

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**



CASO CLÍNICO

Adenocarcinoma hepatoide gástrico con metástasis hepáticas como manifestación inicial. Reporte de caso

Ricardo Díaz de León-Medina^{a,*}, Gustavo Sergio Moctezuma-Bravo^a, Francisco Javier Rodríguez-Quilantán^b, Jesica Griselda Reyes-Contreras^c, Miguel Ángel Rivera-Hernández^d y Jorge Alfredo García-Hernández^e

^a Departamento de Patología, Hospital General de Zona No. 50, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, S.L.P., México

^b Servicio de Cirugía General, Hospital General de Zona N° 50, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, S.L.P., México

^c Servicio de Oncología Médica, Hospital General de Zona N° 50, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, S.L.P., México

^d Servicio de Endoscopia, Hospital General de Zona N° 50, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, S.L.P., México

^e Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud, Hospital General de Zona N° 50, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, S.L.P., México

PALABRAS CLAVE

Carcinoma gástrico; Adenocarcinoma hepatoide; Clasificación de Bormann; Tratamiento paliativo; México.

Resumen El adenocarcinoma hepatoide de estómago es una entidad poco común, pero con una alta mortalidad a corto plazo. El 64% de estos tumores son productores de alfafetoproteína (AFP) y el 5.9% de pigmento biliar, siendo esta última característica subestimada como criterio histológico; sin embargo su detección en tinciones de rutina, puede orientar al diagnóstico y permitir la instauración temprana del tratamiento. Se presenta un caso con adenocarcinoma gástrico de tipo hepatoide (ACH), con metástasis hepáticas como presentación clínica inicial, con producción de bilis tanto en el tumor primario gástrico, como en la metástasis hepática, inicialmente diagnosticada como carcinoma hepatocelular.

* Autor para correspondencia: Mariano Jiménez N° 1866-A, C.P. 78280, San Luis Potosí, S.L.P., México. Teléfono: (444) 820 0027. Celular: (444) 122 3697. Correo electrónico: doc.diazdeleon@hotmail.com (R. Díaz de León-Medina).

KEYWORDS

Gastric carcinoma;
Hepatoid adenocarci-
noma; Bormann classi-
fication; Palliative
treatment; Mexico.

Gastric hepatoid adenocarcinoma with liver metastasis as first manifestation. A case report

Abstract The gastric hepatoid adenocarcinoma (HAC) is a very rare malignant neoplasm, but with a high short-term mortality. About 64% of these tumors are alpha-fetoprotein (AFP) producers and 5.9% of them might produce bile pigment, therefore the latter have been underestimated as characteristic histologic criteria; however their detection in routine stains, may guide to early diagnosis of HAC allowing timing treatment. We report a case of gastric hepatoid adenocarcinoma, with liver metastases as first clinical presentation, with bile production in the primary gastric tumor, as in liver metastases, which was initially diagnosed like hepatocellular carcinoma.

Introducción

Las neoplasias gástricas se dividen histológicamente en tumores epiteliales, tumores no epiteliales y tumores secundarios. La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de los tumores de tipo epitelial¹, se muestra en la tabla 1.

De estos, el adenocarcinoma es el más frecuente; se trata de una entidad de distribución mundial con una incidencia de 800,000 casos por año, la mayoría de ellos en países en vías de desarrollo¹. Actualmente, se considera que la etiología del adenocarcinoma gástrico (principalmente de tipo intestinal) es multifactorial, con cierto énfasis en los factores ambientales como la alimentación rica en sal y en carnes ahumadas, así como la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). La relación con factores ambientales en el adenocarcinoma de tipo difuso no es tan clara, dándose una mayor importancia a los factores genéticos. Del 1.5% al 15% de la totalidad de los adenocarcinomas gástricos son productores de alfafetoproteína (AFP)^{1,2}, de estos, la mayoría muestra características histológicas que semejan al carcinoma hepatocelular³. El adenocarcinoma gástrico de tipo hepatoide (ACH), es una neoplasia recientemente descrita, con predominio en el sexo masculino (84.6%), de mayor frecuencia en la séptima década de la vida, aunque se han descrito también en pacientes jóvenes^{4,6}. El síntoma más común es el dolor abdominal, seguido por fatiga y distensión^{5,6}; en algunos pacientes se presenta anemia, ya sea por hemorragia secundaria a ulceración de la neoplasia o por disminución en la ingesta alimenticia. Este tipo de tumor se caracteriza por presentar un aspecto histológico muy semejante al carcinoma hepatocelular con producción de AFP en el 64% de los casos, y/o bilis en las células proliferantes en el 5.9% de los mismos y su diagnóstico se basa en el patrón histológico, complementándose en el perfil de inmunohistoquímica, pero con poco énfasis en la producción de bilis por las células tumorales.

Presentación del caso

Paciente femenino de 38 años de edad, quien acudió a nuestra Institución por primera vez, el 25 de abril del 2011; inició su sintomatología dos meses atrás al referir dolor epigástrico y en hipocondrio derecho con irradiación a dorso, náusea y vómito, saciedad temprana, disminución considerable de la ingesta y pérdida de peso progresivo. Existía

el antecedente de enfermedad ácido-péptica de 13 años de evolución, en tratamiento irregular con ranitidina y omeprazol. A la exploración física destacó palidez de tegumentos, mucosa oral seca, campos pulmonares con estertores subcrepitantes y derrame pleural en base derecha, con índice de masa corporal de 24 kg/m². Estudios de laboratorio evidenciaron anemia microcítica e hipocrómica, así como desnutrición. El ultrasonido hepático reportó "múltiples lesiones hipoecogénicas heterogéneas", considerándose el diagnóstico diferencial entre hiperplasia nodular múltiple vs. metástasis de primario desconocido. Los marcadores tumorales séricos: antígeno carcinoembrionario y CA 19-9 (*carbohydrate antigen 19-9*), resultaron dentro del rango normal. Se procedió a la toma de biopsia hepática por laparoscopia, obteniendo el diagnóstico histopatológico de carcinoma poco diferenciado, sin embargo en la revaloración histológica se observó una neoplasia histológicamente maligna compuesta por elementos celulares de abundante citoplasma granular, que focalmente presentaron pigmento biliar, los núcleos de contornos irregulares con nucléolo

Tabla 1 Clasificación de tumores gástricos epiteliales, según la OMS

Tumores gástricos epiteliales

- Adenocarcinoma
 - Tipo intestinal
 - Tipo difuso
- Adenocarcinoma papilar
- Adenocarcinoma tubular
- Adenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma de células en anillo de sello
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma epidermoide
- Carcinoma indiferenciado
- Carcinoma de células pequeñas
- Otros
 - Carcinoma de células parietales
 - Carcinoma hepatoide
 - Tumor de senos endodérmicos
 - Coriocarcinoma

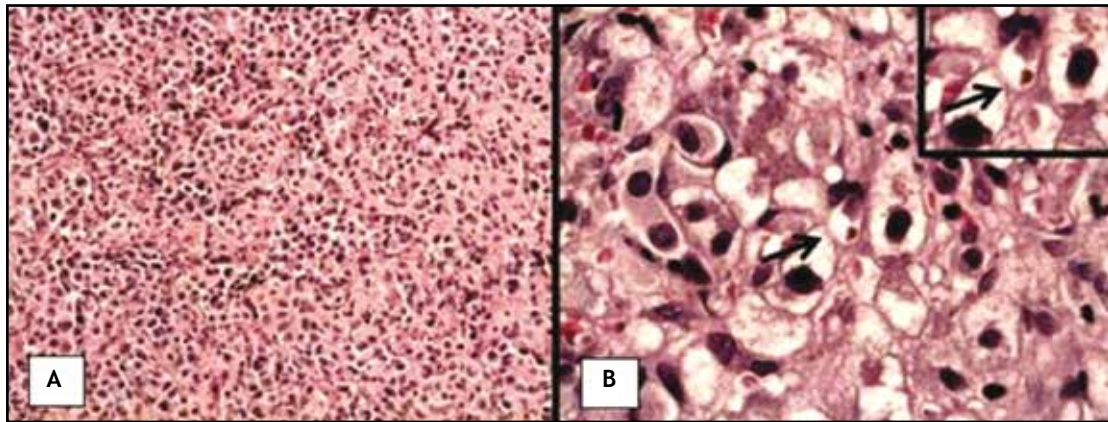


Figura 1 Biopsia hepática. **A)** Proliferación maligna con patrón vagamente nodular y en cordones (10x). **B)** Acercamiento (40x) con recuadro donde se observa pigmento biliar en el citoplasma de las células neoplásicas (flechas).

basófilo visible y un patrón de proliferación predominantemente sólido y en cordones (patrón medular), estableciendo el diagnóstico de carcinoma hepatocelular (fig. 1).

Posteriormente, al ser referido al Servicio de Oncología, éste consideró que las características clínicas y radiológicas en el paciente eran más compatibles con enfermedad metastásica que con tumor hepático primario, por lo que solicitó estudios complementarios; la tomografía axial computarizada (TAC) evidenció múltiples lesiones hepáticas, heterogéneas con zonas de necrosis, lesión dominante en el lóbulo derecho y engrosamiento difuso de la pared gástrica (fig. 2).

La endoscopia gástrica reportó múltiples lesiones de aspecto tumoral, en fondo, cuerpo y antro gástrico, de base sésil, friables, Bormann 4, tomándose biopsias de cada lesión. El estudio histopatológico evidenció lesión maligna que infiltraba la lámina propia y envolvía las glándulas gástricas, los elementos proliferantes muestran abundante citoplasma con presencia de gránulos de pigmento biliar y pleomorfismo nuclear con nucléolos evidentes, así como células en anillo de sello aisladas. Con estos nuevos hallazgos se establece el diagnóstico de adenocarcinoma hepatoide de estómago, con áreas de carcinoma de tipo difuso con células en anillo de sello, con permeación linfovascular extensa (fig. 3). Se realizó el estudio confirmatorio por medio de inmunohistoquímica, con marcadores para *hepatocyte paraffin 1* (Hep Par-1) y antígeno carcinoembrionario, resultando focalmente positivos, y AFP negativa.

El Servicio de Oncología inició quimioterapia paliativa, pero en la segunda sesión se encontró a la paciente en malas condiciones generales, adelgazada, con índice de masa corporal de 20.71 kg/m², con insuficiencia respiratoria moderada, taquicardia, palidez de tegumentos y polipnea, con dolor a la palpación de hígado y hepatomegalia. En base a su estado clínico se aplicó una dosis menor de quimioterapia. Siete días después acudió al Servicio de Urgencias con progresión de la disnea y dolor lumbar, además de facies de hepatópata, caquética, abdomen globoso por líquido de ascitis, múltiples hematomas y petequias en sitios de pun-



Figura 2 Tomografía axial computada en fase simple. Múltiples lesiones hipodensas en ambos lóbulos hepáticos con tumor dominante en el lóbulo derecho.

ción, evolucionando tórpidamente y falleciendo el 9 julio del 2011 (75 días después).

Discusión

Dentro de las neoplasias epiteliales gástricas, el adenocarcinoma hepatoide es infrecuente con características clínico-patológicas bien definidas, que ante su baja frecuencia y escaso conocimiento de la misma implica una mayor dificultad diagnóstica. Es una neoplasia muy rara, productora en su mayoría de AFP (64%), reportándose una baja incidencia de 0.17% a 0.73%^{4,5}, probablemente debida a la dificultad para el diagnóstico con métodos habituales de histoquímica, que lleva a un subregistro de la misma.

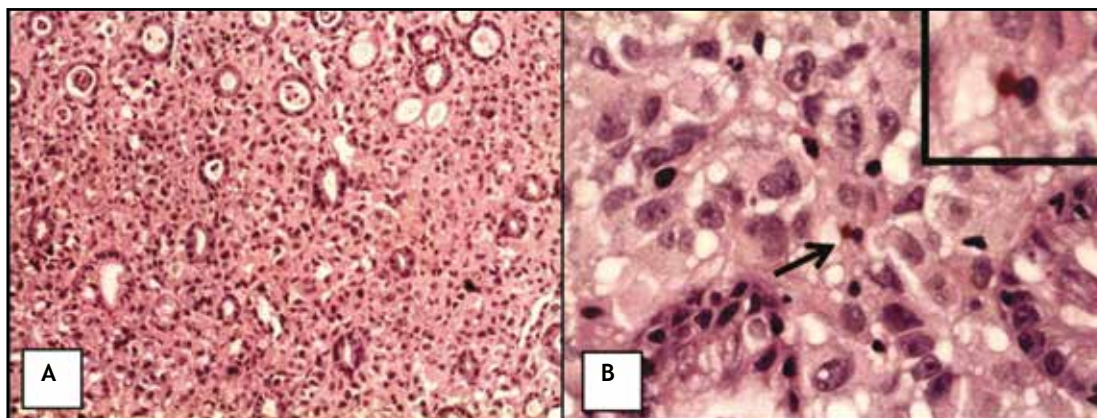


Figura 3 Biopsia gástrica. **A)** Presencia de células neoplásicas pleomórficas infiltrando la lámina propia y envolviendo las glándulas normales (10x). **B)** Acercamiento (40x) con recuadro, se observa pigmento de aspecto biliar en el citoplasma de las células neoplásicas (flecha).

Fue descrita en 1970 por Bourreille⁷. Caracterizada por presentar un aspecto histológico que semeja al carcinoma hepatocelular, que frecuentemente producen AFP y en algunos casos pigmento biliar.

En 1981, Kodama describió dos patrones histológicos en los carcinomas gástricos productores de AFP; el primer patrón llamado “tipo medular” se caracteriza por células poligonales con abundante citoplasma granular y nucléolos prominentes, dispuestas en nidos y cordones así como abundantes sinusoides vasculares, el segundo patrón “tipo papilar” o “tubular” bien diferenciado, en donde domina el aspecto de células claras⁸.

Ishikura, en 1985, propuso que las neoplasias con las características antes mencionadas fueran consideradas como una nueva entidad en vez de una variedad del adenocarcinoma convencional², y posteriormente informó una serie de 7 casos, donde resalta el hecho de que estómago e hígado tienen origen embriológico común a partir del intestino anterior, y que alteraciones en la diferenciación neoplásica llevan a una dirección hepatocelular en vez de gástrica⁹. Esta variedad de adenocarcinoma se ha reportado también en esófago, ámpula de Vater, recto, páncreas, pulmón, vejiga, riñón, ovarios, endometrio y cérvix³.

Para el 2002, se propuso clasificar al ACH en dos grupos, dependiendo de sus características histológicas: el primero con aspecto hepatoide en su totalidad, y el segundo con una combinación de adenocarcinoma (tipo intestinal y/o difuso), ACH (como en el caso que presentamos). En ambos, se pueden observar glóbulos hialinos PAS positivos, distasa-resistentes, así como bilis en el citoplasma de algunas de las células neoplásicas^{6,10}; este último hallazgo es poco frecuente, sin embargo en caso de presentarse apoya fuertemente el diagnóstico, siempre y cuando se cuente con los criterios histológicos. En los informes de casos aislados^{2,11-14} y series de casos^{3, 5,10,15,16}, los autores basan el diagnóstico en el patrón histológico, apoyándose en el perfil de inmunohistoquímica. Se ha propuesto que el anticuerpo monoclonal Hep

Par-1 como específico para tumores primarios hepáticos, sin embargo se ha demostrado que las neoplasias con diferenciación hepatoide muestran también positividad focal, lo que puede ser de utilidad para la confirmación diagnóstica¹⁷. Otro marcador importante es la AFP con una positividad del 46% al 94%, seguido por α 1-antiquimiotripsina (ACT) y α 1-antitriptasa (AAT)⁵. Actualmente, se reconoce que un alto porcentaje de los adenocarcinomas hepatoides no son productores de AFP (46%)¹⁶ y Yu, remarca que en sus 20 casos estudiados, sólo el 5.9% produjeron bilis¹⁰.

Clínicamente, la presentación es inespecífica y el síntoma reportado más frecuentemente es el dolor abdominal, seguido por fatiga y distensión^{4,5}. Frecuentemente, la primera manifestación clínica es secundaria a las metástasis hepáticas o al compromiso de los ganglios linfáticos regionales^{5,15,18,19} y ocasionalmente a pulmón y cerebro^{5,6,20}, que debido a la actividad antiproteasa de algunas moléculas producidas por este tipo de tumor (ACT y/o ATT), facilitan la permeación venosa y linfática temprana¹⁵.

Endoscópicamente, Sun informó que el 42% de las lesiones correspondían a Bormann 3, 19% a Bormann 2 y sólo en el 15% de sus casos detectaron neoplasia intramucosa sin invasión a pared gástrica, por lo tanto 65% de los pacientes se encontraban en estadios clínicos avanzados III (27%) y IV (38.5%) al momento del diagnóstico⁴.

Nagai informó en el 2011, que en sus pacientes la supervivida a 5 años en enfermedad localmente avanzada es del 21% en adenocarcinomas hepatoides, independientemente de la producción de AFP, comparado con el 38% en los adenocarcinomas de tipo intestinal¹⁶. Recientemente, Zhang mostró que la cirugía radical con linfadenectomía regional, así como la resección de las metástasis hepáticas en lo posible y la quimioterapia adyuvante, se encuentran asociadas a un incremento en la supervivida de hasta 27.5% a 3 años, siendo el estadio patológico, la cirugía y la quimioterapia adyuvante, los factores que más influyen en el pronóstico de los pacientes⁵.

Conclusión

El adenocarcinoma hepatoide de localización gástrica es una neoplasia maligna altamente agresiva, sin embargo la detección y tratamiento temprano puede mejorar el pronóstico de los pacientes. El conocimiento de los criterios histológicos y comportamiento del tumor es esencial para establecer el diagnóstico. El hallazgo microscópico de pigmento biliar en una neoplasia gástrica es poco frecuente y subestimado, pero al encontrarse, orienta al patólogo y clínico en el diagnóstico, así como a la búsqueda de metástasis en estadios tempranos, que es una característica de este tumor. Desafortunadamente, con la aparición de los síntomas, la mayoría de los pacientes ya presentan metástasis a hígado, como en nuestro caso, y/o a ganglios linfáticos regionales. No obstante, con el diagnóstico e instauración de un tratamiento temprano con quimioterapia adyuvante, cirugía y resección en lo posible de las metástasis hepáticas, pudiera incrementarse la sobrevida. Por lo anterior, ante una lesión hepática sospechosa clínicamente de ser metastásica, y que histológicamente presenta pigmento biliar y/o producción de AFP, es importante recordar que “las neoplasias con aspecto hepatoide y producción de AFP y/o bilis no siempre son hepatocarcinomas”, y siempre debe realizarse correlación clínico-patológica como parte del estudio y manejo integral del paciente.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Fenoglio-Preiser C, Muñoz N, Carneiro F, et al. Gastric carcinoma. En: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. WHO classification of tumors. Tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000. p. 39-52.
2. Ishikura H, Fukazawa Y, Ogasawara K, et al. An AFP-Producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation: a case report. *CANCER* 1985;56:840-848.
3. Motoyama T, Aizawa K, Watanabe H, et al. A-Fetoprotein-producing gastric carcinomas: a comparative study of three different subtypes. *Acta Pathol Jpn* 1993;43:654-661.
4. Sun K, Sae-Won H, Do-Youn o, et al. Clinicopathologic Characteristics And Treatment Outcomes Of Hepatoid Adenocarcinoma Of The Stomach, A Rare But Unique Subtype Of Gastric Cancer. *BMC Gastroenterology* 2011;11:56.
5. Zhang J, Shi S, Shao Y. Clinicopathological and Prognostic Features of Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach. *Chinese Medical Journal* 2011;124:1470-1476.
6. Inagawa S, Shimazaki J. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2001;4:43-52.
7. Bourreille J, Metayer P, Sauger F, et al. Existence d'alpha-fetoprotein au cours d'un cancer secondaire du foie d'origin gastrique. *Press Med* 1970;78:1277-1278.
8. Kodama T, Kameya T, Hirota T, et al. Production of alpha-fetoprotein, normal serum protein, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: histologic and immunohistochemical analysis of 35 cases. *CANCER* 1981;48:1647-1655.
9. Ishikura H, Kirimoto K, Shamamoto M, et al. Hepatoid Adenocarcinomas of the Stomach. An analysis of seven Cases. *CANCER* 1986;58:119-126.
10. Yu C, Meng G, Hu W. Gastric Hepatoid adenocarcinoma: a Clinicopathological study of 20 cases. *Chin j Gen Surg* 2002;17:456-458.
11. Plaza J, Vitellas K, Frankel W. Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach. *Annals of Diagnostic Pathology* 2004;7:137-141.
12. Güngör U, Abdullah B, Koray C, et al. Alpha Fetoprotein Producing Gastric Hepatoid Adenocarcinoma. *J Pak Med Assoc* 2006;56:292-294.
13. Galvez-Muñoz E, Gallego-Plazas J, Gonzalez-Orozco V, et al. Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach- a diferent histology for not so different gastric adenocarcinoma: a case report. *International Seminars in Surgical Oncology* 2009;6:13.
14. Panagiotis J, Vlachostergios J, Ioannis A, et al. AFP-producing hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a case report. *Cases Journal* 2009;2:92-96.
15. Ishikura H, Kishimoto T, Andachi H, et al. Gastrointestinal Hepatoid Adenocarcinoma: Venous Permeation And Mimicry Of Hepatocellular Carcinoma, A Report Of Four Cases. *Histopathology* 1997;31:47-54.
16. Nagai E, Toshihiko Ueyama T, Takashi Yao T, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. A Clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *CANCER* 1993;72:1827-1835.
17. Maitra A, Murakata L, Albores-Saavedra J. Immunoreactivity for Hepatocyte Paraffin 1 Antibody in Hepatoid Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract. *Am J Clin Pathology* 2001;115:689-694.
18. Roberts CC, Colby TV, Batts KP. Carcinoma of the stomach with hepatocyte differentiation (hepatoid adenocarcinoma). *Mayo Clin Proc* 1997;72:1154-1160.
19. Gao YB, Zhang DF, Jin XL, et al. Preliminary study on the clinical and pathological relevance of gastric hepatoid adenocarcinoma. *J Dig Dis* 2007;8:23-28.
20. Zhang S, Wang M, Xue Y, et al. Cerebral metastasis from hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *World J Gastroenterol* 2007;13:5787-5793.