

Hepatocarcinoma en Gemelos idénticos en Chile: Reporte de un caso

Dr. Christian Caglevic (1), Dra. Shirley Silva (2), Dr. Mauricio Mahave (1), Dra. Javiera Torres (3), Dr Christian Rolfo (4), Dr. Jorge Gallardo (5), Dra. Paula Carrasco (6)

(1) Oncólogo Médico Fundación Arturo López Pérez, Santiago, Chile, (2) Residente Oncología Radioterapia, Universidad de Valparaíso, Chile, (3) Anatómo Patólogo Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile (4) Oncólogo Médico, Jefe de Unidad de Desarrollo Temprano de Drogas – Estudios Fase I, Hospital Universitario de Antwerp, Amberes, Bélgica, (5) Oncólogo Médico Clínica Las Condes, Santiago, Chile, (6) Oncología Radioterapia, Clínica Alemana, Temuco, Chile.

Correspondencia a Dr Christian Caglevic

Fundación Arturo López Pérez,

Unidad Oncología Médica

Rancagua 878, Providencia, Santiago, Chile

oncodemia@yahoo.com

caglevicc@falp.org

Resumen:

El cáncer hepático es la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial, siendo el hepatocarcinoma (HCC) el tumor maligno primario hepático más frecuente, con un pronóstico habitualmente desfavorable, incidencia creciente y relación bien documentada con factores de inflamación crónica del tejido hepático. A pesar de que la historia familiar se ha identificado como factor de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma, su significado en términos de etiopatogénesis y pronóstico está poco dilucidado. Con el afán de aportar en esta discusión reportamos el caso clínico de dos gemelos idénticos con hepatocarcinoma, diagnosticados ambos en un corto período de tiempo, aportando datos clínicos relevantes, relacionándolos con otros reportes de la literatura que podrían aportar al entendimiento más profundo de esta enfermedad.

Introducción:

El cáncer hepático es la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial (9.1% del total, con 746.000 muertes en 2012), posee una incidencia que representa el quinto cáncer más frecuente en hombres (7.5% del total) y el noveno en mujeres (3.4%), con un pronóstico desfavorable (mortalidad/incidencia: 0.95) e incidencia creciente (1). El hepatocarcinoma (HCC) representa un 70%-85% de todos los cánceres hepáticos primarios diagnosticados (2), su aparición se ha asociado principalmente a cirrosis hepática relacionada con infección crónica por virus hepatitis B (siendo responsable de un 50-80% de los HCC), además de infección crónica por virus hepatitis C, cirrosis hepática secundaria a alcoholismo y esteatohepatitis no alcohólica, así como también otros factores dentro de los que se incluyen las aflatoxinas y otras micotoxinas, diabetes, obesidad y hemocromatosis hereditaria (3-5).

Se ha asociado además la historia familiar del cáncer hepático primario con HCC, y un efecto sinérgico con la infección del virus hepatitis B (6,7), siendo la transmisión vertical del virus la probable vía de transmisión en regiones endémicas (8).

Si bien se ha asociado la relación de la historia familiar como un factor de riesgo para el desarrollo de HCC habiéndose reportado casos de HCC en hermanos (9,10), para muchos autores la contribución genética familiar viene dada por una susceptibilidad a factores ambientales carcinogénicos y se desconocen muchos de los mecanismos de etiopatogénesis involucrados en la enfermedad (8). Presentaremos a continuación el reporte de HCC en gemelos idénticos con el fin de contribuir en la discusión del rol de los factores genéticos y ambientales en la carcinogénesis de este tumor.

Reporte de casos

Paciente A: Paciente de género masculino de 65 años de edad, proveniente de Temuco (Sur de Chile), con antecedentes médicos de hipertensión arterial, Diabetes Mellitus tipo 2, y colecistectomía por colecistolitiasis. Consultó el 16 de agosto del 2013 por dolor punzante en hipocondrio derecho intenso. Al examen físico de ingreso destacaba hepatomegalia dolorosa a la palpación sin otros hallazgos relevantes.

Se inició estudio con ecotomografía de abdomen y pelvis (08-2013) encontrándose una lesión focal en lóbulo hepático izquierdo de 8.5 x 7 cm vascularizada. Escáner de abdomen y pelvis (09-2013) evidenció presencia de una lesión sólida sustitutiva hepática de apariencia neoplásica en el lóbulo hepático izquierdo de 10 x 7 cm, con áreas centrales de aspecto necrótico. Se solicitó AFP (alfa feto proteína) (09-2013) cuyo valor fue informado como mayor de 350 ng/ml. La serología fue negativa para VHB y VHC.

Se realizó una biopsia hepática por punción de la lesión tumoral (09-2013) cuyo examen microscópico presentaba aspecto morfológico de hepatocarcinoma (Fig 1). Se completó estudio con inmunohistoquímica, resultando CD10 (++) citoplasmático, Hepatocito (+++), Alfa-fetoproteína (++) lo cual es compatible con diagnóstico de hepatocarcinoma. No se contó con estudio molecular del material biopsiado por falta de acceso a éste.

También se realizó PET CT (09-2013) que mostró una lesión hepática mal definida hipermetabólica compatible con antecedente de Hepatocarcinoma, de 8,9 x 9,0 cm y SUV máx. 11.7 y una lesión hipodensa hipermetabólica del cuello femoral izquierdo, cuya biopsia resulta compatible con metástasis ósea de hepatocarcinoma.

Se inició tratamiento con quimioembolización completándose 3 sesiones las que se realizaron entre Octubre del 2013 y Febrero del 2014. Posteriormente se lleva a cabo cirugía de estabilización de la lesión del cuello femoral izquierdo (02-2014) y radioterapia paliativa, 30 Gy en 10 sesiones sobre esta localización, lográndose una buena respuesta analgésica. Continuó tratamiento con ácido zolendrónico 4 mg IV cada 28 días por 18 meses y sorafenib 400 mg, dos veces al día desde Mayo/2014.

A los pocos días de iniciado el tratamiento con sorafenib, el paciente evolucionó con elevación de pruebas hepáticas, fiebre (hasta 38.5°C) y elevación de cifras tensionales. Dentro de los exámenes de laboratorio destacan: Fosfatas alcalinas (FA): 223 UI/L, GOT (AST) 414 UI/L, GPT (ALT) 670 UI/L, Bilirrubinemia en rangos normales, Deshidrogenasa Láctica 314 U/L, Proteína C Reactiva elevada (265 mg/L). Una nueva ecotomografía abdominal no evidenció patología obstructiva hepática-biliar. Se interpretó este cuadro clínico como una hepatitis secundaria a drogas, suspendiéndose el tratamiento antineoplásico, el que posteriormente se reinicia en junio de 2014 a dosis del 50% con buena tolerancia. Una vez alcanzado valores normales de las pruebas hepáticas se realizó incremento progresivo de dosis de sorafenib no llegando a dosis máxima sugerida. Se realizó control con escáner de tórax, abdomen y pelvis (09-2014) el cual mostró signos de progresión de la lesión primaria con trombosis portal, signos de carcinomatosis peritoneal y adenopatías regionales, ascitis y lesión ósea secundaria en fémur derecho ya conocida. En control de Octubre de 2014 se evidencia elevación de AFP: 7851,75 ng/dl, albúmina plasmática 2,65 gr/dl, GOT (AST) 78 U/L, GPT (ALT) 81 U/L, FA 254 U/L, Bilirrubina total y directa normal. Escáner de abdomen y pelvis evidencia aumento de trombosis de vena porta y aparición de signos de hipertensión portal, decidiéndose suspender quimioterapia y mantener al paciente en cuidados paliativos exclusivos. Paciente falleció a fines de Enero del 2015.

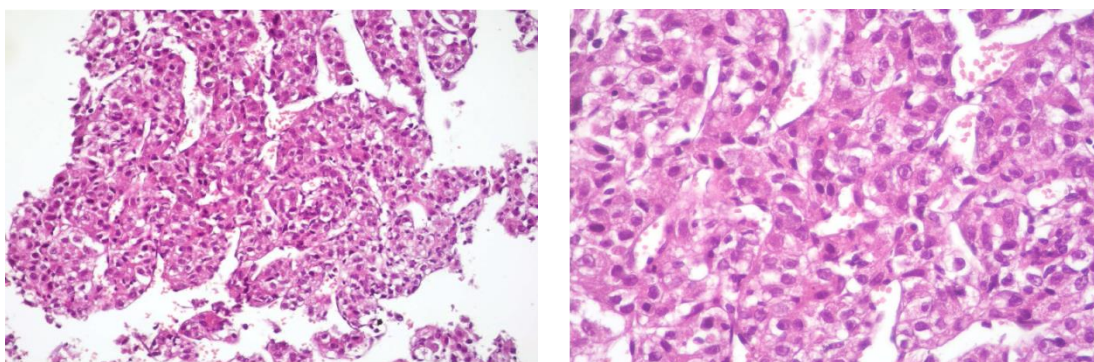


Figura 1. Microfotografías de examen microscópico de material obtenido por biopsia por punción de lesión hepática en las cuales se reconoce parénquima hepático de tipo residual con marcada fibrosis con formación aparente de puentes e infiltrado linfocitario a nivel de la interfase con focos de necrosis y desaparición de las células de la placa limitante. En otras áreas se observa marcada fibrosis con infiltración linfocitaria y proliferación de grupos celulares que se disponen en partes en cordones en partes trabéculas constituidos por células que presentan moderadas irregularidades nucleares y celulares, polimorfismo y anisocariosis con nucléolos prominentes y pérdida de la relación núcleo-citoplasma, compatible con hepatocarcinoma.

Paciente B:

Paciente masculino, gemelo idéntico de paciente A, 61 años al momento del diagnóstico de Hepatocarcinoma. Tenía antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial, ambas patologías bajo buen control y tratamiento farmacológico. Además se registran antecedentes de tabaquismo y consumo ocasional de alcohol suspendidos el año 1994.

En marzo del 2010 inicia cuadro de dolor abdominal y baja de peso de 20 kilos en tres meses. La endoscopia digestiva alta demostró presencia de várices esofágicas y gastritis hipertensiva. La ecotomografía abdominal y la resonancia nuclear magnética de abdomen mostraron la presencia de lesiones tumorales de hasta 11 cm en domo hepático, con nódulos satélites compatibles con un hepatocarcinoma. Además se observan metástasis en glándula suprarrenal derecha. La serología para VHB y VHC fue negativa. El valor de Alfa Feto Proteína fue de 2200 ng/dl en Junio de 2010. El paciente fue derivado a un centro de referencia en Santiago de Chile en Julio 2010, donde nuevas imágenes además demostraron la presencia de adenopatías abdominales en hilio hepático, retroperitoneales y nódulos peritoneales. No se tomó biopsia y estando en ECOG 1 inició tratamiento con Sorafenib. Lamentablemente a los 15 días de haber iniciado el tratamiento el paciente tuvo un rápido deterioro clínico secundario a su agresiva enfermedad de base, suspendiéndose el tratamiento farmacológico y falleciendo un mes después.

Discusión:

El hepatocarcinoma es uno de los cánceres en los que se ha logrado identificar con fuerte evidencia una gran parte de sus factores de riesgo, siendo su asociación principal a daño hepático crónico y cirrosis hepática (4). En Chile no existen cifras oficiales de incidencia y de mortalidad por hepatocarcinoma, sin embargo, se conoce su relación con la cirrosis hepática (enfermedad de alta prevalencia asociada principalmente al consumo de alcohol) y hepatitis crónica por virus hepatitis B- C (11).

A pesar de conocerse los factores de riesgo de esta enfermedad y ser sabido que la mayoría de los pacientes con HCC tiene al menos un factor de riesgo caracterizable, el desarrollo de HCC en población general con dichos factores de riesgo es bastante menor, por tanto se ha sospechado que las variaciones genéticas podrían influenciar el riesgo de desarrollo de HCC en los pacientes afectados (12). Este hecho, sumado al pobre pronóstico de la enfermedad y a la escasez de tratamientos óptimos disponibles en etapas avanzadas, ha impulsado en los últimos años múltiples estudios con el fin de comprender la compleja patogénesis, colaborar en la pesquisa precoz y desarrollar nuevas terapias que permitan mejorar el pronóstico actual de la enfermedad. Se ha caracterizando el desarrollo de HCC como un proceso de múltiples pasos, en los cuales existe una acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas que llevarán a la activación de oncogenes e inactivación de tumores supresores de genes que conducirán finalmente a la iniciación y progresión del cáncer (13). Dentro de los mecanismos identificados en la

hepatocarcinogénesis se encuentran las disfunciones de los telómeros que conduce a inestabilidad cromosomal, mutaciones del gen supresor de tumores p53 y pérdida de su heterocigosidad, mutaciones en gen Rb y β -catenina, alteraciones de las vías de señalización de Wnt, TGF β y Ras, cambios en la expresión de micro RNA, metilación aberrante del ADN, modificación de histonas y expresión alterada de ARN no codificante (lncRNA), entre otros (13,14).

Múltiples reportes de agregación familiar en HCC han sido publicados en la literatura, asociados principalmente a infección crónica por virus hepatitis B (15–18), pero los estudios epidemiológicos genéticos y moleculares en estas poblaciones son escasos y aunque se han caracterizado polimorfismos de algunos genes seleccionados como factores de riesgo de HCC, sus resultados son confusos debido a limitaciones estadísticas y metodológicas, no pudiendo identificarse con suficiente evidencia hasta el momento el efecto de genes individuales como factores de riesgo de HCC. Aún se encuentra en estudio la interacción de estos genes con factores ambientales, así como su relación con la expresión fenotípica y pronóstico de esta enfermedad (12,19,20).

En este contexto, el estudio de la hepatocarcinogénesis en gemelos monocigotos representa un importante aporte al esclarecimiento de la patogénesis del HCC debido a que comparten el código genético y los factores ambientales en la edad temprana, permitiendo analizar variaciones epigenéticas sin la influencia de factores confundentes e identificar separadamente la contribución del ambiente y la herencia (21). En nuestra revisión de la literatura encontramos solamente dos casos reportados previamente de HCC en gemelos idénticos. El primer reporte se refería a gemelos con colestasis intrahepática familiar que murieron a los 10 años por HCC (22). En el segundo reporte, los gemelos de 59 años tuvieron presentación simultánea de la enfermedad, con infección crónica por virus hepatitis B, fueron tratados con doxorrubicina sin respuesta y fallecieron con una semana de diferencia; se realizó estudio genético de los tumores, encontrándose pérdida de heterocigosidad del gen retinoblastoma en el alelo codificante para XbaI RFLP, lo cual es interpretado por los autores como un probable responsable del rol del virus hepatitis B en la hepatocarcinogénesis, a pesar de no haberse comprobado integración del ADN del virus en el ADN celular de estos pacientes (23).

En nuestro reporte de caso, encontramos a gemelos con hallazgos de imágenes compatibles con daño hepático crónico, con diagnóstico de HCC en la edad adulta, sin antecedentes ambientales relevantes, que presentaron una evolución rápidamente metastásica y mala respuesta al tratamiento. Resulta llamativo el diagnóstico de HCC en estos hermanos dentro de un corto periodo de tiempo entre uno y otro, coincidente con los casos previamente discutidos y con lo reportado en la literatura en hermanos no gemelos, en los cuales la diferencia del tiempo de diagnóstico no es mayor a 5 años (15). No es sorprendente que nuestros pacientes no presentaron portación crónica de VHB ni de VHC, debido a la situación de nuestro país, el cual es considerado de baja endemia de hepatitis B y C, con un riesgo de portación crónica menor a un 2% durante la vida (24). Solo identificamos la DM 2 como factor de riesgo identificable y común en estos pacientes gemelos idénticos.

Lamentablemente, no pudimos realizar estudios genéticos y de polimorfismos en los tumores de nuestros pacientes que permitieran aportar sobre posibles factores de susceptibilidad para el desarrollo del HCC, lo cual sería interesante de abordar ya que no existe publicada una caracterización de este tipo en nuestra población, dado que el HCC es un problema de salud creciente en nuestro país.

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, "Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base". No. 11 [Internet]. Vol. 11, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013. p. <http://globocan.iarc.fr>
2. Ahmed F, Perz JF, Kwong S, Jamison PM, Friedman C, Bell BP. "National trends and disparities in the incidence of hepatocellular carcinoma, 1998-2003". *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2008 [cited 2016 Apr 13];5(3):A74.
3. Beasley RP. Hepatitis B virus. "The major etiology of hepatocellular carcinoma". *Cancer* [Internet]. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1988 May 15 [cited 2016 Apr 13];61(10):1942–56.
4. Forner A, Llovet JM, Bruix J. "Hepatocellular carcinoma". *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;379(9822):1245–55.
5. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, Ladrón De Guevara L. "The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective". *Oncologist*. 2010;15(suppl 4):5–13.
6. Negri E, Vecchia C La, Franceschi S. "Family history and the risk of liver" , *Pancreatic Cancer ' 1 Gallbladder* , and. 1994;3(May):209–12.
7. Loomba R, Liu J, Yang H, Lee M, Wang L, Iloeje UH, et al. "Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma". *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;11(12):1636-45
8. Weledji EP, Nsagha DS, Enoworock G, Mouladje M. "Familial hepatocellular carcinoma in an endemic area: two case reports". *BMC Res Notes*. 2015 Sep 5;8:415
9. KAPLAN L, COLE SL. "Fraternal primary hepatocellular carcinoma in three male, adult siblings". *Am J Med* [Internet]. 1965 Aug [cited 2016 Apr 13];39:305–11.
10. Hagstrom RM, Baker TD. "Primary hepatocellular carcinoma in three male siblings". *Cancer* [Internet]. 1968 Jul [cited 2016 Apr 13];22(1):142–50.
11. Sierra S P, Pivcevic C D, Retamal C A, Latorre B P, Contreras B J, Silva F C. "Hepatocarcinoma y trombosis portal diagnosticados por ecografía y tomografía computada en pacientes cirróticos chilenos en un hospital público, 2004 - 2011". *Rev Chil Radiol* [Internet]. Sociedad Chilena de Radiología; 2012 [cited 2016 Apr 18];18(1):18–21.
12. El-Serag HB, Rudolph KL. "Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis". *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557–76.
13. Liu M, Jiang L, Guan X-Y. "The genetic and epigenetic alterations in human hepatocellular carcinoma: a recent update". *Protein Cell* [Internet]. 2014;5(9):673–91.

14. Teufel A, Staib F, Kanzler S, Weinmann A, Schulze-Bergkamen H, Galle PR. "Genetics of hepatocellular carcinoma". *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(16):2271–82.
15. Gong HM. "Family aggregation of hepatocarcinoma--preliminary analysis". *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi [Internet]*. 1985 Nov [cited 2016 Apr 19];7(6):408–10.
16. McMahon BJ. "Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: family matters". *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2013;11(12):1646–7.
17. Yu M, Chang H, Chen P, Liu C, Liaw Y, Lin S. "Increased risk for hepatitis B-related liver cirrhosis in relatives of patients with hepatocellular carcinoma in northern Taiwan." 2002;(1):1008–15.
18. Zhong Y, Yan J, Deng M, Hu K, Yao Z, Zou Y, et al. "Impaired phosphate and tension homologue deleted on chromosome 10 expression and its prognostic role in radical surgery for hepatocellular carcinoma with family aggregation resulting from hepatitis B and liver cirrhosis". *Exp Biol Med*. 2013;238:866–73.
19. Tovar V, Villanueva A, Llovet JM. "Biología celular y genética en el cáncer de hígado." *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30(6):360-9
20. Hattersley AT, McCarthy MI. "What makes a good genetic association study? " *Lancet*. 2005;366(9493):1315–23.
21. Roos L, Spector TD, Bell CB. "Using epigenetic studies in monozygotic twins to improve our understanding of cancer". *Epigenomics*. 2014;6(3):299–309.
22. Dahms BB. "Hepatoma in familial cholestatic cirrhosis of childhood: its occurrence in twin brothers". *Arch Pathol Lab Med [Internet]*. 1979 Jan [cited 2016 Apr 13];103(1):30–3.
23. Demir G, Belentepe S, Ozguroglu M, Celik AF, Sayhan N, Tekin S, et al. "Simultaneous presentation of hepatocellular carcinoma in identical twin brothers". *Med Oncol [Internet]*. 2002;19(2):113–6.
24. Zunino M. E. "Epidemiología de la hepatitis B en Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica". *Rev. chil. infectol*. v.19 n.3 Santiago 2002