepática, ni a hepatopatía en fase de cirrosis ya que se presenta con TGO y TGP con mínimo aumento, sin ictericia y con marcadores de función hepática sin insuficiencia (TP 60%; Factor V 65%). En la anatomía patológica no se encontró cirrosis. La presencia de trombosis de la esplénica en la ecografía con Doppler no es suficiente para justificar un *shunt* porto-sistémico, vena porta sin trombos en la autopsia. De tal modo, proponemos en este caso como mecanismo de la hiper-amoniemia al *shunt* intrahepático. Este se produce porque las células inflamatorias y sobre todo las neoplásicas, que ocupan buena parte del hígado con el tumor, resultan incompetentes para realizar el *clearance*

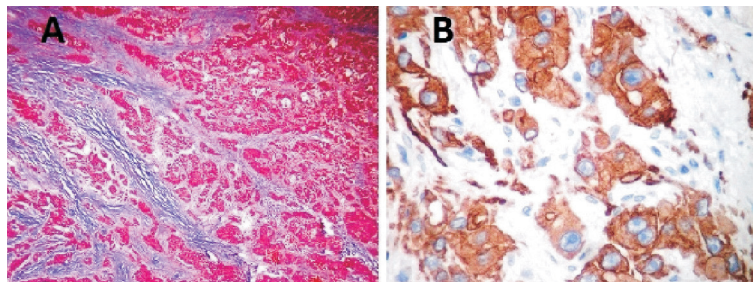


Fig. 2.- A. Tinción de tricrómico que evidencia las bandas laminares de tejido fibroso. B. Positividad citoplasmática para Hep-Par 1 que muestra el origen hepático de las células tumorales.

Las Figuras pueden apreciarse en color en: www.medicinabuenaosaires.com

de compuestos nitrogenados, con aumento del amonio. Luego de revisar la literatura, hemos encontrado solo un caso de hepatocarcinoma fibrolamelar causante de encefalopatía hiperamoniémica².

El hepatocarcinoma fibrolamelar fue descrito por primera vez en 1958 por Edmonson como un subtipo del hepatocarcinoma³. Actualmente es considerado como una entidad distinta al hepatocarcinoma⁴. De etiología desconocida, afecta a jóvenes con hígado previamente sano, no relacionado a virus B y C, ni a hepatopatías cirróticas^{5, 6}. En la inmunohistoquímica expresa marcadores de hepatocitos y células de los conductos biliares, siendo rara la de alfafetoproteína. En nuestro caso, la presencia en tejido de alfafetoproteína menor al 10%, justifica su leve aumento sérico (34.2 UI/ml). El carcinoma fibrolamelar puede aumentar el dosaje de vitamina B12 (no contamos con el mismo en la paciente). Dicha vitamina serviría como marcador de recidiva tumoral^{7, 8}. El carcinoma fibrolamelar se asoció tradicionalmente a mejor pronóstico que el hepatocarcinoma debido a la edad, presentación en jóvenes y a la ausencia de cirrosis. Los pacientes que, como el nuestro, se presentan ya con metástasis, tienen un pronóstico sombrío, con supervivencias a cinco años < 15%⁹. La supervivencia media del carcinoma fibrolamelar es 12 -14 meses, comparada con 8-9 meses del hepatocarcinoma clásico¹⁰. En esta forma, con resección quirúrgica la supervivencia a 5 años es de 37 a 76%, al igual que con el trasplante.

Nuestro caso muestra que el carcinoma fibrolamelar con metástasis tempranas tiene mal pronóstico y que, aunque la encefalopatía hiperamoniémica por *shunt* intrahepático es sumamente rara, debe recordarse como forma de presentación. En la revisión de

la literatura encontramos solo un caso con idéntico comienzo clínico.

Conflictos de interés: No hay conflictos de interés que declarar.

Bibliografía

1. Dalmau J, Rosenfeld MR, Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327-40.
2. Sethi S, Tajeja N, Singh J, et al. Hyperammonemic encephalopathy: a rare presentation of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Am J Med Sci* 2009; 338: 522-4.
3. Edmonson HA. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. *Arch Dis Child* 1956; 1: 168-86.
4. Hamilton SR, Aaltonen LA (ed). Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: Pathology and genetics of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000, p 159-72.
5. Stephen C, Ward, MD, Waxman S. Fibrolamellar Carcinoma: A review with focus on genetics and comparison to other malignant primary liver tumors. *Semin Liver Dis* 2011; 31: 61-70.
6. Craig JR, Peters RL, Edmonson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinic pathologic features. *Cancer* 1980; 46: 372-9.
7. Waxman S, Gilbert HS. A tumor-related vitamin B12 binding protein in adolescent hepatoma. *N Engl J Med* 1973; 289: 1053-6.
8. Waxman S, Liu CK, Schreiber C, Helson L. The clinical and physiological implications of hepatoma B12-binding proteins. *Cancer Res* 1977; 37: 1908-14.
9. Stipa F, Yoon SS, Liao KH, et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 1331-8.
10. Epstein Be, Pajak TF, Haulk TL, Herpst JM, Order SE, Abrams RA. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognostic features and natural history. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 22-8.

Nothing great was ever achieved without enthusiasm.

Nunca se consiguió nada sensacional sin entusiasmo.

Ralph Waldo Emerson (1803-1882)