

Carcinoma hepatocelular en una paciente afectada de hemocromatosis hereditaria sin cirrosis

M. Pellisé, J. González-Abraldes, M. Navasa, R. Miquel^a y M. Bruguera

Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives y ^aServicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Barcelona.

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular en los pacientes afectados de hemocromatosis hereditaria en fase de cirrosis es una de las complicaciones con mayor mortalidad y puede aparecer a pesar de haber movilizado el exceso de hierro con sangrías. Habitualmente se considera que el carcinoma hepatocelular incide siempre sobre hígados cirróticos por lo que las medidas para el diagnóstico precoz de esta complicación tan sólo se recomiendan en este grupo de pacientes. Presentamos el caso de una paciente de 69 años afectada de hemocromatosis sin cirrosis, que habiendo seguido tratamiento deplectivo adecuado, desarrolló 6 años más tarde un carcinoma hepatocelular. Esta observación debe añadirse a 12 casos publicados en la bibliografía y justifica examinar cuál debe ser la actitud más adecuada para el diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular, en los pacientes afectados de hemocromatosis hereditaria, independientemente de si padecen o no cirrosis.

HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN A PATIENT WITH NON-CIRRHOTIC HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS

Hepatocellular carcinoma in patients with hereditary hemochromatosis in the cirrhotic phase is one of the complications causing greatest mortality and may present in spite of removal of excess iron by bloodletting. Hepatocellular carcinoma is usually considered to occur in cirrhotic livers and consequently measures for the early diagnosis of this complication are only recommended in this type of patient. We present the case of a 69-year-old female patient with non-cirrhotic hemochromatosis who, 6 years after undergoing successful treatment, developed hepatocellular carcinoma. This observation should be added to the 12 cases published in the literature. Criteria should be established for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with hereditary hemochromatosis, irrespective of whether they have cirrhosis.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 132-134)

Correspondencia: Dr. M. Bruguera.
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Recibido el 4-9-2000; aceptado para su publicación el 4-10-2000.

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad que se caracteriza por un aumento en la absorción intestinal de hierro cuyo exceso se deposita en diversos órganos. En el hígado provoca fibrosis que puede progresar a cirrosis y en ocasiones a carcinoma hepatocelular. Se ha descrito que el riesgo de desarrollar esta neoplasia en pacientes con hemocromatosis es 200 veces superior al de la población general¹. Habitualmente el carcinoma hepatocelular se injerta sobre una cirrosis y sólo excepcionalmente sobre un hígado no cirrótico². El tratamiento con flebotomías es capaz de frenar o incluso revertir la lesión histológica hepática en los pacientes sin cirrosis lo que determina una probabilidad de supervivencia igual a la de la población general². Se ha sugerido, además, que la eliminación del exceso de hierro prevendría el desarrollo de carcinoma hepatocelular². Presentamos el caso de una paciente afectada de hemocromatosis, que sin haber desarrollado una cirrosis y habiendo normalizado los depósitos de hierro con tratamiento mediante flebotomías, desarrolló un carcinoma hepatocelular.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente de 69 años de edad sin hábitos tóxicos y sin antecedentes de hemopatía, transfusiones ni sobrecarga oral de hierro. No tenía antecedentes familiares de hepatopatía crónica, diabetes mellitus ni cardiopatía. En 1991 fue diagnosticada en otro hospital de hemocromatosis hereditaria por datos bioquímicos y biopsia hepática, a raíz de un cuadro de astenia y artralgias de varios años de evolución. La biopsia hepática mostró, además de una hemosiderosis masiva, fibrosis portal. Se instauró tratamiento con flebotomías semanales lo que permitió normalizar, a los 14 meses, las cifras de ferritina y de saturación de la transferrina. Durante el seguimiento la paciente no presentó ninguna otra sintomatología asociada a la hemocromatosis excepto las artralgias que persistieron.

En noviembre de 1997 fue remitida a nuestro servicio por un cuadro de dolor persistente en hipocondrio derecho y malestar general. En la exploración física tan sólo destacaba una mínima hepatomegalia. En la analítica destacaba una leve elevación de las transaminasas (AST/ALT 110/75U/l), bilirrubina total de 0,7 mg/dl, albúmina de 4,5 mg/dl, tasa de protrombina del 98%, alfafetoproteína de 6800 ng/ml, ferritina de 14,27 µmg/dl. La ecografía abdominal puso de manifiesto una lesión hiperecogénica de 5 cm, con halo hipoecoico, en el segmento 6, siendo el resto de parénquima hepático de ecoestructura homogénea y la vena porta permeable. La tomografía computarizada evidenció un nódulo hipodenso que captaba contraste en fase arterial, de 5 cm, en los segmentos 5-6 y la arteriografía confirmó la existencia de un nódulo bien definido, de 5 cm, localizado en la porción más distal del lóbulo hepático derecho, siendo todo ello compatible con el diagnóstico de carcinoma hepatocelular. En ausencia de hipertensión portal (el cateterismo de las venas suprahepáticas demostró un gradiente de presión venosa hepática de 3 mmHg), y con una función hepatocelular dentro de la normalidad, se decidió realizar una resección tumoral con segmentectomía 5-6. La pieza quirúrgica evidenció un nódulo encapsulado con histología de carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado (fig. 1). El resto de

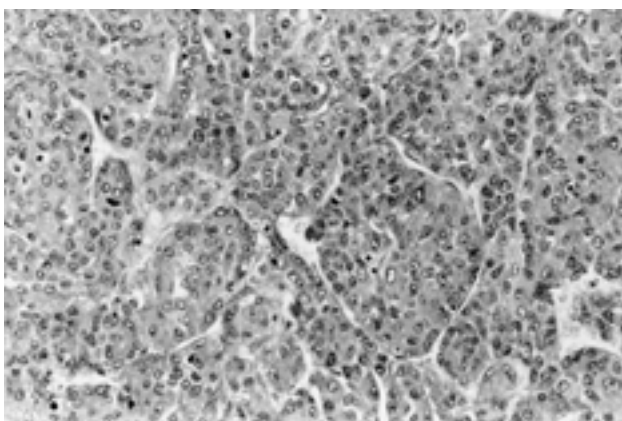


Fig. 1. Carcinoma hepatocelular de tipo trabecular moderadamente diferenciado (HE, $\times 220$).



Fig. 2. Parénquima hepático no tumoral con fibrosis portal, discreta inflamación de los espacios porta y ausencia de alteración en la membrana limitante (HE, $\times 100$).

parénquima presentaba septos fibrosos con inflamación crónica moderada sin evidenciar ningún dato sugerente de cirrosis (fig. 2). La tinción de Perls descartó la existencia de hierro tanto en el tejido tumoral como en el resto del parénquima. El estudio genético realizado *a posteriori* confirmó el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria, siendo la paciente homocigota para la mutación Cys282Tyr del gen HFE. La evolución ha sido favorable, no evidenciándose recidiva ni disfunción hepática a los 16 meses de la intervención.

DISCUSIÓN

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por un aumento en la absorción intestinal de hierro y posterior acumulación en hígado y otros órganos. La alteración genética que se asocia a la enfermedad de forma más prevalente es la mutación Cys282Tyr del gen HFE del cromosoma 6 en estado homocigoto³. En la población caucásica se calcula una incidencia de la enfermedad de 1/200 y un 10% de la población es portadora de esta mutación genética⁴.

La aparición de carcinoma hepatocelular en la hemocromatosis se ha considerado exclusiva de los pacientes con

cirrosis; por ello, los programas de cribado de carcinoma hepatocelular se han centrado en los pacientes que habían desarrollado cirrosis antes del tratamiento de su enfermedad. A pesar de esto, en los últimos años se han publicado 12 casos de carcinoma hepatocelular injertado sobre hígado no cirrótico⁵⁻¹⁰ como el de la paciente que nos ocupa. Los 12 casos descritos eran varones mayores de 55 años de edad con biopsia inicial de fibrosis sin cirrosis excepto en uno⁵ que tenía cirrosis al inicio pero que revirtió a fibrosis con el tratamiento. Todos los pacientes habían seguido tratamiento con flebotomías logrando la depleción completa de los depósitos de hierro. El carcinoma se diagnosticó a raíz de alteraciones analíticas o clínicas entre 5 y 25 años de haber iniciado el tratamiento con sangrías. En todos los casos se trató de un nódulo único que asentaba sobre hígados sin fibrosis ni depósitos hepáticos de hierro excepto en un caso en que existía una mínima fibrosis y sobrecarga de hierro⁶.

Estas observaciones no cuestionan, sin embargo, el criterio generalizado de que sólo los pacientes cirróticos deben ser sometidos a un cribado sistemático de la aparición de carcinoma hepatocelular para poder aplicar tratamientos radicales: resección quirúrgica, inyección percutánea de alcohol o trasplante hepático. En realidad la baja incidencia de carcinoma hepatocelular en la hemocromatosis sin cirrosis tratada adecuadamente, no justifica la recomendación de someter a un despistaje sistemático del carcinoma hepatocelular durante el seguimiento. No obstante, es probable que en determinados subgrupos de estos pacientes, como por ejemplo varones con edad superior a 50 años y con factores de riesgo asociados como infección por virus hepatotrofos y consumo de alcohol¹¹, sea aconsejable dicho cribado. Tampoco queda bien establecido cómo debe efectuarse el seguimiento de estos pacientes. La determinación repetida de alfafetoproteína es poco útil ya que es poco sensible⁸, y la ecografía, aunque de elección, es difícil de justificar cuando la incidencia de carcinoma hepatocelular es muy baja, por la sobrecarga asistencial que conlleva.

En cualquier caso parece evidente que la depleción de hierro y la ausencia de cirrosis no excluyen la aparición de carcinoma hepatocelular ya sea porque la carcinogénesis ya se haya iniciado o porque coexistan factores favorecedores como alcohol y virus^{8,11}. Sería importante efectuar estudios dirigidos a detectar aquellos factores de riesgo asociados a la aparición de carcinoma hepatocelular en pacientes no cirróticos con hemocromatosis que permitan definir con precisión los subgrupos de elevado riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular y poder así centrar los programas de cribado en éstos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1256-1262.

2. Niederau C, Fisher R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107-1119.
3. Worwood M. Revisiting various iron overload syndromes after the haemochromatosis gene discovery. *Hepatology* 1998; 28: 2627.
4. Olynyk JK. Hereditary haemochromatosis: diagnosis and management in the gene era. *Liver* 1999; 19: 7380.
5. Blumberg RS, Chopra S, Ibrahim R, Crawford J, Farraye FA, Zeldis JB et al. Primary hepatocellular carcinoma in idiopathic hemochromatosis after reversal of cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1399-1402.
6. Goh J, Callaghy G, McEntee G, O'Keane JO, Bomford A, Crowe J. Hepatocellular carcinoma arising in the absence of cirrhosis in genetic haemochromatosis: three case reports and review of literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 915-919.
7. Fellows W, Stewart M, Jeffcoate WJ, Smith PG, Toghill PJ. Hepatocellular carcinoma in primary haemochromatosis in the absence of cirrhosis. *Gut* 1988; 29: 1603-1606.
8. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouariq J et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993; 104: 228-234.
9. De Tomas J, Louredo A, Turegano F. Hepatocellular carcinoma in a noncirrotic coal miner with secondary haemochromatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 633-634.
10. Thompson NP, Stansby G, Jarmulowicz M, Hobbs KE, McIntyre N. Hepatocellular carcinoma arising in non-cirrhotic haemochromatosis. *HPB Surg* 1995; 8: 163-166.
11. Kew NM. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hereditary hemochromatosis: occurrence in noncirrhotic liver. *Hepatology* 1990; 11: 1086-1088.

FE DE ERRORES

En el número de enero del presente año (Vol. 24, Número 1) apareció un error en la Figura 4 del artículo "Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroides: posición de los inhibidores de la COX-2".

El algoritmo correcto debía ser el que a continuación detallamos.

